

Lülivaheketta degeneratsiooni ja prolapsi tekkepõhjused

Kennet Kõiv¹, Leho Kõiv², Tõnu Rätsep², Marina Aunapuu³, Andres Arend³

Eesti Arst 2025;
104(4):210–216

Saabunud toimetusse:
07.10.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
30.12.2024
Avaldatud internetis:
24.04.2025

¹ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla
neurokirurgia keskus;
² Tartu Ülikooli Kliinikumi
närvikliinik;
³ Tartu Ülikooli
meditsiiniteaduste
valdkonna bio- ja
siirdemeditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Kennet Kõiv
kennet.koiv@
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:
lülivaheketas, disk, diski
prolaps, degeneratsioon,
liigesekõhre vahekihi valk

Lülivahekettad ehk intervertebraalsed diskid ühendavad lülisambas naaberlülisid omavahel ja annavad tänu oma ainupärasele ehitusele sellele nii liikuvuse kui ka amortisaatori rolli. Samas tekivad vananemisele ja degeneratsioonile viitavad muutused diskikoos varem kui mistahes muus organismi sidekoelistes tugistruktuurides. Seda peetakse kliiniliselt oluliseks, sest diski degeneratsioon on seotud seljavaluga. Praegused ravimeetodid on valdavalt konservatiivsed, harvem ka kirurgilised ning on suunatud enamasti sümptomite otsesele leevendamisele. Osal juhtudel jääb valutekke põhjus selgusetuks. Uued arengusuunad, geneetilised ja bioloogilised lähenemisviisid võivad tulevikus võimaldada paremat lülivaheketta degeneratsiooni diagnoosimist ning ka diski prolapsi tekke pärssimist ja ravi tõhususe parandamist.

Viimasel paaril aastakümnel on tõukeliselt suurenenud bioloogilis-meditsiiniliste teadusuuringute hulk, mis on suunatud lülisamba degeneratsiooni ning sealhulgas lülivaheketta muutuste selgitamisele. USA Riikliku Meditsiini- ja terviseamet (NIH) bibliograafilise andmebaasi andmetel jääb lülisamba degeneratsiooni puudutavate artiklite osakaal veel tugevalt alla teiste liigesepatoloogiate kohta avaldatutele. Samas on keskmise eluea pikenemisega just lülisamba haiguste all kannatavate haigete arv suurenemistendentsiga.

Kuigi lülisamba degeneratsioon ei pruugi olla alati sümptomaatiline (1), põhjustab siiski kaasnev diski muutus paljudel juhtudel valusündroomi seljas või ka närvijuure kompressiooniga kaasnevad sensomotoorset sümptomaatikat. See on saanud arenenud ühiskondade tõeliseks rahvatervise probleemiks, aga samuti nende riikide sotsiaalmajanduslikuks koormiseks (2). Mitmete uuringute alusel on seljavalu levimus vahemikus 7,5% kuni 35% (3, 4). Umbes 10% nendest haigetest käsitletakse kui kroonilise puudega patsiente. Sellest tingituna ongi spinaalsed degeneratiivsed põhjused tekkinud probleemid pälvinud meditsiiniteadlaste suurenenud huvi, millest lähtuvalt on siinkohal vaadeldud nii lülivaheketta degeneratsioonile viivaid protsesse kui ka uuemaid seisukohti lülisambahaiguste käsitleluses.

LÜLIVAHEKETAS EHK INTERVERTEBRAALNE DISK

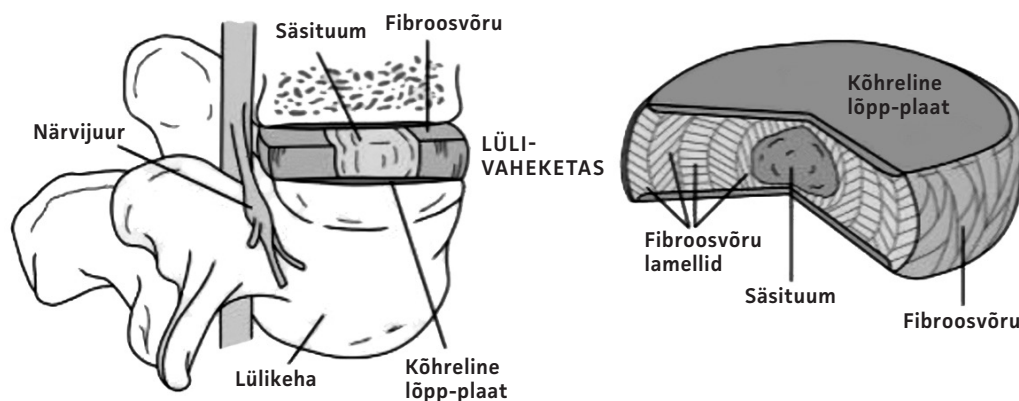
Lülivahekettad on kiudkõhrelised struktuurid, mis kahe lüliskeha vahel paiknedes

võimaldavad küll lülisamba liikumist igas suunas, kuid samas suunavad ja piiravad liikumist lülide vaheliigesed. Kui juba naaberlülide vahel on liikuvus küllaltki piiratud, siis võib see olla vägagi ulatuslik, kui hinnata kogu lülisamba ulatuses tekkivat liikumispiiratust.

Lülivahekettad moodustavad ligikaudu kolmandiku lülisamba kõrgusest ja nende ülesanne on kanda keha mehaanilist raskust ning anda lülisambale liigutustest tulenevat paindlikkust. Nad koosnevad välimisest paksust kiudkõhrelisest fibroosset rõngast ehk fibroosvõrust (*anulus fibrosus*), mis ümbritseb želatiinsemat südamikku. Säsituum (*nucleus pulposus*) on nagu kokkurusutud kummipall ja avaldab vastupanu survejõududele. Kolmanda ehitusliku komponendina on diskid kranialsemalt ja kaudaalsemalt kaetud hüaliinkõhreliste nn lõpp-plaatidega (vt joonis 1). Inimese lülivahekettade degeneratsioon ongi määratud nende kolme põhikomponendi poolt (6, 7). Seejuures peab arvestama ka verevarustuse ja innervatsiooni iseärasusi, sest täiskasvanud normaalses lülivahekettas esinevad veresooned ja närvikiud ainult mõne millimeetri ulatuses fibroosvõru välimises osas.

LÜLIVAHEKETTA STRUKTUURI OMAPÄRA JA DEGENERATSIOONIGA KAASNEVAD BIOKEEMILISED MUUTUSED

Lülivahekettad sisaldavad hõredalt paiknevaid kondrotsüütide ja fibroblastidega sarnaseid rakke. Täiskasvanuil võtavad



Joonis 1. Lumbaalse lülivaheketta skemaatiline joonis (modifitseeritud joonis kirjandusallikast 5).

rakud enda alla ainult umbes 1% ruumalast, mistõttu diski omadusi määrab mahukas rakuväline maatriks (6). Seega reguleerivad just rakuvälise maatriksi koostis ja funktsionaalsus diski mehaanilisi omadusi. Peamist mehaanilist rolli kannavad kaks makromolekulaarset komponenti – kollageenikiud ja proteoglükaanid. I ja II tüüpi kollageenikiudude võrgustik moodustab vastavalt ligikaudu 70% fibroosrõnga ja 20% säsituuma kuivmassist (8, 9). Kollageenifibrillid tagavad diskile tõmbetugevuse ja ankurdavad lõpp-plaadi fibroosrõnga külge. Kui säsituumas paigutuvad II tüüpi kollageenikiud juhuslikult orienteeritult, siis fibroosvõrus on I tüüpi kollageenikiududest moodustunud korrapäraselt ehitunud kontsentrilised lamellid (vt joonis 1). Erinevalt kollageenikiududest moodustavad elastsed kiud ainult 2% fibroosrõnga kuivkaalust, kuid kulgedes radiaalselt ühest lamellist teise, seovad neid omavahel, aidates lülivaheketastel peale paindejõudude toime lõppemist oma algset kuju taastada (6). Teise olulise komponendina lisandub veel agrekaan, diski peamine proteoglükaan, mis vastutab kudede hüdratatsiooni säilitamise eest. Viimase tagavad selle koostises olevad kondroitiin- ja kerataansulfaatahelad. Proteoglükaanide ja vee sisaldus säsituumas (vastavalt ligikaudu 14% ja 80% märgkaalust) on suurem kui fibroosrõngas (vastavalt ligikaudu 5% ja 70% märgkaalust).

Lisaks on diskis palju muid väiksemaid komponente, nagu III, V, VI, IX, X, XI, XII ja XIV tüüpi kollageen, ja väikseid proteoglükaane, nagu lumikaan, biglukaan, dekoriin ja fibromoduliin, ning teisi glükoproteiine, nagu fibronektiin ja amüloid (11–13). Paljude

nende täiendavate maatriksvalkude ja glükoproteiinide funktsionaalne roll ei ole veel selge. Lülivaheketaid võrreldakse sageli liigesekõhrega ning sarnasus avaldub mitmeti, aga eriti ilmneb see biokeemiliste komponentide sarnasuses (14). Siiski on nende kahe koe vahel ka olulisi erinevusi, millest üks on agrekaani koostis ja struktuur.

Lülivaheketta agrekaan on rohkem asendatud kerataansulfaadiga kui see, mida leidub liigesekõhre süvatssoonis. Lisaks on diski agrekaani molekulid vähem agregeerunud (30%), heterogeensemamad, väiksemad ja fragmendid on rohkem lagunened kui sama isiku liigesekõhres (agreggeerunud 80%). Kõige olulisem muutus diski degeneratsioonis ilmneb proteoglükaan agrekaani molekulide lagunemisena. Agrekaani väiksemad fragmendid lahustuvad paremini kui suuremad osad (12). Seetõttu kaovad glükoosaminoglükaanid, millega kaasneb diski maatriksi osmootse rõhu alanemine ja koos sellega väheneb hüdratatsioon. Kuid isegi degenerereerunud lülivaheketaste puhul võivad nende rakud säilitada võime sünteesida suuri agrekaani molekule, millel on terved hüaluronaani siduvad piirkonnad, mis võivad moodustada agregate (13). Vähem on teada, kuidas väikesed proteoglükaaniühendid muutuvad diski degeneratsiooniga. On tõendeid, et dekoriini ja eriti biglukaanide kogused inimese degenerereerunud diskides on võrreldes normaalsetega suurenenud (15).

DEGENEREREERUNUD LÜLIVAHEKETAS

Kasvu ja skeleti küpsemise ajal muutub üleminek fibroosrõnga ja säsituuma vahel vähem ilmseks ning vananedes muutub

säsituum üldiselt fibrootilisemaks ja vähem geelitaoliseks (16). Vanuse ja degeneratsiooni kasvades muutub diskide ehitus järjest ebakorrapärasemaks (vt joonis 2).

Rõngakujulised lamellid diskides muutvad vähem korrastatuks ning hargnevate ja interdigiteerivate kollageeni- ja elastiinivõrkude ehitus muutub kaootilisemaks. Diskides võivad tekkida eriti keskosas murenemised ja säsituumas võivad tekkida lõhed. Degeneratsiooni progresseerumisel leitakse diskides üha sagedamini närvilõpmeid ja neovaskularisatsiooni (17). Toimub rakkude proliferatsioon, mis viib klastrite moodustumiseni, eriti säsituumas. Esineb ka rakusurma ja sel juhul on leitavad nekrootilise ja apoptootilise välimusega rakud. Need mehhanismid on ilmselt väga levinud – on kirjeldatud, et isegi üle poolte

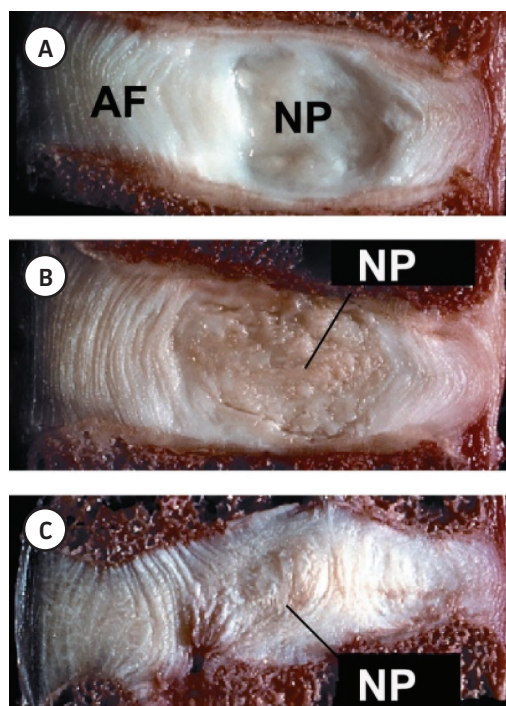
täiskasvanute lülivaheketaste rakkudest on nekrootilised (9, 10).

DEGENERATIIVSETE MUUTUSTE MÕJU LÜLIVAHEKETASTELE JA MUUTUSTEST HAARATUD LÜLISAMBASEGMENDI FUNKTSIOONILE

Proteoglükaanide kadu degeneraerunud lülivaheketastes mõjutab oluliselt diski kande- võimet, kuna diski osmootne rõhk langeb ja disk ei suuda koormuse all hüdratatsiooni säilitada. Suurenenud degeneratsiooni tunnustega diskidel on väiksem veesisaldus kui vanusele vastavatel ning koormamisel kaotavad nad kõrgust ja vedelikku kiiremini ning kipuvad välja võlvuma.

Proteoglükaanide kadumisel ja maatriksi ümberorganiseerumisel on muid olulisi mehaanilisi mõjusid – vedelikusisalduse vähenemise tõttu ei käitu degeneraerunud diskid enam koormuse all hüdrostaatilisel (18). Proteoglükaanide kadu mõjutab ka molekulide liikumist diski ja välja. Agrekaan takistab oma kõrge kontsentratsiooni ja laengu tõttu normaalses diskis suurte laenguta molekulide, nagu seerumivalkude ning tsütokiinide liikumist maatriksisse ja sellest läbi. Agrekaani kontsentratsiooni vähenemine degeneratsiooniprotsessis võib seega hõlbustada väikeste, kuid osmootselt aktiivsete agrekaani fragmentide kadumist diskist, mis võib omakorda degeneratiivset kaskaadi kiirendada. Lisaks võimaldaks agrekaani kadumine suurte molekulide, nagu kasvufaktorite komplekside ja tsütokiinide suuremat tungimist diski, mõjutades rakkude käitumist ja võib-olla ka degeneratsiooni progresseerumist. Degeneraerunud diskide suurenenud veresoonte ja närvide sissekasv, mis on seotud tekkiva kroonilise seljavaluga, on tõenäoliselt seotud ka proteoglükaani kadumisega, kuna on näidatud, et diski agrekaan pärssib närvikiudude sissekasvu (19).

Sellised suured muutused diskides avaldavad tugevat mõju ka teistele lülisamba struktuuridele ning võivad mõjutada nende funktsiooni ja soodustada kahjustusi. Näiteks degeneraerunud diski kõrguse kiirenenud vähenemise tõttu võib selliste diskidega samal kõrgusel külgnervates apofüüsi fassetiliigestes tekkida ebanormaalne koormus (20) ning see võib lõpuks viia osteoartriitiliste muutusteni. Diski kõrguse kaotus võib mõjutada ka teisi struktuure. See vähendab pingejõude



Joonis 2. Sagitaallõiked läbi kolme lülivaheketta. **A.** Noore täiskasvanu normaalne lülivaheketas hästi jälgitava tsentraalse säsituumaga (NP) ja selgelt eristuva lamellaarse ehitusega kiudvõruga (AF). **B.** Eakama inimese lülidivaheketas muutunud struktuuriga säsituumaga, samas ümbritseva kiudvõru korrapärane ehitus on veel säilinud. **C.** Degeneraerunud lülivaheketas raskesti eristuva säsituumaga ja ebakorrapärase ehitusega kiudvõruga (modifitseeritud joonis kirjandusallikast 16).

kollasligamentidele (*ligamenta flava*) ning võib seega põhjustada nende ümberkujunemist ja paksenemist (21). Sellest tuleneva elastsuse vähenemisega kipub ka tagumine pikiside (*ligamentum longitudinale posterius*) lülisambakanalile survet avaldama ja lülisambakanali stenoosi põhjustama. Samas pole aga leitud, et tagumine pikiligament ise oleks oma mõõtmetelt oluliselt paksenenud.

Ka parasпинаalsed mitmejaolised lihased (*m. multifidus*), mis on lülisamba liigutuste stabiliseerimisel üliolulised, võivad degeneratiivsete diskiaiguste korral olla altd sellistele muutustele nagu rasvinfiltratsioon, fibroos ja lihasatroofia. Fibroadipogeensed eellasrakud lihaste tüvirakkude populatsioonina on lihasfibroosi ja rasvinfiltratsiooni peamised soodustajad (22).

LÜLIVAHEKETASTE DEGENERATSIOONI GENEETILISED TEGURID

Viimaste aastakümnete uurimused on näidanud, et lülivaheketaste degeneratsiooni põhjustavatel teguritel võivad olla olulised geneetilised komponendid. Nii mitmedki tööd on näidanud perekondlikku eelsoodumust diskide degeneratsiooni ja prolapsi tekkeks. Viimase kümnendi jooksul läbi viidud kahe erineva kaksikute uuringu tulemused näitasid, et pärilikkuse osakaal ületas 50% (23). Geneetiline eelsoodumus on kinnitust leidnud hiljutistes uuringutes, mis puudutavad seoseid diskide degeneratsiooni ja matriksi makromolekulide geenipolümorfismide vahel. Senine lähenemine on olnud kandidaatgeenide otsimine ning põhirõhk on suunatud rakuväliste matriksi geenidele. Kuigi diskide degeneratsiooni ja diskide peamiste, I ja II tüüpi kollageenide polümorfismide vahel puudub seos (11, 24), on leitud, et kahe IX tüüpi kollageeni geeni, nimelt *COL9A2* ja *COL9A3* mutatsioonid on tugevalt seotud nimmediski degeneratsiooni ja radikulopaatiaga Soome rahvastikus (25). Samas on *COL9A2* polümorfismi leitud ainult väikesel protsendil Soome elanikkonnast, kuid kõigil selle alleeliga inimestel esinesid diskide degeneratiivsed häired, mis viitab, et see on seotud domineerivalt päriliku muutusega. Mõlemas mutatsioonis asendas trüptofaan (kõige hüdrofoobsem aminohape, mida tavaliselt üheski kollageendomeenis ei leidu) teised aminohapped, mis võisid mõjutada matriksi omadusi.

On tuvastatud ka teisi lülivaheketta makromolekulidega seotud geene. Nii leiti

näiteks Jaapani teadlaste uurimuses, et agrekaani geeni polümorfismiga isikutel on oht diskide varajase degeneratsiooni tekkeks (26). See mutatsioon põhjustab agrekaani säilituuma valkude erineva pikkuse, mille tulemusena on ülekaalus valgud, mis suudavad siduda vaid vähese arvu kondroitiinsulfaadi ahelaid. Seda esineb sagedamini isikutel, kellel on diskide väljendunud degeneratsioon. Arvatavasti on nendel isikutel kondroitiinsulfaadi sisaldus tavapärasest madalam ja diskid käituvad sarnaselt degeneraatorunud diskidega, mis on muude mehhanismide tõttu kaotanud proteoglükaani.

Uuringud transgeensete hiirtega on samuti näidanud, et mutatsioonid struktuursetes matriksi molekulides, nagu agrekaan, II ja IX tüüpi kollageen, võivad põhjustada diskide degeneratsiooni (27).

Lülivaheketaste degeneratsiooniga on seostatud ka mutatsioone teistes geenides, mis ei ole seotud matriksi struktuursete makromolekulidega. Nii on *MMP-3* geeni promootorpiirkonna polümorfismi seostatud diskide degeneratsiooniga Hiina populatsioonis (28). Lisaks olid D-vitamiini retseptori geeni kaks polümorfismi esimesed mutatsioonid, mida seostati diskide degeneratsiooniga. D-vitamiini retseptori geeni polümorfismi osaluse mehhanism diskide degeneratsioonis ei ole teada, kuid praegu ei näi see olevat seotud luutiheduse erinevustega. Kõik senised lülivaheketaste degeneratsiooniga seotud geneetilised mutatsioonid on leitud kandidaatgeenide lähenemisviisi abil ning kõik, välja arvatud D-vitamiini retseptori polümorfism, on seotud molekulidega, mis määravad rakuvälise matriksi terviklikkuse ja funktsiooni.

Mutatsioonid teistes süsteemides, nagu signaaliülekanne või metaboolsed rajad, võivad aga põhjustada muutusi rakkude aktiivsuses, mis võib lõpuks viia diskide degeneratsioonini. Selliste polümorfismide tuvastamine võib vajada erinevaid lähenemisviise. Näiteks geneetiline kaardistamine on tuvastanud diskide prolapsi suhtes vastuvõtliku lookuse, kuid sellega seotud geeni pole veel tuvastatud (29).

Kokkuvõttes viitavad nende geneetiliste ja epidemioloogiliste uuringute tulemused lülivaheketaste degeneratsiooni mitmetegurilisele olemusele. On ilmne, et mutatsioonid mitmes geeniklassis võivad põhjustada muutusi matriksi morfoloogias, diskide biokeemilises struktuuris ja

funktsioonis, mis iseloomustavad diski degeneratsiooni (30). Kaasatud geenide tuvastamine võib täpsustada diagnostilisi kriteeriume. Näiteks on juba ilmne, et spetsiifiliste polümorfismide olemasolu suurendab diski protrusiooni, rõngakujuliste rebendite või osteofüütide tekkimise riski.

LIIGESEKÕHRE VAHEKIHI VALK

Viimaste aastakümnete jooksul on avastatud ning tuvastatud liigesekõhre vahekihi valgu (CILP, *cartilage intermediate layer protein*) geeni üksiku nukleotiidi polümorfism kui võimalik diski degeneratsiooni etioloogiline tegur (31). Sellest ajast alates on aga leitud vastuolulisi tõendeid CILP geeni polümorfismi rs2073711 rolli kohta lülivaheketta degeneratsioonis. CILP tuvastasid ja eraldasid esimest korda Lorenzo ja kaasautorid 1998. aastal (32). Monomeeriline glükoproteiin CILP resideerub ekstratsellulaarses mikrokeskkonnas ja on sünteesitud kõhre kondrotsüütide poolt. Ta on 1184 aminohappes koosnev polüpeptiid molekulmassiga 132,5 kDa. Oletatavalt inhibeerib ta kõhre maatriksi geenide transkriptsioonilist aktiveerimist säsituumas rakkudes *in vitro*, seondudes transformeeriva beeta-kasvufaktoriga (TGF- β 1) ja inhibeerides samuti tema signaaluundurite retseptorite, SMADide (*suppressor of mothers against decapentaplegic*) fosforüülimist.

Siiski ei ole diski degeneratsiooni etioloogia ja patogeneesi mehhanism *in vivo* teada (33). CILP ekspresseerivat rolli *in vivo* on näidatud katsetel transgeensete hiirtega magnetresonantstomograafia (MRT) ja histoloogia abil (34). Mõõdeti SMAD2/3 fosforüülimise taset diskides ning leiti, et üleekspresseeritud CILP pärssis TGF- β signaaliülekanne. Kuigi transgeensete hiirte makroskoopiline skeleti fenotüüp näis olevat normaalne, näitas histoloogiline leid nimmediskide olulist degeneratsiooni. Nimmelülidevaheliste ketaste MRT-analüüs näitas oluliselt madalamat signaali intensiivsust säsituumades, kus CILP oli üleekspresseeritud. Täheledata ka diski degeneratsiooni. SMAD2/3 immuunpositiivsete rakkude fosforüülimise tase säsituumas vähenes CILP-transgeensetel hiirtel märkimisväärselt võrreldes tavaliste hiirtega. Kokkuvõttes soodustab CILP üleekspressioon diskituuma degeneratsiooni ja viitab CILP otsesele rollile diski degeneratsioonile patogeneesis (31).

Transkriptoomilise profileerimise abil avastati hiire liigesekõhres CILP1 (klassika-

line CILP) homoloog CILP2 (34). Liigesekõhre arenemisel on CILP2 peamiselt koondunud kõhre pinnale, kuid küpsemise käigus liigub homoloog järk-järgult sügavamasse vahepealsesse tsooni. Siiski on nende kahe analoogi vahel ka erinevusi. Eksperimentaalselt tekitatud osteoartriidi korral oli CILP2 oluliselt alla reguleeritud, samas kui CILP1 oli üles reguleeritud. Ultrastruktuuri analüüs näitas, et CILP2 võib olla seotud VI tüüpi kollageeni fibrillidega, mis normaalselt ümbritsevad kõhrerakke, ja seega võib CILP2 mõjutada protsesse kõhrepiirkonnas ja sellevahelises maatriksis. Selle hüpoteesi kontrollimiseks on vaja rohkem uuringuid (35).

PRAEGUSED LÜLIVAHEKETTA DEGENERATSIOONI JA DISKI PROLAPSI RAVI VÕIMALUSED

Praegused lülivaheketta degeneratsiooni, sealhulgas diski prolapside ravimeetodid püüavad esmalt vähendada valu ja närvi-kompressioonist tingitud kaasnevaid neuroloogilisi nähte, mitte aga parandada degeneraerunud või prolabeerunud diski (36). Kasutatavad ravimeetodid on peamiselt konservatiivsed ja palliatiivsed ning on suunatud patsientide kehalise aktiivsuse suurendamisele ja tööle naasmise võimaldamisele. Need ulatuvad esmasest lühiajalisest nn voodirahust eri tüüpi valuvaigistiteni, lihasrelaksantide kasutamisest kortikosteroidide süstimiseni või lokaalanestetikumidest erinevate füsioterapeutiliste võteteni. Diskide degeneratsiooniga seotud valu ravitakse tõhusalt ka kirurgiliselt, seda diskektoomiast kuni kahjustatud selgroolülide fusioonimeetoditeni. Arenenud tööstusriikides on lülisamba kirurgilises ravis ja operatsioonimeetodites vähe erinevusi (37). Määravaks on saanud riigi finantsvõimekus. Nii näiteks kasvas 12 aastaga USAs lülisambaoperatsioonide üldmaksumus 177%, ületades 2019. aastal 10 miljardi USA dollari piiri (38). Kõigi nende protseduuride ja operatsioonide edukuse määr on üldiselt sarnane ja suhteliselt hea.

Patsientidest 70–80% paraneb, kuigi viimase aastakümne uuringud on viidanud fusioonimeetodite kasutamisel suuremale tüsistuste arvule (37, 38). Siiski on õige operatsiooninäidustus lühendanud patsientide taastumise aega ja andnud eelise paranemiseks (39). Teatud määral on meditsiinilise arutelu tandriks jäänud, kas valida konservatiivne või kirurgiline

ravimeetod, kui on nii nimmevalu kui ka näha diski degeneratsioon/prolaps (40, 41). Kuna arvatakse, et diski degeneratsioon põhjustab külgnevate kudede degeneratsiooni ja on pikas perspektiivis spinaalsteenoosi tekke riskitegur, on väljatöötamisel uued ravimeetodid, mis on suunatud diski füsioloogilise kõrguse ja biomehaanilise funktsiooni taastamisele.

KAVANDATAVAD UUED BIOLOOGILISED RAVIMEETODID

Bioloogiliste ravimeetodite, rakuteraapia eesmärk on saavutada degenereerinud lülivaheketta matriksi rakuline parandamine. Üks lähenemisviis on olnud diski rakkude stimuleerimine rohkem matriksit tootma. Kasvufaktorid võivad matriksisünteesi kiirust suurendada kuni viis korda (42). Seevastu tsütokiinid põhjustavad matriksi kadu, kuna inhibeerivad matriksi sünteesi, stimuleerides samal ajal kudede lagunemisel osalevate ainete tootmist (43, 44). Need valgud on seetõttu geenitehnoloogia sihtmärgid. Kasvufaktorite või tsütokiini inhibiitorite otsene süstimine on osutunud ebaedukaks, kuna nende toime diskis on lühiajaline.

Seetõttu on algatatud mitmeid geeniteraapiauuringuid, näiteks selleks, et säilitada koes asjakohase kasvufaktori või inhibiitori tase. Geeniteraapias viiakse huvipakkuv geen (nt geen, mis vastutab kasvufaktori tootmise eest, TGF- β) sihttraktesse, mis seejärel jätkavad vastava valguga tootmist. Selline protseduur on osutunud diski puhul tehniliselt teostatavaks, kuna on näidatud, et geeniülekanne küüliku diskirakkudes suurendab TGF- β tootmist peaaegu kuus korda (45). See ravi on aga veel kaugel kliinilisest kasutamisest inimesel. Lisaks tehnilistele probleemidele geenide toimetamisel patsiendi diski rakkudesse nõuab terapeutiliste geenide õige valik paremat arusaamist degeneratsiooni patogeneesist.

Tavaliselt on diski rakkude tihedus madal ja paljud degenereerinud diskide rakud on surnud (10); ülejäänud rakkude stimuleerimine võib olla matriksi parandamiseks raske. Rakkude implanteerimine eraldi või koos geeniteraapiaga on lähenemisviis, mis võib sellele probleemile lahenduse tuua. Siin lisatakse degenereerinud diskidesse uusi rakke või ka sobiv karkass. Seda tehnikat on juba suhteliselt kaua edukalt kasutatud liigesekõhrede ravis (46). Ka lülivaheketaste osas on meetodit kasutatud loomkatsetes

(45). Praegu ei ole inimese diski, eriti kõige huvipakkuvamasse ossa säsituumat rakkude siirdamiseks sobivamat allikat tuvastatud. Lisaks ei pruugi degenereerinud diskide seisund olla siiratud rakkude ellujäämiseks soodne (8, 47).

Sellegipoolest on väikestel patsiendirühmadel kliiniliselt kasutatud autoloogsete diskirakkude ülekandmist (48), kusjuures esialgsed tulemused on väidetavalt palju lubavad, ehkki patsientide või tulemusnäitajate kohta on teada vähe üksikasju. Kuigi eksperimentaalsed uurimused näitavad rakupõhiste ravimeetodite potentsiaali, takistavad mitmed tõkked nende ravimeetodite kliinilist kasutamist ja taolised ravimeetodid ei sobi tõenäoliselt kõigile patsientidele – nende ravimeetodite edu saavutamiseks on vaja leida muu sobiv meetod patsientide valikuks.

KOKKUVÕTE

Lülivaheketaste degeneratsiooniga seotud häired tekitavad riigile majandusliku lisakoormuse, mida on võrreldud südame isheemiatõvega. Selgunud on, et diskide degeneratsioon ja sellest põhjustatud vaevused võivad olla isegi suurem terviseprobleem. Alaseljavalu kui sümptom püsib juba aastakümneid sageduselt inimkonna vaevustes esikohal, edestades ka selliseid haigusseisundeid nagu depressioon, rauavaegusaneemia, kaelavalud, kuulmise langus, migreen, diabeet jt (49). Uued, kuid kulukad tehnilised visualiseerimismeetodid, rakubioloogia ja geneetika edusammud lubavad puuet tekitavate lülivaheketthaiuste etioloogia paremat mõistmist, täpsemaid diagnoose ja sihipärasemat ravi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artikli avaldamisega.

SUMMARY

Degeneration of the intervertebral disc and its impact on disc herniation

Kennet Kõiv¹, Leho Kõiv², Tõnu Rätsep², Marina Aunapuu³, Andres Arend³

Aging and degenerative changes in the intervertebral discs occur earlier than in any other supportive connective tissue structure. Furthermore, intervertebral discs degeneration is considered the main

¹ The North Estonian Medical Centre, Department of Neurosurgery;

² Tartu University Hospital, Department of Neurosurgery;

³ University of Tartu, Institute of Biomedicine and Translational Medicine

Correspondence to: Kennet Kõiv
kennet.koiv@regionaalhaigla.ee

Keywords: intervertebral disc, disc prolapse, degeneration

cause of lower back pain. However, current clinical treatments, including conservative and surgical methods, only target symptoms and cannot inhibit disease progression or cure the disease at its root cause. New developments in genetics and biomedicine may provide improved diagnostic options, reduce the likelihood of disc prolapse, and enhance treatment effectiveness.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Rijn JV, Klemetso N, Reitsma J.B, et al. Symptomatic and asymptomatic abnormalities in patients with lumbosacral radicular syndrome: Clinical examination compared with MRI. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:553–7.
2. Olafsson G, Jonsson E, Fritzell P, Hägg O, Borgström F. Cost of low back pain: results from a national register study in Sweden. *Eur Spine J* 2018;27:2875–81.
3. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain* 2000;84:95–103.
4. Wu A, March L, Zheng X, et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global burden of disease study 2017. *Ann Transl Med* 2020;8:299.
5. Prithvi RP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Practice* 2008;8:18–44.
6. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg* 2006;88(suppl 2):10–4.
7. Urban JPG, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2003;5:120–30.
8. Eyre DR, Muir H. Quantitative analysis of types I and II collagens in the human intervertebral disc at various ages. *Biochimica et Biophysica Acta* 1977;492:29–42.
9. Patil P, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Lee J, Sowa G, Vo N. Cellular senescence in intervertebral disc aging and degeneration. *Curr Mol Biol Rep* 018;4:180–90.
10. Zhang XB, Hu YC, Cheng P, et al. Targeted therapy for intervertebral disc degeneration: inhibiting apoptosis is a promising treatment strategy. *Int J Med Sci* 2021;18:2799–813.
11. Fiani B, Covarrubias C, Jarrah R. Genetic predictors of early-onset spinal intervertebral disc degeneration: part one of two. *Cureus* 2021;13:e15182.
12. Melrose J, Ghosh P, Taylor TK. A comparative analysis of the differential spatial and temporal distributions of the large (aggrecan, versican) and small (decorin, biglycan, fibromodulin) proteoglycans of the intervertebral disc. *J Anat* 2001;198:3–15.
13. Smith MW, Ith A, Carragee E.J, et al. Does the presence of the fibronectin-aggrecan complex predict outcomes from lumbar discectomy for disc herniation? *Spine* 2019;19:e28–e33.
14. Arend A. Imetajate erinevad koetüübid. Rmt: Rakubioloogia. Kuuse S, Maimets T, toim. Rakubioloogia. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus, 2023:805–921.
15. Inkinen RI, Lammi MJ, Lehmonen S, Puustjarvi K, Kaapa E, Tammi MI. Relative increase of biglycan and decorin and altered chondroitin sulfate epitopes in the degenerating human intervertebral disc. *J Rheumatol* 1998;25:506–14.
16. Adams MA, Dolan P, McNally DS. The internal mechanical functioning of intervertebral discs and articular cartilage, and its relevance to matrix biology. *Matrix Biology* 2009;28:384–9.
17. Rätsep T, Minajeva A, Asser T. Relationship between neovascularization and degenerative changes in herniated lumbar intervertebral discs. *Eur Spine J* 2013;22:2474–80.
18. Wognum S, Huyghe JM, Baaijens FP. Influence of osmotic pressure changes on the opening of existing cracks in 2 intervertebral disc models. *Spine* 2006;31:1783–8.
19. Melrose J, Smith SM, Little CB, Moore RJ, Vernon-Roberts B, Fraser RD. Recent advances in annular pathobiology provide insights into rim-lesion mediated intervertebral disc degeneration and potential new approaches to annular repair strategies. *Eur Spine J* 2008;17:1131–48.
20. Zhu K, Su Q, Chen T, et al. Association between lumbar disc herniation and facet joint osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2020;21:56.
21. Altun I, Yüksel KZ. Histopathological analysis of ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis and disc herniation. *Asian Spine J* 2017;11:71–4.
22. Agha O, Mueller-Immergluck A, Liu M, et al. Intervertebral disc herniation effects on multifidus muscle composition and resident stem cell populations. *JOR Spine*;3:e1091.
23. Battié MC, Videman T, Levälähti E, Gill K, Kaprio J. Genetic and environmental effects on disc degeneration by phenotype and spinal level: a multivariate twin study. *Spine* 2008;33:2801–8.
24. Ala-Kokko L. Genetic risk factors for lumbar disc disease. *Ann Med* 2002;34:42–7.
25. Solovieva S, Lohiniiva J, Leino-Arjas P, et al. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1 β gene polymorphisms. *Eur Spine J* 2006;15:613–9.
26. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 1999;24:2456–60.
27. Ohnishi T, Novais E.J, Risbud M.V. Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of intervertebral disc degeneration. *Matrix Biol Plus* 2020;6-7:100036.
28. Luo Y, Wang J, Pei J, et al. Interactions between the MMP-3 gene rs591058 polymorphism and occupational risk factors contribute to the increased risk for lumbar disc herniation: A case-control study. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23273.
29. Xue J, Song Y, Liu H, Liu L, Li T, Gong Q. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of intervertebral disc degeneration: An updated meta-analysis based on 23 studies. *Medicine* 2021;100:e25922.
30. Bermudez-Lekerika P, Crump K.B, Tseranidou S, et al. Immunomodulatory effects of intervertebral disc cells. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:924692.
31. Liu L, He J, Liu C, et al. Cartilage intermediate layer protein affects the progression of intervertebral disc degeneration by regulating the extracellular microenvironment (Review). *Int J Mol Med* 2021;47:475–84.
32. Lorenzo P, Neame P, Sommarin Y, Heinengård D. Cloning and deduced amino acid sequence of a novel cartilage protein (CILP) identifies a proform including a nucleotide pyrophosphohydrolase. *J Biol. Chem* 1998;273:23469–75.
33. Zhang C-L, Zhao Q, Liang H, et al. Cartilage intermediate layer protein-1 alleviates pressure overload-induced cardiac fibrosis via interfering TGF- β 1 signaling. *J Mol Cell Cardiol* 2018;116:135–44.
34. Seki S, Tsumaki N, Motomura H, et al. Cartilage intermediate layer protein promotes lumbar disc degeneration *Biochem Biophys Res Commun* 2014;446:876–81.
35. Bernardo BC, Belluocchio D, Rowley L, Little CB, Hansen U, Bateman J.F. Cartilage intermediate layer protein 2 (CILP-2) is expressed in articular and meniscal cartilage and down-regulated in experimental osteoarthritis. *Biol Chem* 2011;286:37758.
36. Wilson CA, Roffey DM, Chow D, Alkherayf F, Wai EK. A systematic review of preoperative predictors for postoperative clinical outcomes following lumbar discectomy. *Spine J* 2016;16:1413–22.
37. Upfill-Brown A, Policht J, Sperry BP, et al. National trends in the utilization of lumbar disc replacement for lumbar degenerative disc disease over a 10-year period, 2010 to 2019. *J Spine Surg* 2022;8:343–52.
38. Martin BI, Mirza SK, Spina N, Spiker WR, Lawrence B, Brodke DS. Trends in lumbar fusion procedure rates and associated hospital costs for degenerative spinal diseases in the United States, 2004 to 2015. *Spine* 2019;44:369–76.
39. Grotle M, Småstuen MC, Fjeld O, et al. Lumbar spine surgery across 15 years: trends, complications and reoperations in a longitudinal observational study from Norway. *BMJ Open* 2019;9:e028743.
40. Yoon WW, Koch J. Herniated discs: when is surgery necessary? *EFORT Open Rev* 2021;6:526–30.
41. Brommeland T. How many patients need lumbar spine surgery? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020;140.
42. Tolonen J, Grönblad M, Vanharanta H, et al. Growth factor expression in degenerated intervertebral disc tissue. An immunohistochemical analysis of transforming growth factor beta, fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor. *Eur Spine J* 2006;15:588–96.
43. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:44–56.
44. Baumgartner L, Wuertz-Kozak K, Le Maitre CL, et al. Multiscale regulation of the intervertebral disc: achievements in experimental, in silico, and regenerative research. *Int J Mol Sci* 2021;22:703.
45. Mern D.S, Walsen T, Beierfuß A, Thomé C. Animal models of regenerative medicine for biological treatment approaches of degenerative disc diseases. *Exp Biol Med* 2021;246:483–512.
46. Brittberg M. Autologous chondrocyte transplantation. *Clin Orthop* 1999;367(suppl):S147–S55.
47. Baumgartner L, Sadowska A, Tio L, González Ballester MA, Wuertz-Kozak K, Noailly J. Evidence-based network modelling to simulate nucleus pulposus multicellular activity in different nutritional and pro-inflammatory environments. *Front Bioeng Biotechnol* 2021;10:734258.
48. Hohaüs C, Ganey TM, Minkus Y, Meisel HJ. Cell transplantation in lumbar spine disc degeneration disease. *Eur Spine J* 2008;17(Suppl 4):492–503.
49. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743–800.