

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

MASTER 1° LIVELLO

“Riabilitazione dei disordini muscolo scheletrici”

TITOLO:

***“MODIFICAZIONI STRUTTURALI DEL
DISCO INTERVERTEBRALE CORRELATE
ALL'ETÀ”***

*(review di studi di anatomia funzionale sul disco
intervertebrale. Correlazioni con le presentazioni cliniche
di dolore lombare attribuibili al disco)*

Relatore:

Dott. FROSI GUIDO

Laureanda:

ROSA IRENE

ANNO ACCADEMICO 2006-2007

INDICE

1. ABSTRACT	pag. 3
2. INTRODUZIONE	pag. 4
3. CENNI ANATOMICI	pag. 5
3.1. Vertebra lombare nel dettaglio	pag. 5
3.2. Il disco intervertebrale sano	pag. 7
3.3. La struttura del nucleo polposo	pag. 8
3.4. La struttura dell'anello fibroso	pag. 9
3.5. La struttura della piastra laterale	pag. 10
3.6. La struttura dei vasi sanguigni e la fornitura nervosa del disco	pag. 10
3.7. Disposizione delle radici nervose	pag. 11
3.8. La biochimica del disco normale	pag. 12
3.8.1. Matrice	pag. 12
3.9. Le vie nutrizionali della degenerazione del disco	pag. 12
3.10. Cambiamenti strutturali nei dischi intervertebrali	pag. 13
3.11. Fenomeni degenerativi	pag. 14
4. MATERIALI E METODI	pag. 17
5. RISULTATI	pag. 18
5.1. Cambiamento del tipo di cellule	pag. 18
5.2. Alterato fenotipo cellulare	pag. 19
5.3. Cambiamento di densità delle cellule	pag. 20

5.4.	Aumento della morte cellulare_____	pag. 20
5.5.	Aumento della proliferazione cellulare_____	pag. 21
5.6.	Morte cellulare, proliferazione e densità_____	pag. 21
5.7.	Contenuto di proteoglicani_____	pag. 22
5.8.	Senescenza_____	pag. 24
5.9.	Determinazione quantitativa della % di cellule senescenti_____	pag. 26
5.10.	Grado di senescenza in differenti disordini del disco_____	pag. 27
5.11.	Cronologia nella manifestazione delle lesioni_____	pag. 27
5.12.	Degenerazione del disco e LBP_____	pag. 28
5.13.	Processo degenerativo, LBP e trattamento conservativo_____	pag. 30
6.	CONCLUSIONI_____	pag. 32
6.1.	Cambiamenti nel disco dovuti all'età_____	pag. 32
6.2.	Cambiamenti funzionali del disco dovuti alla degenerazione_____	pag. 33
7.	CITAZIONI BIBLIOGRAFICHE_____	pag. 35

1. ABSTRACT

In considerazione della vasta compagine di persone che soffrono di patologie conseguenti alla degenerazione del rachide lombare è stata svolta una ricerca sull' anatomia funzionale del disco e sulla sua funzionalità in condizioni sane e degenerate.

Sono stati inoltre analizzati svariati studi intrapresi da diversi autori che hanno cercato di dare chiarezza ai meccanismi di degenerazione collegati alla senescenza cellulare o ad altre alterazioni e modificazioni riscontrabili nel disco che possono portare a degenerazione nel rachide lombare.

2. INTRODUZIONE

I disordini in relazione alla degenerazione intervertebrale del disco sono le più comuni cause di deterioramento di qualità di vita o di morbidità. Fin qui, tuttavia, non vi sono né chiarezza né definizioni ampiamente accettate di degenerazione del disco. Recentemente, due gruppi di ricerca hanno suggerito che la degenerazione del disco può imitare i cambiamenti relativi all'età del disco ma si presenta ad un tasso accelerato, cioè, la degenerazione di quest'ultimo sembra essere un processo di invecchiamento prematuro che solitamente provoca dei sintomi.

Durante l'invecchiamento e la degenerazione, il disco intervertebrale esibisce estesi cambiamenti istomorfologici quali la fibrosi del nucleo polposo, la disorganizzazione delle lamelle dell'anello fibroso, l'assottigliamento e la calcificazione del piastre laterali cartilaginose e così via. Alcuni autori hanno suggerito che questi cambiamenti istomorfologici sono i risultati di un rimodellamento tissutale mediato dalle cellule del disco¹.

Dato il grande interesse che scaturisce da questo processo degenerativo e la poca chiarezza esistente in merito, soprattutto nella sua correlazione con le presentazioni cliniche di dolore lombare attribuibili al disco, è stato svolto uno studio di revisione dei dati presenti in letteratura nel tentativo di organizzare in maniera più lineare le conoscenze già esistenti.

¹ Chang-Qing Zhao **a**, Li-Min Wang **b**, Lei-Sheng Jiang **a**, Li-Yang Dai, “*The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration*”, a Department of Orthopaedic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, 200092 Shanghai, China; **b** Department of Orthopaedic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, China; Ageing Research Reviews 6 (2007) 247–261.

3. CENNI ANATOMICI

In questa analisi il nostro sito di interesse è stata la colonna vertebrale con particolare attenzione per il tratto lombare.

La colonna vertebrale, o rachide, è costituita da 33 vertebre impilate le une sulle altre e fra loro articolate. Una vertebra generica presenta: anteriormente un *corpo*, di forma pressoché cilindrica, costituito d'un anello di tessuto osseo compatto contenente tessuto osseo spugnoso; posteriormente vi sono i cosiddetti *archi vertebrali* che circoscrivono il *foro vertebrale*, la cui giustapposizione ha per effetto di delimitare il canale vertebrale, al cui interno alloggia il midollo spinale.

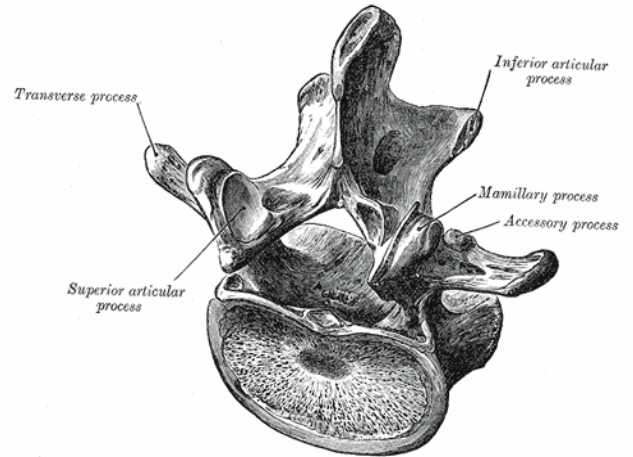
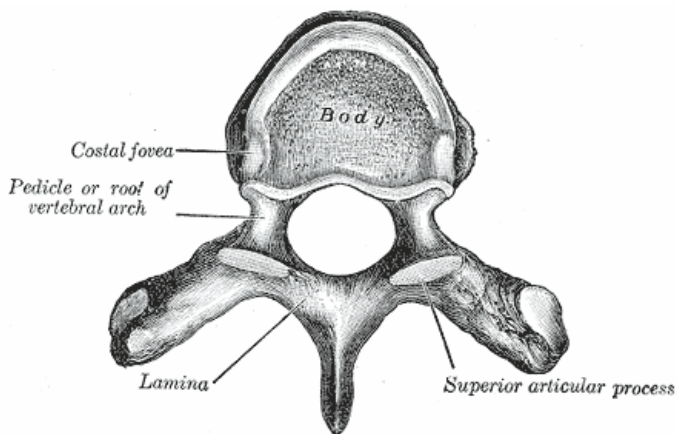
Gli archi vertebrali presentano i cosiddetti *peduncoli* (ossia la parte dell'arco a diretto contatto col corpo vertebrale), e due processi laterali simmetrici, detti *processi trasversi*, mentre posteriormente si trova il cosiddetto *processo spinoso*: il complesso dei processi spinosi forma ciò che è volgarmente detto spina dorsale².

3.1. Vertebra lombare nel dettaglio

Le vertebre lombari, come quelle delle altre regioni della colonna, hanno due faccette articolari per ciascun lato, che originano dall'unione dei peduncoli e delle lamine e sono dirette una in alto, *faccetta articolare superiore* e l'altra in basso, *faccetta articolare inferiore*.

Ogni faccetta superiore si articola con quella inferiore tramite un'articolazione diartrosica completa di mucosa sinoviale, capsula articolare e legamenti capsulati.

² Anatomia del Gray 1° vol. Zanichelli, 4° edizione italiana



La faccetta articolare inferiore della vertebra superiore, nell'articolazione, è situata anteriormente alla faccetta superiore della vertebra inferiore, che nell'articolazione è situata posteriormente.

I corpi vertebrali adiacenti uno sull'altro sono uniti da un'articolazione anfiartrosica, simile a quella della sinfisi pubica.

Tra un corpo vertebrale e l'altro è interposto un disco fibro-cartilagineo, scarsamente irrorato dal sangue, costituito da un nucleo polposo interno, circondato da un anello fibroso esterno. Questo disco agisce come cuscinetto ammortizzante gli urti, la cui azione è esercitata dal nucleo polposo, gelatinoso.

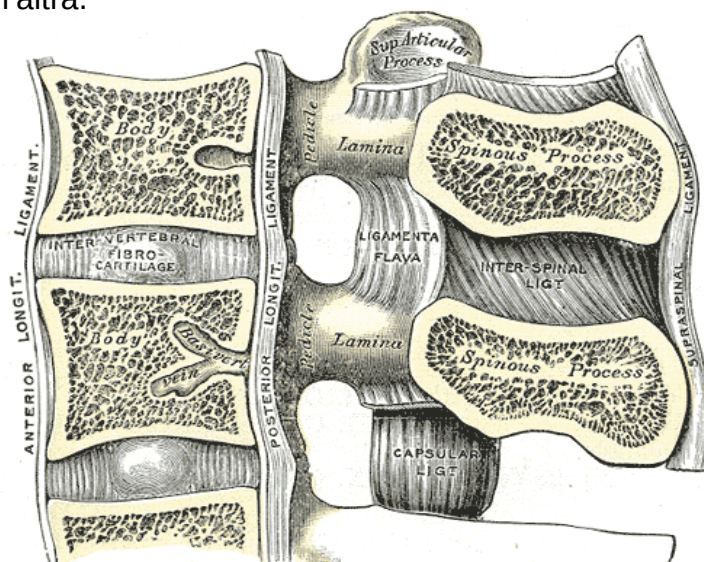
Le vertebre sono tenute insieme da una serie di legamenti importanti: il legamento longitudinale anteriore, il legamento longitudinale posteriore, i legamenti gialli, i legamenti sopraspinosi, i legamenti interspinosi.

Il *legamento longitudinale anteriore* è una fascia ampia e forte di tessuto fibroso posizionato lungo la faccia anteriore dei corpi vertebrali ed è tenacemente aderente alle vertebre stesse.

Il *legamento longitudinale posteriore*, più debole di quello anteriore è posizionato lungo la faccia posteriore delle vertebre, all'interno del canale vertebrale, di cui costituisce quindi la faccia anteriore.

I *legamenti gialli*, uno per ciascun lato, tesi tra le lamine delle vertebre superiori ed inferiori, si estendono anche alle faccette articolari e costituiscono la faccia posteriore del canale vertebrale.

I *legamenti sopraspinosi*, tesi lungo le estremità dei processi spinosi delle vertebre, mentre quelli *interspinosi* sono tesi tra un'apofisi spinosa e l'altra.



Le vertebre lombari sono quelle che maggiormente devono supportare carichi statici e dinamici. I dischi lombari sono quindi più sollecitati, a causa del maggior peso sopportato, e soffrono maggiormente di fenomeni di degenerazione, con perdita di acqua nel nucleo e conseguente riduzione della capacità portante del disco.

La causa primaria dei dolori di origine discale è infatti legata essenzialmente a microtraumi ed a fenomeni degenerativi che avvengono nei dischi intervertebrali per usura e invecchiamento³.

3.2. Il disco intervertebrale sano

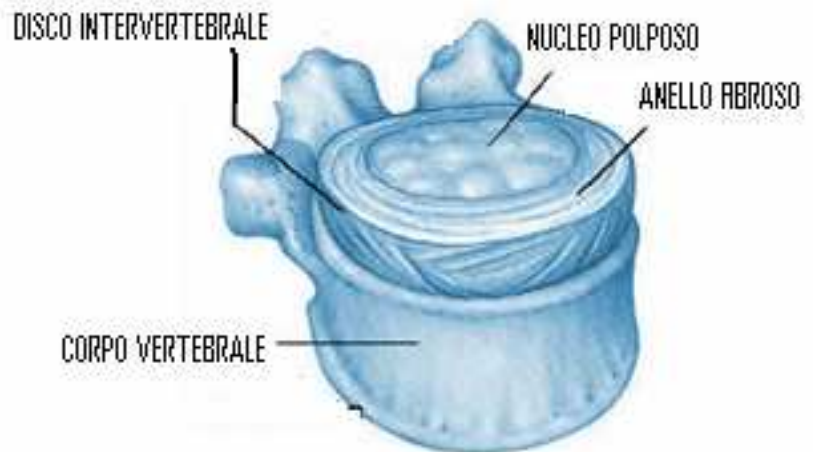
I dischi intervertebrali si trovano fra i corpi vertebrali, collegati insieme. Sono le principali articolazioni della colonna vertebrale ed occupano un terzo della sua relativa altezza. Il loro ruolo principale è meccanico, poiché trasmettono costantemente i carichi in risposta al peso corporeo ed all'attività

³ M.Carpacci, Clinica ortopedica, Patron Editore.

muscolare⁴. Essi fungono da cuscinetti capaci di sopportare gli sforzi di compressione a cui è costantemente soggetta la colonna vertebrale, grazie alla pressione idrostatica che si produce al loro interno⁵ e forniscono flessibilità alla stessa, permettendo

l'estensione, la flessione e la torsione.

Nella regione lombare della colonna sono spessi circa 7 - 10 millimetri e hanno 4 centimetri di diametro.



I dischi intervertebrali sono strutture complesse che consistono di uno spesso anello esterno di cartilagine fibrosa chiamato *anello fibroso*, che circonda un nucleo più gelatinoso conosciuto come *nucleo polposo*; questo è intramezzato inferiormente e superiormente dalle *piastre laterali della cartilagine*.⁶

3.3. La struttura del nucleo polposo

Il nucleo polposo centrale contiene fibre di collagene, organizzate in maniera casuale, e fibre di elastina (a volte fino a 150 millimetri di lunghezza) disposte a raggiera; queste fibre sono incastonate in un tessuto gelatinoso contenente Aggregano altamente idratato (proteoglicano prodotto dalla sintesi strutturale della matrice extracellulare).

⁴ P. Prithvi Raj, "Intervertebral Disc:Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment".

⁵ M.Carpacci, Clinica ortopedica, Patron Editore.

⁶ P. Prithvi Raj, "Intervertebral Disc:Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment".

Al di fuori del nucleo si trova l'anello fibroso, con il contorno fra le due regioni molto distinto nell'individuo giovane (10 anni).

3.4. La struttura dell'anello fibroso

L' *anulus fibrosus* è un tessuto elastico stratificato costituito da una matrice extracellulare arricchita da una serie di fibre proteiche (principalmente collagene di tipo II) disposte a zig-zag, e dunque orientate non verticalmente⁷.

Si compone di una serie di 15 - 25 anelli concentrici, o lamelle, con le fibre del collagene parallele all'interno di ogni lamella. Il loro orientamento rispetto alla verticale è di 65°-70°. Tuttavia, mentre l'angolo è lo stesso, la direzione dell'inclinazione è alternata per ogni lamella. Guardandole dal davanti, le fibre nella prima lamella potrebbero essere orientate di 65° a destra, ma quelli nella lamella seguente saranno orientati di 65° a sinistra.

La loro particolare disposizione impedisce che le forze gravanti sulla colonna causino la fuoriuscita del nucleo⁸.

Fibre dell'elastina si trovano fra le lamelle, ed aiutano il disco a tornare alla posizione originale dopo un movimento. Possono anche legare le lamelle insieme mentre le fibre dell'elastina passano radialmente da una lamella alla successiva.

Le cellule dell'anello, specialmente nella regione esterna, tendono ad essere come fibroblasti, elongate, sottili, e allineate parallele alle fibre del collagene. Verso l'anello interno le cellule possono essere più ovali.

Le cellule del disco, sia nell'anello che nel nucleo, possono avere parecchie proiezioni citoplasmiche lunghe e sottili, che possono essere lunghe più di 30 millimetri.

La loro funzione nel disco è sconosciuta ma è stato suggerito che possano fungere da sensori e trasmettitori di sforzo meccanico all'interno del tessuto⁹.

⁷ M.Carpacci, Clinica ortopedica, Patron Editore.

⁸ Nikolai Bogduk; "Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum", Elsevier Churchill Livingstone, Fourth edition 2005, Reprinted 2007.

Durante le varie sollecitazioni vertebrali il nucleo polposi funge da ammortizzatore, distribuendo i carichi all'anello fibroso. Queste continue compressioni riducono il suo contenuto idrico, con conseguente disidratazione e perdita di spessore. Durante la notte, non subendo forze importanti, i nuclei polposi si reidratano per osmosi, riacquistando lo spessore originale.

3.5. La struttura della piastra laterale

La terza regione morfologicamente distinta nel disco intervertebrale è la piastra laterale della cartilagine, uno strato orizzontale sottile di cartilagine ialina, solitamente spesso meno di 1 millimetro.

Questa connette il disco ed il corpo vertebrale. Le fibre del collagene all'interno di essa decorrono orizzontalmente e parallelamente ai corpi vertebrali, con le fibre che si continuano nel disco¹⁰.

3.6. La struttura dei vasi sanguigni e la fornitura nervosa del disco

Il disco sano dell'adulto ha pochi (se ve ne sono) vasi sanguigni, ma ha alcuni nervi, principalmente limitati alle lamelle esterne, alcuni dei quali terminano in propriocettori. La piastra laterale cartilaginosa, come altre cartilagini ialine, è completamente avascolare ed aneurale nell'adulto in buona salute. I vasi sanguigni presenti nei legamenti longitudinali adiacenti al disco e nelle piastre laterali giovani della cartilagine (meno di 12 mesi circa) sono rami dell'arteria spinale.

E' stato dimostrato che i nervi del disco siano spesso di accompagnamento a questi vasi, ma possono anche trovarsi separatamente, essendo rami del nervo sinovertebrale o derivati dai rami ventrali o dai rami grigi comunicanti.

⁹ P. Prithvi Raj, "Intervertebral Disc:Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment".

¹⁰ Ibidem.

Il legamento longitudinale posteriore (PLL) è pienamente innervato dalle fibre nocicettive dal ramo ascendente del nervo sinovertebrale. Questi nervi innervano anche gli strati esterni adiacenti all'anello fibroso e alcuni dei nervi nei dischi hanno cellule gliali di sostegno, o cellule di Schwann, accanto a loro¹¹.

La vascolarizzazione del disco è scarsa sin dalla nascita. Fra i 30 ed i 40 anni, la vascolarizzazione attraverso l'anello, propria dell'età evolutiva, scompare e resta solo una minima vascolarizzazione mediante piccoli vasi che, dalle limitanti inferiore e superiore dei corpi vertebrali, passa attraverso i piatti cartilaginei del disco. Ciò determina una serie di modificazioni biochimiche che si traducono in una degenerazione dell'anello stesso.

3.7. Disposizione delle radici nervose

Notevole importanza clinica ha la disposizione delle radici nervose che escono tra le vertebre delle diverse regioni della colonna.

Rispetto alle altre curve della colonna nella regione lombare l'anatomia cambia in conseguenza delle diverse posizioni che il cono terminale del midollo assume durante le varie età: al terzo mese di vita intrauterina il cono terminale arriva fino alla punta del coccige mentre alla nascita esso si trova a livello del bordo superiore della III vertebra lombare. Al V anno d'età il cono terminale si trova a livello della II vertebra lombare ed in età adulta si trova a livello del bordo inferiore della I vertebra lombare.

Questa migrazione verso l'alto del cono terminale determina che le radici dei nervi lombari si inclinino verso il basso, ad angolo acuto. La radice del IV nervo esce tra la IV e la V vertebra lombare ma il verificarsi di un'ernia paramediana del disco a questo livello non colpirà la IV radice perché questa è situata sopra al disco ma colpirà la V radice lombare che decorre verticalmente all'interno del canale vertebrale. Solo se l'ernia del disco fosse intraforaminale oppure "far lateral" la IV radice verrebbe compromessa dalla compressione.

¹¹ P. Prithvi Raj, "Intervertebral Disc:Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment".

3.8. La biochimica del disco normale

Le funzioni meccaniche del disco sono servite dalla matrice extracellulare; la sua composizione ed organizzazione governa le risposte meccaniche del disco. Il ruolo meccanico principale è fornito dai componenti macromolecolari principali.

3.8.1. Matrice

La matrice è una struttura dinamica e le relative molecole sono continuamente ripartite dalle proteinasi, quali la metalloproteinase della matrice (MMPs) e gli Aggrecanoase, che sono sintetizzati dalle cellule del disco. L'equilibrio fra la sintesi, ripartizione e l'accumulazione delle macromolecole della matrice determina la qualità e l'integrità della matrice e così il comportamento meccanico del disco in se.

L'integrità della matrice è inoltre importante per il mantenimento della natura relativamente avascolare ed aneurale del disco sano. Il disco intervertebrale è paragonato spesso alla cartilagine articolare, tuttavia, ci sono differenze significative fra i due tessuti¹².

3.9. Le vie nutrizionali della degenerazione del disco

Una delle cause primarie di degenerazione del disco si pensa possa essere il danno nell'apporto nutritivo alle cellule del disco. Come tutti i tipi di cellule, le cellule del disco richiedono sostanze nutrienti quali glucosio ed ossigeno per rimanere vive ed attive. Una caduta nell'apporto nutritivo conduce ad un abbassamento nel tensionamento dell'ossigeno o di pH e ciò potrebbe interessare l'abilità delle cellule del disco di sintetizzare e mantenere la matrice extracellulare del disco e potrebbe infine condurre a degenerazione del disco.

¹² P. Prithvi Raj, "Intervetebraal Disc: Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment" Department of Anesthesiology and Pain Management, Texas Tech University, Lubbock, Texas, U.S.A.

Il disco è grande ed avascolare e le cellule dipendono dai vasi sanguigni ai loro margini per fornire le sostanze nutrienti e rimuovere i “depositi”. Il percorso del rifornimento sanguigno alle cellule del nucleo è arduo perché queste cellule, virtualmente, sono supportate interamente dai vasi capillari che provengono dai corpi vertebrali, penetranti la piastra subcondrale e terminanti appena sopra le piastre cartilaginee.

Le sostanze nutrienti devono perciò diffondersi dai vasi capillari attraverso la piastra laterale cartilaginosa e la matrice extracellulare densa del nucleo alle cellule, percorso che può essere fino ad 8 millimetri dalla base capillare¹³.

3.10. Cambiamenti strutturali nei dischi intervertebrali

Quando le percentuali dei componenti variano in seguito a patologie, ma soprattutto con l'avanzare dell'età, si possono verificare dei fenomeni degenerativi che si manifestano principalmente con una diminuzione del contenuto liquido e un aumento del collagene di tipo II, ovvero la cartilagine, ciò comporta una perdita di elasticità del tessuto.

Con l'età, il numero di cellule vitali nel nucleo diminuisce e la proporzione di cellule con necrosi cambia dal 2% nell'infanzia, al 50% nell'età adulta, all'80% negli anziani.

Mentre microscopicamente i dischi intervertebrali diventano più fibrosi, la distinzione tra anello e nucleo diventa meno significativa, con l'avanzamento dell'età il nucleo diventa più solido, secco e granulare. Poiché il nucleo si secca e diventa più fibroso, esso è meno capace di esercitare pressione fluida, di trasmettere peso ed esercitare pressione radiale nell'anello. Quindi l'anello fibroso è soggetto a grandi tensioni e sforzi, soffrendone.

¹³ P. Prithvi Raj, “Intervetebal Disc: Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment” Department of Anesthesiology and Pain Management, Texas Tech University, Lubbock, Texas, U.S.A.

Con l'età il collagene nell'anello aumenta in spessore e diventa più fibroso, quindi crepe e cavità possono svilupparsi, diventando fenditure e fessure più larghe¹⁴.



3.11. Fenomeni degenerativi

La degenerazione si manifesta principalmente come variazione qualitativa e quantitativa delle componenti della matrice extracellulare, in particolare la riduzione del contenuto liquido è all'origine dei disordini strutturali.

La disidratazione è responsabile della riduzione del volume del disco, ed è anche la causa principale della diminuzione in altezza che si verifica con l'avanzare dell'età.

La progressiva disidratazione con la conseguente riduzione della capacità ammortizzante, fa sì che le forze di carico si scarichino maggiormente sull'anello, la cui resistenza è ridotta: un cedimento dell'anello eccessivamente gravato, può quindi determinare la migrazione e/o fuoriuscita di parte o dell'intero nucleo con la formazione dell'ernia.

Se le fessurazioni dell'anello avvengono in maniera progressiva e graduale, dai tessuti vicini (periostio, legamenti etc.) si formano delle gittate di vasi neoformati all'interno del disco e con essi anche delle fibre nervose:

¹⁴ Nikolai Bogduk, "Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum", Elsevier Churchill Livingstone, Fourth edition 2005, Reprinted 2007.

il disco, da struttura non innervata, diventa così innervata e quindi sede di stimoli nervosi alogeni.

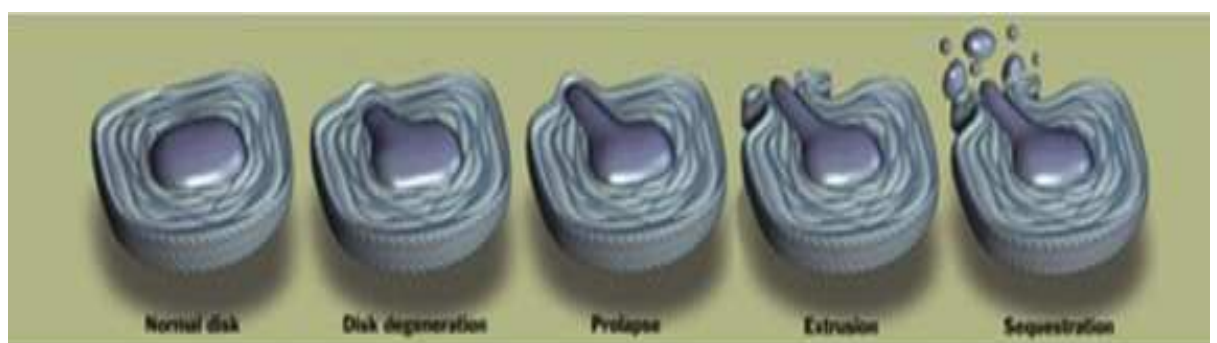
Diversi sono i gradi di fuoriuscita del disco dalla propria sede: si va dalla protrusione, contenuta dal legamento longitudinale posteriore, fino all'ernia vera e propria, quando cioè il disco intervertebrale è completamente fuori sede.

Ernia contenuta: e' il tipo più frequente di ernia discale, nell'anello vi sono ampie fessurazioni, sia radiali che circonferenziali, che raggiungono la superficie del disco. Il tessuto erniato si incunea nelle fessurazioni, ma non perfora l'anello.

Ernia espulsa: In questa tipologia il tessuto erniato fuoriesce parzialmente o completamente dal disco, ma non migra a distanza. Essa può essere a sua volta distinta in:

- *Sottolegamentosa*, quando non perfora il legamento longitudinale posteriore;
- *Translegamentosa*, quando una parte perfora il legamento e la restante parte rimane sottolegamentosa;
- *Retrolegamentosa*: perforante il legamento e libera nel canale senza migrare;

Ernia migrata: in questa condizione il frammento espulso migra a distanza dal disco di origine, più frequentemente in direzione caudale o intraforaminale (nel forame di coniugazione dove fuoriesce il nervo e dove può verificarsi il conflitto con lo stesso).



Non sempre la sintomatologia è rapportata all'entità dell'ernia.

La formazione di un ernia discale determina un certo grado di instabilità della colonna, alla quale l'organismo tenta di porre rimedio con la formazione di osteofiti, con lo scopo di ristabilizzare la colonna.

Questo però può determinare una riduzione della mobilità della colonna, ed essere una delle cause che portano a *stenosi del canale vertebrale*.

4. MATERIALI E METODI

Utilizzando i maggiori database di ricerca inerenti l'ambito medico-riabilitativo (meline, pedro..) sono stati ricercati tutti gli studi che trattassero, anche in maniera trasversale, l'argomento di "degenerazione del disco intervertebrale".

Naturalmente la ricerca ha dato esito a centinaia di risultati, dai quali è stato fatto uno spoglio per consentire una revisione più mirata.

Si è scelto di considerare solamente gli scritti non più vecchi di 5 anni, anche se poi è risultato che gli studi selezionati erano nella maggior parte degli ultimi 2 anni (2006-2007). Sono stati inoltre scartati tutti gli articoli provenienti da riviste minori o che non avessero una pertinenza rilevante con l'argomento. Naturalmente anche la lingua degli articoli è stata criterio di restrizione, venendo considerati solamente gli scritti in lingua inglese o italiana.

La ricerca manuale in biblioteca ha fornito, d'altro canto, il supporto di testi che si occupavano della struttura anatomica e funzionale del sito di nostro interesse.

5. RISULTATI

In ogni studio analizzato per indagare il comportamento cellulare e meccanico del disco, sono stati prelevati dei campioni da diverse regioni dell'anello fibroso e del nucleo polposi.

Gli studi revisionati hanno esaminato aspetti diversi: il tipo e fenotipo cellulare, la densità cellulare, il contenuto di proteoglicani nel disco, le lesioni del disco e la senescenza, nonché la relazione di questi cambiamenti con il dolore riferito nel rachide lombare.

5.1. Cambiamento del tipo di cellule

Vi sono vari tipi di cellule che risiedono nelle differenti regioni del disco intervertebrale. Simile alle cartilagini ialine, le piastre laterali cartilaginose sono composte di condrociti arrotondati. Le cellule nell'anello fibroso esterno sono più lunghe e simili ai fibroblasti, mentre sono più sferoidali e simili ai condrociti nella zona più interna dell'anello fibroso e del nucleo polposi.

Contrariamente alle piastre laterali cartilaginose ed all'anello fibroso, dove i tipi di cellule rimangono relativamente invariate, il nucleo polposi subisce presto nella vita un cambiamento notevole del tipo di cellule. Le cellule notocodrali, allungate simili al liquido della matrice da loro sintetizzata, costituiscono il primordio per il nucleo polposi durante lo sviluppo del disco intervertebrale, ma nella maggior parte degli esseri umani il loro numero diminuisce velocemente dopo la nascita e diventa inosservabile all'età di circa 4-10 anni. Nel frattempo, il nucleo polposi è ripopolato gradualmente da cellule simili ai condrociti, che possono originare e migrare dalle piastre laterali cartilaginose e dall'interno dell'anello fibroso.

Studi di risonanza magnetica indicano che i segni più precoci di degenerazione del disco in un essere umano si presentano fin nell'infanzia, quando la scomparsa delle cellule notocodrali del nucleo polposi si verifica in maniera casuale.

Poiché queste cellule sono più potenti delle cellule condrocite nella sintetizzazione dei proteoglicani, possono essere responsabili del mantenimento del fluido gelatinoso del nucleo polposi.

Di conseguenza, non è una sorpresa che la loro scomparsa e riapparso come cellule condrocitiche conduca ad una trasformazione del fluido gelatinoso del nucleo polposi in cartilaginoso più solido¹⁵.

5.2. Alterato fenotipo cellulare

Il termine “cambiamento del fenotipo cellulare” è differente da “cambiamento del tipo cellulare”. Il secondo intende che una determinata popolazione di cellule è completamente sostituita da un'altra: così nel disco intervertebrale, la sostituzione delle cellule notocodrali originate dall'endoderma, con cellule condrocitiche derivanti dal mesoderma, che avviene nel nucleo polposi nell'infanzia umana, può essere descritta come “cambiamento del tipo di cellule” piuttosto che “cambiamento del fenotipo di cellule”.

D'altra parte, anche se le cellule senescenti, compreso le cellule del disco, si associano generalmente con un fenotipo alterato, cambiamenti fenotipici non derivano sempre dalla senescenza delle cellule.

A causa del fenotipo alterato durante invecchiamento e degenerazione, le cellule umane del disco esibiscono molteplici cambiamenti funzionali tra cui la compromessa capacità di corretta sintetizzazione dei componenti della matrice, un metabolismo catabolico, la secrezione cambiata dei fattori di sviluppo, un aumento dei livelli dei fattori infiammatori, e così via.

¹⁵Chang-Qing Zhao a, Li-Min Wang b, Lei-Sheng Jiang a, Li-Yang Dai, “*The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration*”, a Department of Orthopaedic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, 200092 Shanghai, China; b Department of Orthopaedic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, China; Ageing Research Reviews 6 (2007) 247–261.

Stress meccanici anormali inoltre inducono le cellule del disco a produrre una quantità aumentata di citochine pro-infiammatori in vivo, e vi è prova che una non bilanciata forza dinamica e statica accelera la degenerazione del disco con un livello aumentato di produzione di interleuchine-1b¹⁶.

5.3. Cambiamento di densità delle cellule

Parecchi studi suggeriscono che il disco intervertebrale umano sembra subire una variazione fluttuante piuttosto che lineare nella cellularità nell'intero corso degenerativo. Buckwalter ed altri hanno precisato che la perdita di cellule del nucleo polposo è correlata con l'inizio della degenerazione del disco. Inoltre è stata indicata una densità notevolmente diminuita delle cellule situate nei dischi di adolescenti con scoliosi neuromuscolare.

Dopo una diminuzione transitoria nella popolazione delle cellule, il disco intervertebrale esibisce un aumento graduale nella densità delle cellule¹⁷.

5.4. Aumento della morte cellulare

Le cellule del disco intervertebrale, particolarmente quelle dell'anello fibroso interno e del nucleo polposo, contano principalmente sulla diffusione del nutriente tramite la cartilagine della piastra laterale.

I vasi sanguigni nella piastra laterale cartilaginosa si chiudono nell'infanzia e lo spessore delle piastre laterali diminuisce con l'invecchiamento e la calcificazione; questi cambiamenti deteriorano l'apporto nutritivo al disco

¹⁶ Chang-Qing Zhao a, Li-Min Wang b, Lei-Sheng Jiang a, Li-Yang Dai, “*The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration*”, a Department of Orthopaedic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, 200092 Shanghai, China; b Department of Orthopaedic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, China; Ageing Research Reviews 6 (2007) 247–261.

¹⁷ Ibidem.

intervertebrale portando a morte cellulare e degenerazione del disco, così come influiscono stress anormali sullo stesso.

Infatti, è stato riscontrato un aumento continuo nella morte cellulare durante l'invecchiamento del disco e la degenerazione¹⁸.

5.5. Aumento della proliferazione cellulare

Molte indagini hanno indicato che l'attività di proliferazione delle cellule condrocitiche aumenta nel processo di invecchiamento e di degenerazione del disco indicando che la proliferazione aumentata delle cellule del disco è collegata con l'aumento di alcuni fattori di nutrizione.

Potrebbe essere presupposto che la neovascolarizzazione contribuisca a migliorare l'apporto nutritivo ed a stimolare la proliferazione delle cellule nelle zone adiacenti ai vasi sanguigni recentemente formati¹⁹.

5.6. Morte cellulare, proliferazione e densità

Dagli studi è stato indicato che si verifica un sostanziale aumento nella morte cellulare nei dischi di individui dai 3 ai 10 anni, mentre le cellule del disco esibiscono una neo proliferazione dagli 11 ai 16 anni. Quindi, sembra che l'aumento nella morte delle cellule sia prioritaria alla proliferazione aumentata delle cellule ed inizi il processo di degenerazione del disco. L'aumento della proliferazione cellulare, in opposizione, potrebbe essere una reazione riparativa che segue alla distruzione ed al danno della matrice del disco.

¹⁸ Chang-Qing Zhao a, Li-Min Wang b, Lei-Sheng Jiang a, Li-Yang Dai, “*The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration*”, a Department of Orthopaedic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, 200092 Shanghai, China; b Department of Orthopaedic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, China; Ageing Research Reviews 6 (2007) 247–261.

¹⁹ Ibidem.

Poiché non ci sono fagociti “professionali” nel disco, le cellule morte non vengono eliminate subito e rimangono nella matrice per un periodo relativamente lungo. Le cellule morte non rimosse, insieme all’aumento della proliferazione delle cellule, conducono all'aumento nella densità delle cellule.

Tuttavia, la densità aumentata delle cellule non significa un aumento nel numero di cellule vitali e infatti, è stato segnalato che il numero di queste ultime diminuisce con l'invecchiamento del disco e la degenerazione²⁰.

5.7. Contenuto di proteoglicani

Il disco intervertebrale (IVD) consiste di due tessuti interdipendenti; il nucleo polposi che è circondato radialmente dalle lamelle concentriche dell'anello fibroso. Insieme, con la piastra laterale della cartilagine, i componenti del IVD ancorano i corpi vertebrali adiacenti per consentire la stabilizzazione spinale, il carico e il movimento. Il nucleo polposi si compone soprattutto di proteoglicani presenti all'interno di una struttura di collagene di tipo II. Aggrecano, che è il proteoglicano principale, contribuisce alla natura simile al gel di questo tessuto che ha una carica altamente negativa²¹.

Sono questi proteoglicani che forniscono al disco le proprietà osmotiche e la relativa capacità di resistere alla compressione ai carichi.

Durante la vita adulta i proteoglicani contenuti nel NP sono soggetti a declino e ciò è in parte compensato tramite un aumento del contenuto di proteoglicani all'interno dell' AF, che può fornire una compensazione funzionale.

I dati attuali sostengono parecchi concetti per quanto riguarda i proteoglicani nel disco intervertebrale umano. In primo luogo, verificano che il contenuto di proteoglicani sia massimo nel giovane adulto e declini successivamente. In secondo luogo, indicano che la diminuzione relativa all'età

²⁰ Chang-Qing Zhao a, Li-Min Wang b, Lei-Sheng Jiang a, Li-Yang Dai, “*The cell biology of Intervertebral disc aging and degeneration*”, a Department of Orthopaedic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, 200092 Shanghai, China; b Department of Orthopaedic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, China; Ageing Research Reviews 6 (2007) 247–261.

²¹ R. A. Kandel, D. Hamilton, C. Se´guin, S.-Q. Li, C. Arana, R. Pilliar; “*An in vitro tissue model to study the effect of age on nucleus pulposus cells*”, Eur Spine J (2007).

di contenuto di proteoglicani nel disco adulto si presenta in quantità maggiori nel NP confrontato al AF. In terzo luogo, indicano che la maggior parte dei proteoglicani del disco esistono nella forma non-aggregata, con la proporzione di molecole non-aggregate che sono maggiori nel NP che nell'AF. In quarto luogo, dimostrano che molti dei proteoglicani d'agglomerazione del disco sono derivati da Aggrecano.

La proteinasi metallica è risaputo che venga a formarsi nella cartilagine articolare durante la vita con conseguente degradazione proteolitica di Aggrecano.

Tuttavia in questo tessuto non si accumulano grandi quantità di prodotti della degradazione di Aggrecano, presumibilmente a causa della loro diffusione dal tessuto al liquido sinoviale.

Ciò ha sollevato il problema del perché tale perdita non si verifica dentro il disco.

La spiegazione più probabile è la grande natura avascolare del disco, con la regione centrale contenente proteoglicani che è limitata sopra e sotto dalle piastre laterali vertebrali e circonferenzialmente dall' AF esterno²².

È stato postulato che la piastra laterale della cartilagine (CEP) giochi un ruolo come filtro impedendo che i frammenti dei proteoglicani osmoticamente attivi lascino il disco e quindi conservando i soluti ad un livello che concede al disco di continuare la sua funzione²³.

Quindi, non vi è itinerario facile per la diffusione dei prodotti di degradazione dell'Aggrecano dal disco.

Presumibilmente la perdita di proteoglicani avviene lentamente nel disco (durante le decadi) per il relativo declino legato all'età.

È probabile che finchè i proteoglicani non-aggreganti rimangono nel disco, possono servire un ruolo funzionale nella resistenza alla compressione, come mantengono la densità di carica fissa del tessuto.

²²Peter J. Roughley, Lee I. Melching, Terrence F. Heathfield, Richard H. Pearce, John S. Mort, "The structure and degradation of Aggrecan in human intervertebral disc", Eur Spine J (2006).

²³R. A. Kandel, D. Hamilton, C. Se'guin, S.-Q. Li, C. Arana, R. Pilliar; "An in vitro tissue model to study the effect of age on nucleus pulposus cell", Eur Spine J (2007).

Quindi, il tasso d'espansione lento della malattia degenerante del disco può non necessariamente riflettere un tasso lento di proteolisi di Aggrecano, ma piuttosto una perdita lenta dei prodotti Aggrecano di degradazione²⁴.

5.8. Senescenza

La senescenza delle cellule (anche chiamata senescenza ripetitiva) accade quando le cellule normali smettono di dividersi. Questo fenomeno inizialmente è stato descritto più di 40 anni fa durante studi su fibroblasti umani. Le cellule senescenti sono vitali ma esibiscono alterazioni nel fenotipo e un'alterata espressione di patterns di geni, possono alterare la risposta agli stimoli esterni e secernere fattori che possono influenzare le cellule vicine o la loro matrice extracellulare vicina (ECM).

Le vedute correnti sulla senescenza delle cellule non solo riconoscono che è una circostanza in cui le cellule non possono più rispondere ai segnali mitogenici e così non possono proliferare, ma inoltre precisa che la senescenza è associata con alterazioni nella struttura nucleare, nell'elaborazione della proteina, nell'espressione del gene e nel metabolismo delle cellule.

La senescenza rappresenta un meccanismo di risposta cellulare generale che, una volta attivato, provoca numerosi cambiamenti morfologici e funzionali.

Nel disco intervertebrale nell'invecchiamento, vi è una perdita incontestata di cellule, che mette la popolazione restante di cellule a rischio anche per tutte le diminuite funzioni delle stesse²⁵.

Ci sono due meccanismi conosciuti per l'induzione della senescenza in una cellula: RS e la senescenza prematura stress-indotta (SIPS).

²⁴ Peter J. Roughley, Lee I. Melching, Terrence F. Heathfield, Richard H. Pearce, John S. Mort, "The structure and degradation of Aggrecan in human intervertebral disc", Eur Spine J (2006)

²⁵ Gruber, Helen E. PhD*; Ingram, Jane A. BS*; Norton, H James PhD†; Hanley, Edward N. Jr, "Senescence in Cells of the Aging and Degenerating Intervertebral Disc: immunolocalization of Senescence-Associated [beta]-Galactosidase in Human and Sand Rat Discs", © 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.; Volume 32(3), 1 February 2007.

RS è considerata generalmente come il risultato del diminuito accumulo di telomere, come per le cellule che subiscono divisioni ripetute.

Una caratteristica delle cellule senescenti che compare come universale e prevedibile indicatore è la riduzione del telomere. I Telomeri sono sequenze ripetute del DNA all'estremità dei cromosomi e sono essenziali per la replicazione cromosomica ma inoltre contribuiscono a sostenere la funzione normale del cromosoma sigillando l'estremità dello stesso ed impedendo la degradazione enzimatica.

Su ciascuna divisione delle cellule, il telomere si degrada perché la replicazione delle estremità di DNA non è possibile. Per neutralizzare la riduzione del telomere, le cellule possono esprimere il telomerase degli enzimi (hTERT), che sintetizza le nuove ripetizioni telomeriche, quindi mantenendo o aumentando la lunghezza del telomere²⁶.

La SIPS è la spiegazione alternativa per la senescenza cellulare ed è venuta dalla scoperta che vari insulti, compreso il carico meccanico, alti livelli di ossigeno e delle citochine quale l'interleuchina-1 (IL 1), possono condurre alla senescenza cellulare.

Hayflick ha indicato che le cellule normali potrebbero dividersi soltanto un numero di volte limitato in coltura (il numero massimo delle divisioni è conosciuto come il limite di Hayflick), dopo di che le cellule rimangono vitali ma completamente incapaci di entrare in divisione cellulare e così sono chiamate senescenti.

Il limite di Hayflick per i fibroblasti umani è stato valutato a circa 60 raddoppiamenti della popolazione, mentre il limite valutato per i condrociti umani è circa 35 raddoppiamenti.

²⁶ Christine Lyn Le Maitre, Anthony John Freemont and Judith Alison Hoyland, "Accelerated cellular senescence in degenerate intervertebral discs: a possible role in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration", Tissue Injury and Repair Group, School of Medicine, Stopford Building, The University of Manchester, Oxford Road, Manchester, UK; *Arthritis Research & Therapy* 2007, 9:R45 (doi:10.1186/ar2198).

Le cellule del NP dai dischi non-degenerati sono capaci di 35-40 raddoppiamenti della popolazione prima del raggiungimento del limite di Hayflick, le cellule derivate da dischi degenerati, mostrano una ridotta possibilità di replicazione essendo capaci soltanto di 20-25 raddoppiamenti della popolazione prima della senescenza.

Ancora, la vascolarizzazione aumentata vista durante la degenerazione del disco potrebbe condurre a tensionamento aumentato dell'ossigeno e quindi indurre alla senescenza.

5.9. Determinazione quantitativa della % di cellule senescenti

Molti studi analizzati erano concentrati nella determinazione quantitativa della percentuale di cellule senescenti in dischi umani con la Thompson Grades I to V usando il biomarcker SA-beta-gallone per la senescenza, comunemente usato come indicatore per la senescenza sia in vivo che in vitro.

I risultati mostravano un importante crescita nella percentuale delle cellule SA-beta-gallone positive in dischi umani con l'aumento della classifica di Thompson (cioè con l'aumento della degenerazione) del disco. In media quasi un terzo delle cellule umane del disco era positivo per il SA-beta-gallone.

Poiché le cellule senescenti non possono dividersi, la senescenza può ridurre la capacità del disco di generare nuove cellule per sostituire quelle precedentemente esistenti perse per necrosi o apoptosi. E poiché le cellule senescenti persistono con il passare del tempo e si accumulano nel disco, i loro modelli metabolici possono contribuire alle mutazioni patologiche vedute in dischi degenerati e invecchiati²⁷.

²⁷ Gruber, Helen E. PhD*; Ingram, Jane A. BS*; Norton, H James PhD†; Hanley, Edward N. Jr, "Senescence in Cells of the Aging and Degenerating Intervertebral Disc: immunolocalization of Senescence-Associated [beta]-Galactosidase in Human and Sand Rat Discs", © 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.; Volume 32(3), 1 February 2007

5.10. Grado di senescenza in differenti disordini del disco

Alcuni studi hanno valutato il grado di senescenza delle cellule in diverse regioni del disco in pazienti con differenti disordini del disco.

I risultati hanno portato ad importanti implicazioni cliniche: in primo luogo, poiché le cellule senescenti si comportano anormalmente, possono condurre ad effetti deleteri sulla matrice del disco e contribuire in tal modo alla patogenesi; inoltre l'apparente grado aumentato di senescenza veduto nelle cellule di dischi erniati confrontati con i non-erniati suggerisce che queste cellule siano state indotte ad una senescenza prematura da qualche fattore ambientale²⁸.

I dischi lombari intervertebrali degenerano normalmente con l'avanzare dell'età.

Tuttavia, la degenerazione discale (DD) precede malattie lombari degenerative come l'ernia del disco lombare e la stenosi del canale lombare vertebrale; per questo motivo sono stati condotti diversi studi miranti ad identificare i fattori di rischio per la DD.

L'importanza dell'eredità è diventata sempre più rilevante (dopo gli studi gemellati di Battie et al. E di Sambrook et al.). Inoltre, fattori aggiuntivi quali l'obesità, il diabete, il fumo, sforzi fisici dovuti sia al lavoro che ad attività sportive, posizioni statiche o dinamiche errate, e la densità minerale dell'osso, sono associate alla DD²⁹.

5.11. Cronologia nella manifestazione delle lesioni

Altri studi ancora hanno correlato le rotture del disco ad uno specifico livello (L4-L5) nel tentativo di fornire una cronologia nella manifestazione delle lesioni con l'età.

²⁸ S. Roberts, E. H. Evans, D. Kletsas, D. C. Jaffray, S. M. Eisenstein, "Senescence in human intervertebral discs", Eur Spine J (2006) 15 (Suppl. 3):S312–S316.

²⁹ Mika Hangai, Koji Kaneoka, Shinya Kuno, Shiro Hinotsu, Masataka Sakane, Naotaka Mamizuka, Shinsuke Sakai, Naoyuki Ochiai, "Factors associated with lumbar intervertebral disc degeneration in the elderly", Department of Orthopaedic Surgery, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences; The Spine Journal - (2007).

Le rotture nel disco L4-L5 mostrano differenti modelli d'incidenza con l'invecchiamento. Concentrici, perinucleari e radianti le rotture spesso appaiono prima nel disco posteriore. Tuttavia, lesioni del bordo, rotture intradiscali, separazioni della piastra laterale e nodi di Schmorl sono rari nei giovani dischi.

Lesioni del bordo e rotture intradiscali hanno un'incidenza aumentata in dischi più vecchi mentre le altre rotture mostrano uno sviluppo modesto. Nei dischi più vecchi, molte rotture comprendono i vasi sanguigni accompagnati dai nervi capaci della trasmissione del dolore.

E' stata osservata la crescita del tessuto riparatore vascolarizzato e vi è accordo nel concludere che le crepe o le parti più grandi delle rotture possono essere riempite da formazione cicatriziale ma la guarigione completa delle grandi rotture non è possibile a causa del movimento costante fra i margini della rottura.

Le rotture possono non solo perturbare la funzione del disco e causare instabilità segmentale, ma la frequenza della neovascolarizzazione accompagnata dalla neoinnervazione indica che il dolore nasce all'interno del disco degenerato.

il dolore discogenico potrebbe essere attribuito ai nervi all'interno del tessuto riparatore di crescita dopo aver concluso che gli stessi accompagnano i vasi neoformati e potrebbero perciò essere la fonte di dolore³⁰.

5.12. Degenerazione del disco e LBP

I dischi intervertebrali dimostrano cambiamenti degenerativi molto presto nella vita, con cambiamenti più "delicati" veduti nella prima decade di vita e cambiamenti più significativi a partire dalla seconda decade in avanti.

La degenerazione del disco è associata spesso ad erniazione del disco e dolore alla schiena.

³⁰ Vernon-Roberts, Barrie AO, MD, PhD, FRCPath, FRCPA; Moore, Robert J. PhD; Fraser, Robert D., "The Natural History of Age-related Disc Degeneration: The Pathology and Sequelae of Tears", © 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.; Volume 32(25), 1 December 2007, pp 2797-2804.

Nei dischi erniati, specialmente se diventano estrusi o sequestrati, le cellule probabilmente avvertono l'accesso notevolmente aumentato di ossigeno, sia attraverso la vascolarizzazione dei tessuti adiacenti, sia attraverso l'erniazione. In più, il prollasso del disco è probabile che sperimenti un differente modello di caricamento dal normale e questo a sua volta può condurre ad un aumento nella specie reattiva all'ossigeno e quindi aumentare le cellule senescenti³¹.

In virtù di tali considerazioni alcuni studi hanno cercato una correlazione tra il LBP e la degenerazione del disco riportando che la causa di LBP non è conosciuta, ma il disco intervertebrale (IVD) ed i cambiamenti degenerativi età-correlati che si presentano all'interno di esso sono stati associati frequentemente con LBP.

L'incidenza di degenerazione del disco aumenta con l'età e la maggior presenza di IVD lombare mostra una certa evidenza di degenerazione entro la quinta decade.

Anche se gli studi di formazione d'immagine indicano un collegamento fra la degenerazione del IVD e LBP anche se non tutti i dischi degenerati sono chiaramente sintomatici. I dischi dagli individui sintomatici ed asintomatici mostrano caratteristiche radiografiche, strutturali e biochimiche simili. Tuttavia, le persone che hanno LBP esibiscono una degenerazione più severa di coloro che sono asintomatici, suggerendo che l'IVD degli individui sintomatici subiscono un'accelerazione o l'esacerbazione (possibilmente dovuto a fattori ambientali o genetici) del processo invecchiante.

Quindi, la degenerazione del disco può essere osservata come parte naturale, prevedibile dell' invecchiare, che in qualche persona si presenta ad un tasso accelerato per ragioni attualmente sconosciute.

Durante l'invecchiamento e la degenerazione, la matrice del IVD subisce cambiamenti strutturali, molecolari e meccanici notevoli, compresa una perdita nella delimitazione fra l'anello fibroso (AF) ed il nucleo polposo (NP), alterazioni nel contenuto di collagene e una diminuzione di proteoglicani, con conseguente perdita di integrità strutturale, diminuzione nell' idratazione ed un'incapacità nel sostenere il carico.

³¹ S. Roberts, E. H. Evans, D. Kletsas, D. C. Jaffray, S. M. Eisenstein, "Senescence in human intervertebral discs", Eur Spine J (2006) 15 (Suppl. 3):S312–S316.

Poiché i cambiamenti della matrice in gran parte riflettono le alterazioni nella biologia delle cellule, non sorprende di trovare che durante l'invecchiamento e la degenerazione, le cellule del NP esibiscono un alterato modello di geni e espressione delle proteine per le molecole della matrice, enzimi degradanti e citochine cataboliche. Ad accompagnare questo vi è un deterioramento nella funzione generale delle cellule del disco, insieme ad una diminuzione nella cellularità del tessuto e nella vitalità delle cellule restanti del disco, conducente ad un danno età-relativo nella riparazione di IVD³².

5.13. Processo degenerativo, LBP e trattamento conservativo

Alcuni studi hanno cercato di correlare l'entità del processo degenerativo, il LBP e il risultato del trattamento conservativo nel trattamento del dolore.

Poche però sono le indicazioni rilevanti emerse da tale ricerca tra le quali viene indicato che i più comuni ed efficaci trattamenti per il LBP cronico sono risultati essere il trattamento manuale, l'educazione rieducativa sorvegliata e l'esercitazione domestica, separatamente o associati a seconda della gravità e della durata del disturbo, e accompagnati solitamente da consigli comportamentali forniti dai terapisti.

L'unica indicazione specifica riguardo al trattamento di terapia manuale rinvenuta riguarda la distrazione (trazione) del segmento lombare, che sembra prevedibilmente ridurre la tensione sul nucleo polposo, ma l'effetto della terapia di distrazione sulla distribuzione della sollecitazione di compressione può dipendere in parte dalla salute del disco³³

³² Christine Lyn Le Maitre, Anthony John Freemont and Judith Alison Hoyland, "Accelerated cellular senescence in degenerate intervertebral discs: a possible role in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration", Tissue Injury and Repair Group, School of Medicine, Stopford Building, The University of Manchester, Oxford Road, Manchester, UK; *Arthritis Research & Therapy* 2007, 9:R45 (doi:10.1186/ar2198).

³³ Gay RE, Ilharreborde B, Zhao KD, Berglund LJ, Bronfort G, An Kn, "Stress in lumbar intervertebral disc during distraction: a cadaveric study", *Spine J.* 2007 Nov 1.

La somma delle degenerazioni presenti nel tratto lombare della colonna vertebrale hanno un influenza diretta sulla durata del dolore e sul grado di inabilità³⁴ ma i mutamenti strutturali visibili su MRI ed associati alla sintomatologia dolorosa riferita dal paziente non hanno un influenza negativa significativa sul risultato del trattamento conservativo³⁵.

Il trattamento manipolativo influenza i livelli dei biomarkers di dolore in circolo, alterandone le concentrazioni. Inoltre il grado e la durata di questi cambiamenti sono maggiori nei soggetti con LBP cronica che nei soggetti di controllo senza il disordine³⁶.

³⁴ Mariconda M, Galasso o, imbimbo L, lotti G, milano C, “*Relationship between alterations of the lumbar spine, visualized with magnetic resonance imaging, and occupational variables*”, Eur Spine J. 2007 Feb, 16(2):255-66.

³⁵ Kleinstuck F, Dvorak J, Mannion AF, “*Are”structural abnormalities” on magnetic resonance imaging a contraindication to the successful conservative treatment of chronic nonspecific low back pain?”*”, Spine, 2006 Sep 1;31(19):2250-7.

³⁶ Degenhardt BF, Darmani Na, Johnson JC, Towns LC, Rhodes DC, Trinh C, McClanahan B, DiMarzo V, “*Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study*”, J Am Osteopath Assoc. 2007 Sep;107(9):387-400.

6. CONCLUSIONI

6.1. Cambiamenti nel disco dovuti all'età

Durante lo sviluppo e la maturazione scheletrica, il confine fra l'anello e il nucleo diventa meno evidente e con l'aumento dell'età quest'ultimo generalmente diventa più fibrotico e meno simile ad un gel, inoltre con l'aumentare dell'età e della degenerazione, il disco cambia nella morfologia, diventando sempre più disorganizzato. Le lamelle anulari diventano spesso irregolari, biforcandosi e le reti dell'elastina e del collagene sembrano diventare meno organizzate. Vi sono frequentemente fenditure che si formano all'interno del disco, specialmente nel nucleo mentre i nervi ed i vasi sanguigni sono sempre più presenti con la degenerazione.

La proliferazione delle cellule avviene, conducendo alla formazione di "gruppi", specialmente nel nucleo e la morte cellulare si verifica, con la presenza di cellule dall'apparenza necrotica ed apoptotica.

E' possibile affermare pertanto che con l'aumento dell'età si verifica un'incidenza aumentata dei cambiamenti degeneranti, compresa la morte cellulare, la proliferazione delle cellule, la degenerazione della mucosa, il cambiamento granulare e le rotture concentriche.

Rimane comunque difficile differenziare i cambiamenti che si presentano solamente a causa dell' invecchiamento da quelli che potrebbero essere "patologici"³⁷.

³⁷ P. Prithvi Raj, "Intervetebreal Disc: Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment" Department of Anesthesiology and Pain Management, Texas Tech University, Lubbock, Texas, U.S.A.

6.2. Cambiamenti funzionali del disco dovuti alla degenerazione

La perdita di proteoglicani nella degenerazione del disco ha un effetto importante sul comportamento portante del disco. Con la perdita di proteoglicani, la pressione osmotica del disco fallisce e quest'ultimo è meno in grado di mantenere l'idratazione sotto carico poichè i dischi degenerati hanno un contenuto idrico più basso rispetto a quelli di pari età normali, ed una volta caricati perdono più velocemente altezza e liquido tendendo ad espandersi.

La perdita nell'organizzazione della matrice e dei proteoglicani ha altri effetti meccanici importanti dato che in seguito alla perdita di idratazione, i dischi degenerati non si comportano più idrostaticamente sotto carico possono condurre a concentrazioni inadeguate di sforzo lungo la piastra laterale o nell'anello; le concentrazioni di sforzo sono state associate al dolore discogenico.

Tali maggiori cambiamenti nel comportamento del disco hanno una forte influenza su altre strutture spinali potendo interessare la loro funzione e predisporle al danno. Per esempio, come conseguenza della perdita veloce di altezza del disco sotto carico in dischi degenerati, le articolazioni ipofisarie adiacenti possono essere soggette a carico anormale ed eventualmente sviluppare cambiamenti osteoartritici.

La perdita di altezza del disco può danneggiare anche altre strutture riducendo le forze di tensionamento sul legamento giallo e quindi causando rimodellamento e ispessimento dello stesso, con conseguente perdita di elasticità, il legamento tende a gonfiarsi nel canale spinale, portando a stenosi del canale; tale problematica è maggiormente riscontrabile con il progredire dell'età.

La perdita di proteoglicani inoltre influenza il movimento delle molecole verso e dal disco. Aggrecano, a causa delle sue alte concentrazioni e dei carichi nel disco normale, previene il movimento di grandi molecole sottocarico, quali le proteine del siero e le citochine verso e attraverso la matrice. La caduta nella concentrazione di Aggrecano nella degenerazione potrebbe facilitare la perdita di piccoli, ma osmoticamente attivi, frammenti di questo dal disco, possibile accelerante di una cascata degenerativa.

L'aumento vascolare e la crescita neurale vista nei dischi degenerati e associata al dolore cronico posteriore è inoltre probabilmente associato con perdita di proteoglicani poiché il disco Aggrecano è stato indicato come inibitore dello sviluppo neurale.

E' chiaro che la pressione indotta dall'erniazione sulla radice del nervo non può da sola essere la causa di dolore perché più del 70% della gente "normale", asintomatica, ha prolapsi del disco che comprime le radici del nervo senza dolore. Passate e presenti ipotesi dichiarano che, in individui sintomatici, i nervi sono sensibilizzati in qualche modo dalla pressione dell'ernia, probabilmente dalle molecole che sono prodotte dalle cellule dei dischi erniati e causano contatto fisico fra la radice del nervo e l'erniazione del disco. Ciò potrebbe sensibilizzare la radice del nervo stesso, creando così una cascata infiammatoria.

CITAZIONI BIBLIOGRAFICHE:

- [1] ALBERT HB, KJAER P, JENSEN TS, SORENSEN JS, BENDIX T, MANNICHE C; *Modic changes, possible causes and relation to low back pain*; All The Back Research Center, parte of Clinical Locomotion Science, University of Southern Denmark; Med Hypotheses, Jul 10, 2008.

- [2] BAIRATI A.; *ANATOMIA UMANA morfologia generale e Sistematica dell'uomo*; vol. IV - Apparato Locomotore; Edizioni Minerva Medica, 1971.

- [3] CAMPANACCI M.; *Lezioni di clinica ortopedica*; Patron Editore, Bologna, 1975.

- [4] CHANG-QING ZHAO A, LI-MIN WANG B, LEI-SHENG JIANG A, LI-YANG DAI A; *The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration*; a Department of Orthopaedic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, 200092 Shanghai, China; b Department of Orthopaedic Surgery, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, China; Ageing Research Reviews 6, 2007.

- [5] CHRISTINE LYN LE MAITRE, ANTHONY JOHN FREEMONT AND JUDITH ALISON HOYLAND; *Accelerated cellular senescence in degenerate intervertebral discs: a possible role in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration*; Tissue Injury and Repair Group, School of Medicine, Stopford Building, The University of Manchester, Oxford Road, Manchester, UK; *Arthritis Research & Therapy*, 2007.

- [6] DEGENHARDT BF, DARMANI NA, JOHNSON JC, TOWNS LC, RHODES DC, TRINH C, McCLANAHAN B, DiMARZO V; *Role of osteopathic manipulative treatment in altering pain biomarkers: a pilot study*; A.T. Still research institute, Kirksville, USA; J Am Osteopath Assoc, Sep, 2007.

- [7] GAY RE, ILHARREBORDE B, ZHAO KD, BERGLUND LJ, BRONFORT G, AN KN; *Stress in lumbar intervertebral disc during distraction: a cadavery study*; Departement of Physical Medicine and Reahabilitation, Biomechanics laboratory, Division of orthopaedic research, Mayo Clinic, USA, Spine J. Nov.1, 2007.

- [8] GRUBER, HELEN E. PHD*; INGRAM, JANE A. BS*; NORTON, H JAMES PHD†; HANLEY, EDWARD N. JR; *Senescence in Cells of the Aging and Degenerating Intervertebral Disc: immunolocalization of Senescence-Associated [beta]-Galactosidase in Human and Sand Rat Discs*; © 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.; Volume 32(3), 1 February, 2007.

- [9] HAROLD MERSKEY, NICOLAY BOGDUK; *Classificazione del dolore cronico*; Il Pensiero Scientifico Editore; Seconda Edizione, 1996.

- [10] HELEN E. GRUBER, BRIAN GORDON, CLIFF WILLIAMS, H. JAMES NORTON, EDWARD N. HANLEY; *Vertebral Endplate and Disc Changes in the Aging Sand Rat Lumbar Spine*; SPINE Volume 32, 2007.

- [11] HENRY GRAY; *Anatomia del Gray*, volume 1°, Edizione italiana Zanichelli, 2001.
- [12] KLEINSUCK F, DVORAK J, MANNION AF; *Are “structural abnormalities” on magnetic resonance imaging a contraindication to the successful conservative treatment of chronic nonspecific low back pain?*; Spine Unit, Schulthess clini, Zurich, Switzerland; Spine, Sep 1, 2006.
- [13] I.A.KAPANDJI; *Fisiologia articolare tronco e rachide*; Maloine Monduzzi Editore, 2002.
- [14] LIDDLE SD, DAVID BAXTER G, GRACEY JH; *Physiotherapists’ use of advice and exercise for the management of chronic low back pain: A National survey*; Health and Rehabilitation sciences Research institute, University of Ulster, Northern Ireland; Man Ther, Mar 27, 2008.
- [15] LOTZ, J.C., STAPLES, A., WALSH, A., AND HSIEH, A.H.; *Mechanobiology in Intervertebral Disc Degeneration and Regeneration*; Orthopaedic Bioengineering Laboratory, University of California, San Francisco; Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS; San Francisco, CA, USA • September 1-5, 2004.
- [16] MAIERS MJ, HARTVIGSEN J, SCHULZ C, SCHULZ K, EVANS RL, BRONFORT G; *Chiropractic and exercise for senior with low back pain or neck pain: the design of two randomized clinical trials*; Northwestern Health Sciences University, Wolfe-Harris center for Clinical Studies, Bloomington, USA; BMC Musculoskelet Disord, Sep 18, 2007.

- [17] MARICONDA A, GALASSO O, IMBIMBO L, LOTTI G, MILANO C;
Relationship between alteration of the lumbar spine, visualized with magnetic resonance imaging, and occupational variables; orthopaedic Surgery, Federico II University Naples, Naples, Italy; Eur Spine j. Feb, 2007.

- [18] MIKA HANGAI, KOJI KANEOKA, SHINYA KUNO, SHIRO HINOTSU, MASATAKA SAKANE, NAOTAKA MAMIZUKA, SHINSUKE SAKAI, NAOYUKI OCHIAI; *Factors associated with lumbar intervertebral disc degeneration in the elderly*; Department of Orthopaedic Surgery, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences; The Spine Journal, 2007.

- [19] NIKOLAI BOGDOK; *Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and Sacrum*; Elsevier Churchill Livingstone, Fourth edition 2005, Reprinted 2007.

- [20] PETER J. ROUGHLEY, LEE I. MELCHING, TERRENCE F. HEATHFIELD, RICHARD H. PEARCE, JOHN S. MORT; *The structure and degradation of Aggrecan in human intervertebral disc*; Eur Spine J, 2006.

- [21] P. PRITHVI RAJ; *Intervetebreal Disc: Anatomy-Physiology-Pathophysiology-Treatment*; Department of Anesthesiology and Pain Management, Texas Tech University, Lubbock, Texas, U.S.A.

- [22] R. A. KANDEL, D. HAMILTON, C. SE´GUIN, S.-Q. LI, C. ARANA, R. PILLIAR; *An in vitro tissue model to study the effect of age on nucleus pulposus cells*; Eur Spine J, 2007.

- [23] S. ROBERTS, E. H. EVANS, D. KLETSAS, D. C. JAFFRAY, S. M. EISENSTEIN; *Senescence in human intervertebral discs*; Eur Spine J, 2006.
- [24] VERNON-ROBERTS, BARRIE AO, MD, PHD, FRCPATH, FRCPA; MOORE, ROBERT J. PHD; FRASER, ROBERT D.; *The Natural History of Age-related Disc Degeneration: The Pathology and Sequelae of Tears*; © 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.; Volume 32(25), 1 December, 2007.

RINGRAZIAMENTI

Giugno 2008

Dopo più di un anno siamo finalmente arrivati alla fine di questo lungo percorso che è stato per me intenso ed impegnativo. Tante sono state le persone che mi hanno affiancato durante quest'anno di studi e ad ognuna vorrei dire un grazie in modo personale!

Innanzitutto ai miei compagni di "avventura": **Rudi**, per la permanente gentilezza e amorevolezza; **Edo**, per tutte le leccate di muso; **Lisa**, per le immancabili "pare" che non ci fossero non sarebbe lei e **Veronica**, per le torte, le focaccine e i ripassi della notte prima!!!

Alla mia collega e amica **Valentina**, per la sua infinita pazienza, il supporto tecnico-informatico-"ortografico" e i fondamentali momenti di breck lavorativo;

A **Isabella** per essersi, inconsciamente, prestata come cavia, essersi fatta carico del mio lavoro extra e per le rinvigorenti pizzate infrasettimanali;

Al buon vecchio **Spedo** per l'esame di chinesologia, il luppolo e l'allegria alcool-indotta che non sono mai mancati nei momenti da festeggiare e in quelli da supportare;

A mia sorella **Ilaria** per l'arduo tentativo di inculcare in me un po' di statistica e la sopportazione dei momenti più aspri;

Alla mia migliore amica, **Rachele**, sempre e comunque presente, per i caffè, le cicche, le chiaccherate e tutto tutto tutto il resto!!

Ma il ringraziamento più grande va alla **mia mamma e al mio papà**, per aver reso possibile questo percorso, avermi aiutato, guidato, e sostenuto in ogni momento!!

A Tutti voi un sentito GRAZIE!!!

FT Irene Rosa