

Derleme

İntervertebral Diskin Dejenerasyonu; Fizyopatolojik Güncelleme

Degeneration of Intervertebral Disc; Physiopathological Update

Murat ULUTAŞ¹, İlker SOLMAZ²¹Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Toplumun büyük çoğunluğu yaşamlarının bir döneminde bel ağrısından muzdarip olmakta ve bunların bazıları kronik hastalık şekline dönüşmektedir. Bel ağrısı çok faktörlü bir durum olmasına rağmen intervertebral disk dejenerasyonu ile güçlü ilişkisi vardır. İntervertebral disk dejenerasyonu; ekstraselüler matriks sentezi, hücre sayısı, hücre fenotipi ve hücre davranışındaki değişiklikler ile kombine olmuş genel ekstraselüler matriks yıkımı ile karakterizedir. Bu özelliklerin birçoğu normal yaşlanma sürecinin bir parçasıyken, hızlanmış dejenerasyon süreci, diskojenik ağrıya neden olabilmektedir. Ancak son zamanlara kadar disk dejenerasyonunun patogenezi ve bel ağrısındaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Derlemede intervertebral disk dejenerasyonu sırasında oluşan moleküler, hücresel ve doku seviyesindeki fizyopatolojik değişiklikler gözden geçirilecektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Anulus fibrosus, Fizyopatoloji, İntervertebral disk, Moleküler biyoloji, Nükleus pulposus, Proteoglikan

ABSTRACT

A large majority of the population suffers from low back pain at some point in their lifetime and some of sufferers become chronically disabled. Although low back pain is a multifactorial condition, there is a strong correlation with degeneration of the intervertebral disc. Intervertebral disc degeneration is characterized by an overall breakdown of extracellular matrix, combined with altered matrix synthesis and changes in cell number, cell phenotype and behaviour. While many of these features are evident during normal ageing, the changes are accelerated in degeneration and are associated with discogenic pain. However, the pathogenesis of disc degeneration and its role in low back pain have been poorly understood until recently. This article will review the physiopathological changes that occur during intervertebral disc degeneration at a molecular, cellular and tissue level.

KEYWORDS: Annulus fibrosus, Intervertebral disc, Molecular biology, Nucleus pulposus, Physiopathology, Proteoglycan

■ GİRİŞ

Disk dejenerasyonu, çoklu faktörlerin etkisi ile doğal yaşlanmanın bir parçası olarak omurgayı etkileyen progresif değişikliklerdir. Aslında bir hastalık olmasına rağmen bazı etiyolojik faktörlerin etkisi ile dejeneratif değişikliklerin dramatik bir şekilde hızlanarak ağrıya sebep olması ve nöral bası oluşturması yaşam kalitesini olumsuz etkileyen klinik tablolara neden olabilmektedir (3).

İntervertebral disk (İVD) dejenerasyonunda oluşan patolojik değişiklikler ilk kez 1824 yılında Wenzel tarafından lomber diskde gösterilmiştir (105). Ancak sonraki yüzyıl boyunca bu dejeneratif değişikliklerin önemi ve klinik yansımaları göz ardı edilmiştir. 1920'lerde spinal patoloji ve disk dejenerasyonlarına yönelik araştırmalar tekrar yoğunlaşmaya başlamıştır. Yaptığı araştırmalar ile vertebra ve disk patolojilerine en fazla katkı sağlayan Alman bilim adamı Christian Georg Schmorl



Yazışma adresi: Murat ULUTAŞ

E-posta: nrsrgn@yahoo.com

(1861-1932) olmuştur. Doku işleme ve boyama, fotomikrografi ve baryum sülfat diskografi gibi teknikleri geliştirmiş, binlerce otopsi incelemeleri ile patolojik süreçler hakkında önemli gözlemler ve bilgiler elde etmiştir. Geliştirdiği patolojik inceleme teknikleriyle özellikle kariyerinin son 6 yılında spinal ve İVD dejenerasyonu üzerine odaklanmıştır. Vertebra ve diskin normal yapısını, yaşa bağlı gelişen değişiklikleri, anüler yırtık tiplerini, vertikal ve posterior disk protrüzyonlarını sistemik bir şekilde tanımlamıştır (102). Daha sonra vertikal disk protrüzyonu "Schmorl's nodülü" olarak isimlendirilmiştir (83).

Dejenere olmuş her disk semptom oluşturmaz, ancak semptomatik hale geldiğinde dejeneratif disk hastalığından (DDH) bahsedilmesi gerekir. Yaşamın ilk iki dekadında bile başlayabilen ve hızlı bir şekilde ilerleyen bu dejeneratif süreç insan vücudunun başka hiç bir dokusu veya organında rastlanmaz (83). Klinik önemine yoğun ilgi olmasına rağmen fizyopatolojik mekanizmaları başlatan faktörler konusunda henüz tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Literatürde, 1940'lerden sonra birçok yazar DDH'ına ait bulguları radyografik olarak tanımlamış, ancak semptomatik dejenere İVD'in oluşturduğu klinik tablo DDH olarak 1970'lerde literatüre girmeye başlamıştır (98).

Bu yazımızda İVD'in dejenerasyonunun altında yatan fizyopatolojik değişiklikler tartışılmıştır. İVD dejenerasyonunun fizyopatolojisini daha iyi anlayabilmek için diski oluşturan doku bölümlerini, hücre ve ekstraselüler matriks yapılarını kısaca hatırlamakta fayda vardır.

İntervertebral Diskin Hücre Biyolojisi

İVD iki vertebra arasında bulunur ve morfolojik olarak üç farklı bölümden oluşur. Nükleus pulposus (NP), ekstraselüler matriks ve içine gömülü küçük yuvarlak hücreler içeren oldukça hidrate ve jelatinöz bir dokudur. Bu hücreler kondrosit benzeri hücre olarak da bilinir (86), ancak ileri mikroaray çalışmalar, NP ve anulus fibrosus (AF) hücreleri ile artiküler kondrositler arasında gen ekspresyon profilleri açısından belirgin farklılıklar olduğu gösterilmiştir (53,61,81). NP'un ekstraselüler matriksi, negatif yüklü glikozaminoglikana (GAG) sahip olan proteoglikandan oldukça zengindir. Negatif yüklü GAG pozitif yüklü iyonları çekerek %70-90 oranında su tutmasını sağlayarak NP'a yüksek ozmotik potansiyel özelliği kazandırır (7). Ayrıca NP ekstraselüler matriksi ağırlıklı olarak tip 2 kollajen içermekte, çok daha az olarak da tip 3, 5, 6, 9 ve 11 kollajenlerin varlığı da gösterilmiştir (66,80). NP'un ekstraselüler matriksi, artiküler kartilajdakine benzer birçok moleküler komponentler ihtiva etmektedir. Ancak PG/kollajen oranı artiküler kartilajda 2/1 iken NP'da 27/1'dir (62). Bu durum doğal olarak NP su içeriğini artırmakta sonuçta sağladığı yüksek şişme basıncı ile etkili şok emici özelliği kazanarak yüksek kompresif kuvvetlere karşı yüksek dirençle karşı koyabilmektedir.

NP çepeçevre AF ile çevrelenmiştir. Fibröz halkalar şeklinde sıralanan lameller ağırlıklı olarak tip 1 kollajen içermektedir. Ayrıca tip 2 ve 3 kollajen ihtiva eden AF'in total kollajen oranı %80 iken NP %20 oranında kollajen içermektedir (48,58,80). AF ekstraselüler matriksi de bir miktar proteoglikan içermekte olup daha çok lameller arasında elastin fibrilleri ile beraber yerleşiktir. Bu birlikteliğin fleksiyon ekstansiyon hareketlerini

kolaylaştırdığı düşünülmektedir (60,87,112). Her ne kadar hücre ve matriks biyolojisi NP'dan farklı ise de bu iki doku arasında açık bir demarkasyon hattı yoktur. Bu nedenledir ki AF'un en iç bölümü hem yuvarlak NP hücresi hem de düz AF hücrelerinden oluştuğu için bu bölgeye "geçiş bölgesi" adı verilir. Geçiş bölgesinde ekstraselüler matriks de kademeli geçiş yapar. AF'den NP'a doğru yaklaştıkça tip 1 kollajen azalır tip 2 kollajen artar (24).

Disk inferior ve superior yüzleri kondrositik hücreler içeren hyalin kartilajdan oluşan end-plate ile vertebra korpusuna tutunur. AF'un kollajen lifleri doğrudan kartilajenöz end-plate ve vertebra korpusuna gömülü olarak tutunur. End-plate, NP'un vertebra korpusu içine protrüde olmasına engel olur, diskin beslenmesi ve atık maddelerin uzaklaştırılması içinde oldukça önemli rol oynamaktadır (37,78). Erişkin İVD'in hem vaskülaritesi hem de nöral içeriği yoktur. Ancak vasküler ve nöral dokular AF'nin en dış kısmında ve kartilajenöz end-plate'de bulunmaktadır (75,80,109). End-plate yerleşimli kapillerden disk hücrelerine doğru difüzyon ile beslenme sağlanır. Kompresif yüklenme altında su NP'dan dışarı çıkar, bu sırada laktik asit gibi hücre içi metabolik artıklarda dışarı çıkar ve end-plate yerleşimli vasküler yapılar tarafından ortamdan uzaklaştırılır. Kompresif yük azalınca da NP'un sahip olduğu ozmotik potansiyel sayesinde su ve beraberinde glukoz, oksijen gibi nutrisyonlar hücre içine girerek hücrelerin yaşaması için ihtiyaçlar karşılanır. NP ortasında bulunan hücreler, kan damarlarından periferdeki hücrelere göre daha uzakta olduğu ve bu nedenle de hem beslenme yönünden fakir hem de laktik asidin yeterince uzaklaştırılmamasına bağlı düşük pH ortamına maruz kaldığı bildirilmiştir (44,100). Bu nedenledir ki diğer kartilajenöz dokulara göre NP daha az yoğunlukta hücre içermektedir. Disk içindeki hücre metabolizmasının da oldukça düşük olduğu, düşük pH ve oksijen düzeyi nedeni ile hücrelerin ATP'yi daha çok glikoliz ile elde ettiği düşünülmektedir (101). Disk içinde hem sayısı az hem de metabolizması düşük hücreler, kendi yaşamlarını idame ettirebilmeleri yanında anabolik büyüme faktörleri ve yeni matriks protein üretimi ile katabolik faktör ve yıkım enzimleri de üretirler. Bu anabolik ve katabolik denge ekstraselüler matriksin homeostatik dengesinin ne kadar hassas bir şekilde sağlandığı göstermektedir. Yıkım ve sentez süreçler arasındaki denge yıkım lehine bozulması durumunda matriks hasarı ve doku entegrasyonunda bozulma ile sonuçlanır.

■ İNTERVERTEBRAL DİSK DEJENERASYONU

Genetik Faktörler

Disk dejenerasyonu, matriks sentezi ve hücre sayısında azalma, hücre fenotip ve davranışlarında değişmelerin kombinasyonu ile oluşan ekstraselüler matriks yıkımı ile karakterizedir. Yaş ve sigara kullanımı, vibrasyon, travma, ağırlık kaldırma ve ağır işde çalışma gibi çevresel faktörlerin disk dejenerasyonu için risk faktörü olduğu genel olarak bildirilmiştir (1,2,23,32,34,106). Öte taraftan genetik ve herediter faktörlerin disk dejenerasyonu ve bel ağrısı için çok daha önemli bir predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. Diskojenik bel ağrısı olan olguların %35'inde ailede en az bir diskojenik bel ağrısı, %5'inde de bir veya iki aile ferdinin disk cerrahisine gittiği saptanmıştır. Asemptomatik disk

dejenerasyonunda bu oranların sırası ile %12 ve %1 olduğu bildirilmiştir (73). Bir çalışmada disk dejenerasyonu için farklı çevresel ortamlara maruz kalan 115 çift erkek identikal ikizde üst lomber vertebrada gelişen dejeneratif değişikliklere neden olan risk faktörlerinin etkisi incelenmiştir. Fiziksel yüklenmenin disk dejenerasyon skoruna %7, yaşın %16 oranında etkili olduğu, ancak değişkenlere ikiz olma faktörü eklendiğinde bu oran %77'ye yükselmiştir. Alt lomber bölgede ise bu oranların sırası ile %2, %9 ve %43 olduğu bildirilmiştir (11,12). Başka bir çalışmada da genetiğin toplam dejeneratif skora katkısının %74 oranında olduğu bildirilmiştir (82). Aile çalışmalarına ek olarak genetik araştırmalar da disk dejenerasyonuna ışık tutmuştur. Kollajen 1 (COL1A1), 9 (COL9A2 ve COL9A3), 11 (COL 11A2), MMP-3, IL-1, IL-6, vitamin D reseptörü, kartilaj intermediate tabaka proteini, hyaluronan ve proteoglikan link protein 1 genlerinin hepsinin disk dejenerasyonu ile olan ilişkisi gösterilmiştir (6,45,72,79,88, 95,103).

Ekstraselüler Matrisde ve İçeriğinde Oluşan Değişiklikler

Ekstraselüler matrisinin sentezi ve düzenlenmesinde oluşan azalma, yıkım enzimleri yoluyla gerçekleşen matris katabolizması sonucunda progresif dejeneratif değişiklikler gerçekleşir. Dejenerasyonun erken aşamasında onarım için tip 2 kollajen sentezi artar (96). Ancak dejenerasyon ilerledikçe tip 2 kollajen sentezi bariz bir şekilde azalırken NP ve çevresindeki AF (geçiş bölgesi) de tip 1 kollajen yapımı artmaya başlar (17,52,84). Tip 10 kollajenin de ilerlemiş dejenerasyonda artmış olduğu gösterilmiş ve bunun artmış oksidatif strese yanıt olarak geliştiği bildirilmiştir (15). Kollajen fibrilleri arasında bulunan ve özellikle AF'e göre NP'da daha az yoğunlukta olan kollajen fibrillerin stabilitesine katkı sağlayan çapraz bağlantılarda da dejenerasyon sırasında bozulmalar oluşmaktadır (60).

Kollajenin yapısında ve tipinde olan değişikliklerin yanında diskin proteoglikan içeriğinde de azalma oluşur (22,39,71,94). Dejenere NP proteoglikan sentezine devam edebilmekte, ancak yıkım daha fazla olduğundan genel proteoglikan miktarı azalır (17,39,52,56,94). Sonuçta proteoglikanın azalması ile diskin su içeriği azalır, kollajen üretimi tip 1 yönüne doğru kayar. Disk matrisinde gerçekleşen dejenerasyon ve beraberinde oluşan tamirata yönelik çalışmalar başka değişikliklere de neden olmaktadır. Örneğin, dejenerasyon sırasında fibronektin ve fibronektin fragmanlarında artış oluşur (67). Fibronektin bir ekstraselüler glikoproteindir ve ekstraselüler matris organizasyonunda rol oynar. Dejenerasyon sırasında fibronektinin yanında fibronektin fragmanlarının da artması matris metalloprotein (MMP) yapımını stimüle etmekte ve bu da proteoglikanın üretimini baskıladığı, disk dejenerasyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir (5,8,29). Başka bir çalışmada da fibronektin fragmanlarının katabolik sitokinleri de stimüle ettiği gösterilmiştir (35).

Disk dejenerasyonunun patofizyolojisinde proteolitik enzimler de oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu enzimlerin içinde ekstraselüler matrisi oluşturan komponentleri ayrıştırarak yıkımına neden olan MMP ailesi oldukça önemlidir (64). Diğer önemli proteolitik enzim ADAMTS (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs)'dir. ADAMTS ailesine ait enzimler MMP ailesine ait enzimlerden ayrı etki gösterir ve MMP'den çok daha kuvvetli proteoglikan yıkımına

neden olmaktadır (18,19,63,89,99). Bu proteolitik enzimler yaşlı ve hastalıklı disklerde artış göstermekte, dejenerasyon derecesi arttıkça miktarlarının da arttığı gösterilmiştir (77,93). Normal fizyolojik şartlarda proteolitik enzimleri inhibe ederek disk içi homeostazı sağlayan enzimler üretilmektedir. TIMPS (Tissue inhibitors of metalloproteinases) ailesine ait enzimler MMP ve ADAMTS ailesine ait enzimleri non-kovalent bağlanma ile irreversibl olarak inhibe ederek diski dejenerasyona karşı korurlar (20,91). Ancak bu koruyucu enzimler MMP enzimlerinin belli tiplerine karşı güçlü etki gösterdiğinden TIMP inhibisyonuna dirençli MMP'lerin dejenerasyonun gelişmesi ve ilerlemesinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (50).

Vasküler ve Nöral Değişiklikler

Erişkin IVD avasküler ve anöraldır. Ancak dejenerasyon sürecinde hem neovaskülarizasyon hem de inervasyon gelişir, oluşan yeni damar ve sinir dokuları önce AF sonra NP'u infiltre eder (21,25,26). Proteoglikanın endotel adezyonu ve migrasyonunu inhibe ettiği, bunu da konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak gerçekleştirdiği, dejenerasyon sırasında normal ekstraselüler matris yıkımının neovaskülarizasyona müsaade ettiği bildirilmiştir (42). Vasküler endotelial growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör-2 (FGF-2), transforming growth faktör beta (TGF-β) ve osteonektin gibi bazı anjiogenik faktörlerin anjiogenezi başlatan faktörler olduğu bildirilmişse de patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır (59,68).

Disk dejenerasyonu sırasında yeni gelişen damar ile beraber sinir lifleri de infiltrasyon gerçekleştirir. Sinir lifleri, anjiogenez sırasında endotel hücrelerinden salınan nöral growth faktör (NGF) sayesinde damar ile beraber seyrederek (26). Yapılan çalışmalarda gelişen sinir liflerinin nosiseptif olduğu ve dorsal root ganglionundan köken aldığı bildirilmiştir (9,16,28,69). Başka bir çalışmada da dejenere diskin sempatik aferentlerinin olduğu ve oluşan bel ağrısında önemli rol aldığı gösterilmiştir (97). Proteoglikanın sinir liflerinin gelişmesini inhibe ettiği *in vitro* ortamda görülmüş ve dejenere diskte proteoglikan azlığının sinir infiltrasyonuna neden olduğu düşünülmüştür (41).

İntervertebral Disk Hücre Biyolojisinde Oluşan Değişiklikler

Moleküler ve hücre biyolojisi çalışmaları hücre fonksiyonlarını ve dolayısı ile diski dejenerasyona götüren faktörleri dört ana kategoride incelemiştir:

1- Hücre Fonksiyonunu Etkileyen Düzenleyiciler: Dejenereasyon sırasında pro-inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN-γ ve TNF-α) ve inflamatuvar (prostaglandin E2 ve nitrik oksit) mediatörler artar (4,10,27,43,49,51,70,92). Disk dejenerasyon sürecine pek çok pro-inflamatuvar sitokinlerin iştirak ettiğine dair kanıtlar olmasına rağmen en güçlü hücresel etki IL-1 ve TNF-α tarafından gerçekleştirilmektedir. IL-1 hem NP hücre dejenerasyonunu artırmakta, hem de yeni hücre üretimini azaltmaktadır (54).

2- İntervertebral Disk Beslenme ve Oksijenizasyonundaki Değişiklikler: Diskin beslenmesi daha önceden de bahsedildiği gibi end-plate yerleşimli vasküler yapılardan difüzyon ile sağlanır. NP vasküler yapılara AF'e göre daha

uzak olması nedeni ile içindeki hücre dağılımı uniform değildir, hücreler AF'ye yakın bölgede yani vasküler yapılara yakın bölgede daha çok yoğunlaşmıştır. Nutrisyon moleküllerinin büyüklüğü ve eriyiklerin elektrik yükü, maddelerin difüzyonla diske geçişini etkileyen bir faktördür. Anyonlar katyonlara göre daha yavaş geçiş gösterirler, albümin gibi büyük moleküller diske difüze olamazlar. Glukoz ise görece büyük bir moleküldür ve difüzyonu da yavaş gerçekleşir (101). Yaşlanma ile end-plate ve vertebra kapillerinin azalması, end-plate kalsifikasyonu nedeni ile diskin beslenmesi azalır (13,78). Disk hücrelerindeki ana enerji kaynağı glikolizdir (33,40). Glukoz kullanılarak laktik asit oluşur. Bunun içinde glukozun disk hücresine ulaşması ve laktik asidin de uzaklaştırılabilmesi hayati önem taşımaktadır. Kısa süreliğine bile olsa glukoz konsantrasyonunun 0,5 mmol/L altına inmesi hücre ölümüne neden olur. Aynı şekilde pH değerinin 6,4 altına düşmesi hücrelerin yaşama şansını azaltacaktır (14,36). Sigara kullanımının, oksijenin diske transportunu inhibe ettiği ve laktik asidin ortamdaki uzaklaştırılmasına engel olduğu bilinmektedir (34). Diskin beslenmesini bozan sebep ve dejenerasyonu başlatan faktörler ne olursa olsun sonuçta enerji ihtiyacı karşılanmadığı sürece dejenerasyon hızı ve şiddeti artacaktır.

3. Hücre Yaşlanması ve Ölüm: Dejenerasyon sürecinde ve yaşlanma ile disk içinde nekrotik hücrelerin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak, son zamanlarda apoptozun hücre ölümüne neden olan ana mekanizma olduğu kullanılan bildirilmiştir (30,46,55,74,76). Çevresel ve beslenmeye ait stres faktörlerine bağlı olarak NP ve AF'de otofaji ile hücre ölümü gerçekleştiği de bildirilmiştir (85,110,111).

4- Mekanik Yüklenme: İnsan intervertebral diski kompresyon, gerilme, torsiyon gibi çeşitli kuvvetlere maruz kalmaktadır. Bu kuvvetler dejenerasyon sürecindeki disk hücresi davranışlarına ve ekstraselüler matriks yapısına değişik etkiler oluşturmaktadır (38,47,57,90,104,107,108). Hafif-orta ağırlık ve düşük frekanslı yüklenme anabolik yanıtı atırıp yıkım enzimlerini etkilemeden proteoglikan ve matriks protein yapımına olumlu katkı oluştururken yüksek ağırlık ve frekans tam ters etki yaratmaktadır (31,65).

■ SONUÇ

- Disk dejenerasyonu, kompleks, mültifaktöryel olup disk hücrelerinin kendisi bu süreçte temel rol oynamaktadır. Genetik, önemli bir belirleyici faktör olmasına rağmen halen tam netlik kazanmamıştır.
- Dejenerasyon sırasında ekstraselüler matriks içindeki proteoglikan kaybı sonucunda morfolojik, biyolojik ve biyokimyasal değişiklikler gelişir.
- MMP ve ADAMTS enzimleri ile TIMP arasındaki denge kaybı ekstraselüler matriks yıkımından sorumludur.
- Proteoglikan kaybı sonucunda disk su içeriği azalır, tip 1 kollajene doğru kollajen miktarı artar, fibröz doku gelişir ve yüklenmeye karşı direnç azalır.

- Katabolik sitokinler artar, anjio- ve nörogenesis gelişir.
- Difüzyon ile beslenme bozulur, laktat üretimi artar, pH düşer, hipoksi gelişir ve sonuçta matriks sentezi azalır ve hücre ölümü gerçekleşir.
- Disk dejenerasyon patogenezinde apoptoz ve otofajinin neden olduğu hücre ölümü önemli rol oynar.
- Mekanik yüklenmenin dejenerasyon disk içinde oluşturduğu basınç miktarı hücre ve matriks davranışlarında değişiklik oluşturur.

■ KAYNAKLAR

1. Adams MA, Freeman BJ, Morrison HP, Nelson IW, Dolan P: Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 25(13):1625-1636, 2000
2. Adams MA, Mannion AF, Dolan P: Personal risk factors for first-time low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 24(23):2497-2505, 1999
3. Adams MA, Roughley PJ: What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine (Phila Pa 1976)* 31(18):2151-2161, 2006
4. Akyol S, Eraslan BS, Etyemez H, Tanriverdi T, Hanci M: Catabolic cytokine expressions in patients with degenerative disc disease. *Turk Neurosurg* 20(4):492-499, 2010
5. Anderson DG, Li X, Balian G: A fibronectin fragment alters the metabolism by rabbit intervertebral disc cells in vitro. *Spine (Phila Pa 1976)* 30(11):1242-1246, 2005
6. Annunen S, Paassilta P, Lohiniva J, Perala M, Pihlajamaa T, Karppinen J: An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science* 285(5426):409-412, 1999
7. Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, Aebi M, Alini M: The human lumbar intervertebral disc: Evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest* 98(4):996-1003, 1996
8. Aota Y, An HS, Homandberg G, Thonar EJ, Andersson GB, Pichika R, Masuda K: Differential effects of fibronectin fragment on proteoglycan metabolism by intervertebral disc cells: A comparison with articular chondrocytes. *Spine (Phila Pa 1976)* 30(7):722-728, 2005
9. Ashton IK, Roberts S, Jaffray DC, Polak JM, Eisenstein SM: Neuropeptides in the human intervertebral disc. *J Orthop Res* 12(2):186-192, 1994
10. Bachmeier BE, Nerlich AG, Weiler C, Paesold G, Jochum M, Boos N: Analysis of tissue distribution of TNF-alpha, TNF-alpha-receptors, and the activating TNF-alpha-converting enzyme suggests activation of the TNF-alpha system in the aging intervertebral disc. *Ann N Y Acad Sci* 1096:44-54, 2007
11. Battie MC, Haynor DR, Fisher LD, Gill K, Gibbons LE, Videman T: Similarities in degenerative findings on magnetic resonance images of the lumbar spines of identical twins. *J Bone Joint Surg Am* 77(11):1662-1670, 1995
12. Battie MC, Videman T, Gibbons LE, Fisher LD, Manninen H, Gill K: 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine (Phila Pa 1976)* 20(24):2601-2612, 1995

13. Bernick S, Cailliet R: Vertebral end-plate changes with aging of human vertebrae. *Spine (Phila Pa 1976)* 7(2):97-102, 1982
14. Bibby SR, Urban JP: Effect of nutrient deprivation on the viability of intervertebral disc cells. *Eur Spine J* 13(8):695-701, 2004
15. Boos N, Nerlich AG, Wiest I, von der Mark K, Aebi M: Immunolocalization of type X collagen in human lumbar intervertebral discs during ageing and degeneration. *Histochem Cell Biol* 108(6):471-480, 1997
16. Brown MF, Hukkanen MV, McCarthy ID, Redfern DR, Batten JJ, Crock HV, Hughes SP, Polak JM: Sensory and sympathetic innervation of the vertebral endplate in patients with degenerative disc disease. *J Bone Joint Surg Br* 79(1):147-153, 1997
17. Buckwalter JA: Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 20(11):1307-1314, 1995
18. Cal S, Obaya AJ, Llamazares M, Garabaya C, Quesada V, Lopez-Otin C: Cloning, expression analysis, and structural characterization of seven novel human ADAMTSs, a family of metalloproteinases with disintegrin and thrombospondin-1 domains. *Gene* 283(1-2):49-62, 2002
19. Collins-Racie LA, Flannery CR, Zeng W, Corcoran C, Annis-Freeman B, Agostino MJ, Arai M, DiBlasio-Smith E, Dorner AJ, Georgiadis KE, Jin M, Tan XY, Morris EA, LaVallie ER: ADAMTS-8 exhibits aggrecanase activity and is expressed in human articular cartilage. *Matrix Biol* 23(4):219-230, 2004
20. Cooper TW, Eisen AZ, Stricklin GP, Welgus HG: Platelet-derived collagenase inhibitor: Characterization and subcellular localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 82(9):2779-2783, 1985
21. Coppes MH, Marani E, Thomeer RT, Groen GJ: Innervation of "painful" lumbar discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 22(20):2342-2349, 1997
22. Cs-Szabo G, Ragasa-San Juan D, Turumella V, Masuda K, Thonar EJ, An HS: Changes in mRNA and protein levels of proteoglycans of the annulus fibrosus and nucleus pulposus during intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 27(20):2212-2219, 2002
23. Deyo RA, Bass JE: Lifestyle and low-back pain. The influence of smoking and obesity. *Spine (Phila Pa 1976)* 14(5):501-506, 1989
24. Eyre DR, Muir H: Types I and II collagens in intervertebral disc. Interchanging radial distributions in annulus fibrosus. *Biochem J* 157(1):267-270, 1976
25. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, Hoyland JA, O'Brien J, Jayson MI: Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 350(9072):178-181, 1997
26. Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C, Baird P, Jeziorska M, Knight MT, Ross ER, O'Brien JP, Hoyland JA: Nerve growth factor expression and innervation of the painful intervertebral disc. *J Pathol* 197(3):286-292, 2002
27. Gabr MA, Jing L, Helbling AR, Sinclair SM, Allen KD, Shamji MF, Richardson WJ, Fitch RD, Setton LA, Chen J: Interleukin-17 synergizes with IFN-gamma or TNF-alpha to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in human intervertebral disc cells. *J Orthop Res* 29(1):1-7, 2011
28. Garcia-Cosamalon J, del Valle ME, Calavia MG, Garcia-Suarez O, Lopez-Muniz A, Otero J, Vega JA: Intervertebral disc, sensory nerves and neurotrophins: Who is who in discogenic pain? *J Anat* 217(1):1-15, 2010
29. Greg Anderson D, Li X, Tannoury T, Beck G, Balian G: A fibronectin fragment stimulates intervertebral disc degeneration in vivo. *Spine (Phila Pa 1976)* 28(20):2338-2345, 2003
30. Gruber HE, Hanley EN, Jr: Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls. *Spine (Phila Pa 1976)* 23(7):751-757, 1998
31. Handa T, Ishihara H, Ohshima H, Osada R, Tsuji H, Obata K: Effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis and matrix metalloproteinase production in the human lumbar intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 22(10):1085-1091, 1997
32. Hirano N, Tsuji H, Ohshima H, Kitano S, Itoh T, Sano A: Analysis of rabbit intervertebral disc physiology based on water metabolism. II. Changes in normal intervertebral discs under axial vibratory load. *Spine (Phila Pa 1976)* 13(11):1297-1302, 1988
33. Holm S, Maroudas A, Urban JP, Selstam G, Nachemson A: Nutrition of the intervertebral disc: Solute transport and metabolism. *Connect Tissue Res* 8(2):101-119, 1981
34. Holm S, Nachemson A: Nutrition of the intervertebral disc: Acute effects of cigarette smoking. An experimental animal study. *Ups J Med Sci* 93(1):91-99, 1988
35. Homandberg GA, Hui F, Wen C, Purple C, Bewsey K, Koepf H, Huch K, Harris A: Fibronectin-fragment-induced cartilage chondrolysis is associated with release of catabolic cytokines. *Biochem J* 321 (3):751-757, 1997
36. Horner HA, Urban JP: 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 26(23):2543-2549, 2001
37. Humzah MD, Soames RW: Human intervertebral disc: Structure and function. *Anat Rec* 220(4):337-356, 1988
38. Hutton WC, Adams MA: Can the lumbar spine be crushed in heavy lifting? *Spine (Phila Pa 1976)* 7(6):586-590, 1982
39. 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* 25(3):506-514, 1988
40. Ishihara H, Urban JP: Effects of low oxygen concentrations and metabolic inhibitors on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc. *J Orthop Res* 17(6):829-835, 1999
41. Johnson WE, Catterson B, Eisenstein SM, Hynds DL, Snow DM, Roberts S: Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro. *Arthritis Rheum* 46(10):2658-2664, 2002
42. Johnson WE, Catterson B, Eisenstein SM, Roberts S: Human intervertebral disc aggrecan inhibits endothelial cell adhesion and cell migration in vitro. *Spine (Phila Pa 1976)* 30(10):1139-1147, 2005

43. Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, Stefanovic-Racic M, Donaldson WF, Evans CH: Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine (Phila Pa 1976)* 21(3):271-277, 1996
44. Katz MM, Hargens AR, Garfin SR: Intervertebral disc nutrition. Diffusion versus convection. *Clin Orthop Relat Res* 210:243-245, 1996
45. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T: The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am* 84(11):2022-2028, 2002
46. Kim KW, Kim YS, Ha KY, Woo YK, Park JB, Park WS, An HS: An autocrine or paracrine Fas-mediated counterattack: A potential mechanism for apoptosis of notochordal cells in intact rat nucleus pulposus. *Spine (Phila Pa 1976)* 30(11):1247-1251, 2005
47. Korecki CL, Kuo CK, Tuan RS, Iatridis JC: Intervertebral disc cell response to dynamic compression is age and frequency dependent. *J Orthop Res* 27(6):800-806, 2009
48. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA: Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol* 204(1):47-54, 2004
49. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA: The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther* 7(4):732-745, 2005
50. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA: Human disc degeneration is associated with increased MMP 7 expression. *Biotech Histochem* 81(4-6):125-131, 2006
51. Le Maitre CL, Hoyland JA, Freemont AJ: Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNF-alpha expression profile. *Arthritis Res Ther* 9(4):R77, 2007
52. Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ, Freemont AJ, Hoyland JA: Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration. *Biochem Soc Trans* 35(4):652-655, 2007
53. Lee CR, Sakai D, Nakai T, Toyama K, Mochida J, Alini M, Grad S: A phenotypic comparison of intervertebral disc and articular cartilage cells in the rat. *Eur Spine J* 16(12):2174-2185, 2007
54. Lee JM, Song JY, Baek M, Jung HY, Kang H, Han IB, Kwon YD, Shin DE: Interleukin-1beta induces angiogenesis and innervation in human intervertebral disc degeneration. *J Orthop Res* 29(2):265-269, 2011
55. Lotz JC, Chin JR: Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading. *Spine (Phila Pa 1976)* 25(12):1477-1483, 2000
56. Lyons G, Eisenstein SM, Sweet MB: Biochemical changes in intervertebral disc degeneration. *Biochim Biophys Acta* 673(4):443-453, 1981
57. MacLean JJ, Lee CR, Alini M, Iatridis JC: The effects of short-term load duration on anabolic and catabolic gene expression in the rat tail intervertebral disc. *J Orthop Res* 23(5):1120-1127, 2005
58. Marchand F, Ahmed AM: Investigation of the laminate structure of lumbar disc annulus fibrosus. *Spine (Phila Pa 1976)* 15(5):402-410, 1990
59. Melrose J, Smith S, Little CB, Kitson J, Hwa SY, Ghosh P: Spatial and temporal localization of transforming growth factor-beta, fibroblast growth factor-2, and osteonectin, and identification of cells expressing alpha-smooth muscle actin in the injured annulus fibrosus: Implications for extracellular matrix repair. *Spine (Phila Pa 1976)* 27(16):1756-1764, 2002
60. Melrose J, Smith SM, Appleyard RC, Little CB: Aggrecan, versican and type VI collagen are components of annular translamellar crossbridges in the intervertebral disc. *Eur Spine J* 17(2):314-324, 2008
61. Minogue BM, Richardson SM, Zeef LA, Freemont AJ, Hoyland JA: Characterization of the human nucleus pulposus cell phenotype and evaluation of novel marker gene expression to define adult stem cell differentiation. *Arthritis Rheum* 62(12):3695-3705, 2010
62. Mwale F, Roughley P, Antoniou J: Distinction between the extracellular matrix of the nucleus pulposus and hyaline cartilage: A requisite for tissue engineering of intervertebral disc. *Eur Cell Mater* 15(8):58-63, 2004
63. Nagase H, Kashiwagi M: Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther* 5(2):94-103, 2003
64. Nagase H, Woessner JF Jr: Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 274(31):21491-21494, 1999
65. Neidlinger-Wilke C, Wurtz K, Urban JP, Borm W, Arand M, Ignatius A, Wilke HJ, Claes LE: Regulation of gene expression in intervertebral disc cells by low and high hydrostatic pressure. *Eur Spine J Suppl* 3:S372-378, 2006
66. Nerlich AG, Boos N, Wiest I, Aebi M: Immunolocalization of major interstitial collagen types in human lumbar intervertebral discs of various ages. *Virchows Arch* 432(1):67-76, 1998
67. Oegema TR Jr, Johnson SL, Aguiar DJ, Ogilvie JW: Fibronectin and its fragments increase with degeneration in the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 25(21):2742-2747, 2000
68. Ohba T, Haro H, Ando T, Wako M, Suenaga F, Aso Y, Koyama K, Hamada Y, Nakao A: TNF-alpha-induced NF-kappaB signaling reverses age-related declines in VEGF induction and angiogenic activity in intervertebral disc tissues. *J Orthop Res* 27(2):229-235, 2009
69. Ohtori S, Takahashi K, Chiba T, Yamagata M, Sameda H, Moriya H: Substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactive sensory DRG neurons innervating the lumbar intervertebral discs in rats. *Ann Anat* 184(3):235-240, 2002
70. Olmarker K, Larsson K: Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 23(23):2538-2544, 1998
71. Pearce RH, Grimmer BJ, Adams ME: Degeneration and the chemical composition of the human lumbar intervertebral disc. *J Orthop Res* 5(2):198-205, 1987
72. Pluijm SM, van Essen HW, Bravenboer N, Uitterlinden AG, Smit JH, Pols HA, Lips P: Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis* 63(1):71-77, 2004
73. Postacchini F, Lami R, Pugliese O: Familial predisposition to discogenic low-back pain. An epidemiologic and immunogenetic study. *Spine (Phila Pa 1976)* 13(12):1403-1406, 1988

74. Rannou F, Lee TS, Zhou RH, Chin J, Lotz JC, Mayoux-Benhamou MA, Barbet JP, Chevrot A, Shyy JY: Intervertebral disc degeneration: The role of the mitochondrial pathway in annulus fibrosus cell apoptosis induced by overload. *Am J Pathol* 164(3):915-924, 2004
75. Repanti M, Korovessis PG, Stamatakis MV, Spastris P, Kostis P: Evolution of disc degeneration in lumbar spine: A comparative histological study between herniated and postmortem retrieved disc specimens. *J Spinal Disord* 11(1):41-45, 1998
76. Risbud MV, Fertala J, Vresilovic EJ, Albert TJ, Shapiro IM: Nucleus pulposus cells upregulate PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways under hypoxic conditions and resist apoptosis induced by serum withdrawal. *Spine (Phila Pa 1976)* 30(8):882-889, 2005
77. Roberts S, Caterson B, Menage J, Evans EH, Jaffray DC, Eisenstein SM: Matrix metalloproteinases and aggrecanase: Their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 25(23):3005-3013, 2000
78. Roberts S, Urban JP, Evans H, Eisenstein SM: Transport properties of the human cartilage endplate in relation to its composition and calcification. *Spine (Phila Pa 1976)* 21(4):415-420, 1996
79. Roughley P, Martens D, Rantakokko J, Alini M, Mwale F, Antoniou J: The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage. *Eur Cells Mater* 18(11):1-7, 2006
80. Roughley PJ: Biology of intervertebral disc aging and degeneration: Involvement of the extracellular matrix. *Spine (Phila Pa 1976)* 29(23):2691-2699, 2004
81. Sakai D, Nakai T, Mochida J, Alini M, Grad S: Differential phenotype of intervertebral disc cells: Microarray and immunohistochemical analysis of canine nucleus pulposus and annulus fibrosus. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(14):1448-1456, 2009
82. Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD: Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: A magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum* 42(2):366-372, 1999
83. Schmorl G, Junghans H: The human spine in health and disease. Besemann EF (Çev, ed), ikinci baskı. New York: Grune and Stratton, 1971
84. Schollmeier G, Lahr-Eigen R, Lewandrowski KU: Observations on fiber-forming collagens in the annulus fibrosus. *Spine (Phila Pa 1976)* 225(21):2736-2741, 2000
85. Shen C, Yan J, Jiang LS, Dai LY: Autophagy in rat annulus fibrosus cells: Evidence and possible implications. *Arthritis Res Ther* 13(4):R132, 2011
86. Sive JI, Baird P, Jeziorski M, Watkins A, Hoyland JA, Freemont AJ: Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs. *Mol Pathol* 55(2):91-97, 2002
87. Smith SM, Whitelock JM, Iozzo RV, Little CB, Melrose J: Topographical variation in the distributions of versican, aggrecan and perlecan in the foetal human spine reflects their diverse functional roles in spinal development. *Histochem Cell Biol* 132(5):491-503, 2009
88. Solovieva S, Lohiniva J, Leino-Arjas P, Raininko R, Luoma K, Ala-Kokko L, Riihimäki H: Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. *Eur Spine J* 15(5):613-619, 2006
89. Somerville RP, Longpre JM, Jungers KA, Engle JM, Ross M, Evanko S, Wight TN, Leduc R, Apte SS: Characterization of ADAMTS-9 and ADAMTS-20 as a distinct ADAMTS subfamily related to *Caenorhabditis elegans* GON-1. *J Biol Chem* 278(11):9503-9513, 2003
90. Sowa GA, Coelho JP, Bell KM, Zorn AS, Vo NV, Smolinski P, Niyonkuru C, Hartman R, Steder RK, Kang JD: Alterations in gene expression in response to compression of nucleus pulposus cells. *Spine J* 11(1):36-43, 2011
91. Stetler-Stevenson WG, Krutzsch HC, Liotta LA: Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-2). A new member of the metalloproteinase inhibitor family. *J Biol Chem* 264(29):17374-17378, 1989
92. Studer RK, Vo N, Sowa G, Ondeck C, Kang J: Human nucleus pulposus cells react to IL-6: Independent actions and amplification of response to IL-1 and TNF-alpha. *Spine (Phila Pa 1976)* 36(8):593-599, 2011
93. Sztrolovics R, Alini M, Roughley PJ, Mort JS: Aggrecan degradation in human intervertebral disc and articular cartilage. *Biochem J* 15(326):235-241, 1997
94. Sztrolovics R, Grover J, Cs-Szabo G, Shi SL, Zhang Y, Mort JS, Roughley PJ: The characterization of versican and its message in human articular cartilage and intervertebral disc. *J Orthop Res* 20(2):257-266, 2002
95. Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y, Kawa-uchi T, Komori H, Shinomiya K: The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. *J Bone Joint Surg Br* 83(4):491-495, 2001
96. Takaishi H, Nemoto O, Shiota M, Kikuchi T, Yamada H, Yamagishi M, Yabe Y: Type-II collagen gene expression is transiently upregulated in experimentally induced degeneration of rabbit intervertebral disc. *J Orthop Res* 15(4):528-538, 1997
97. Takebayashi T, Cavanaugh JM, Kallakuri S, Chen C, Yamashita T: Sympathetic afferent units from lumbar intervertebral discs. *J Bone Joint Surg Br* 88(4):554-557, 2006
98. Torgerson WR, Dotter WE: Comparative roentgenographic study of the asymptomatic and symptomatic lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am* 58(6):850-853, 1976
99. Tortorella MD, Burn TC, Pratta MA, Abbaszade I, Hollis JM, Liu R, Rosenfeld SA, Copeland RA, Decicco CP, Wynn R, Rockwell A, Yang F, Duke JL, Solomon K, George H, Bruckner R, Nagase H, Itoh Y, Ellis DM, Ross H, Wiswall BH, Murphy K, Hillman MC Jr, Hollis GF, Newton RC, Magolda RL, Trzaskos JM, Arner EC: Purification and cloning of aggrecanase-1: A member of the ADAMTS family of proteins. *Science* 284(5420):1664-1666, 1999
100. Urban JP, Holm S, Maroudas A, Nachemson A: Nutrition of the intervertebral disc: Effect of fluid flow on solute transport. *Clin Orthop Relat Res* 170:296-302, 1982
101. Urban JP, Smith S, Fairbank JC: Nutrition of the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 29(23):2700-2709, 2004

102. Vernon-Roberts B: Christian Georg Schmorl. Pioneer of spinal pathology and radiology. *Spine (Phila Pa 1976)* 19(23):2724-2727, 1994
103. Videman T, Leppavuori J, Kaprio J, Battie MC, Gibbons LE, Peltonen L, Koskenvuo M: Intragenic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 23(23):2477-2485, 1998
104. Wang DL, Jiang SD, Dai LY: Biologic response of the intervertebral disc to static and dynamic compression in vitro. *Spine(Phila Pa 1976)* 32(23):2521-2528, 2007
105. Wenzel C: *Über die Krankheiten am Rückgrate*. Bamberg: Wesche, 1824
106. Wilder DG, Pope MH, Magnusson M: Mechanical stress reduction during seated jolt/vibration exposure. *Semin Perinatol* 20(1):54-60, 1996
107. Wilke HJ, Neef P, Caimi M, Hoogland T, Claes LE: New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life. *Spine (Phila Pa 1976)* 24(8):755-762, 1999
108. Wuertz K, Godburn K, MacLean JJ, Barbir A, Donnelly JS, Roughley PJ, Alini M, Iatridis JC: In vivo remodeling of intervertebral discs in response to short- and long-term dynamic compression. *J Orthop Res* 27(9):1235-1242, 2009
109. Yasuma T, Arai K, Yamauchi Y: The histology of lumbar intervertebral disc herniation. The significance of small blood vessels in the extruded tissue. *Spine (Phila Pa 1976)* 18(13):1761-1765, 1993
110. Ye W, Xu K, Huang D, Liang A, Peng Y, Zhu W, Li C: Age-related increases of macroautophagy and chaperone-mediated autophagy in rat nucleus pulposus. *Connect Tissue Res* 52(6):472-478, 2011
111. Ye W, Zhu W, Xu K, Liang A, Peng Y, Huang D, Li C: Increased macroautophagy in the pathological process of intervertebral disc degeneration in rats. *Connect Tissue Res* 54(1):22-28, 2013
112. Yu H, Zhu Y: Expression of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the nucleus pulposus during degeneration of rat caudal intervertebral disc. *J Vet Med Sci* 74(1):9-15, 2012