

## ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

Γ.Π. ΤΖΑΓΚΑΡΑΚΗΣ  
Μ. ΚΑΣΕΤΑ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

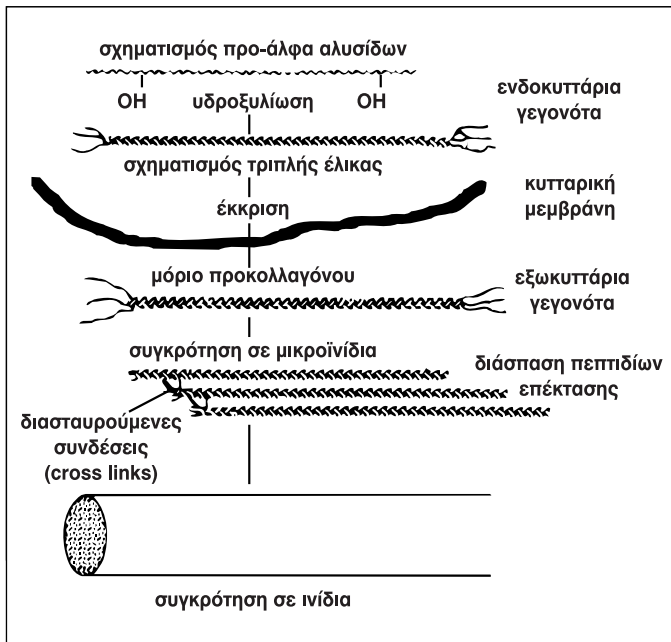
Ο μεσοσπονδύλιος δίσκος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μηχανική λειτουργία της σπονδυλικής μονάδας. Η μελέτη, όμως, της βιολογικής και βιοχημικής φύσης του δίσκου έχει παραμεληθεί συγκριτικά με τη μελέτη των μηχανικών ιδιοτήτων του, οι οποίες εξαρτώνται άμεσα από τη φύση του δίσκου. Το μηχανικό μοντέλο των Broom και Mara<sup>9</sup> προσπαθεί να εξηγήσει τις μηχανικές ιδιότητες του δίσκου με βάση τη μακρομοριακή δομή του. Το μοντέλο αυτό αποτελείται από ένα στερεό δίκτυο (αντοχή στη διάταση) και από μπαλόνια με αέρα (αντοχή στη φόρτιση). Στο μεσοσπονδύλιο δίσκο το κολλαγόνο έχει το ρόλο του σκελετού και οι πρωτεογλυκάνες το ρόλο των μπαλονιών. Οι φυσικές ιδιότητες του σκελετού (είδος, στερεότητα, αριθμός δεσμών και συνδέσεων κ.τ.λ.) και των μπαλονιών (μέγεθος, τάση του αέρα κ.ά.) καθορίζουν τις μηχανικές ιδιότητες του μοντέλου.

### ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ

Είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη του ανθρώπινου σώματος. Στο μεσοσπονδύλιο δίσκο αποτελεί το 50% του ξηρού βάρους του δακτύλιου και το 20-30% του ξηρού βάρους του πυρήνα<sup>1,2,35,38</sup>. Η φύση και η κατασκευή του κολλαγόνου καθορίζουν την ακεραιότητα και τις μηχανικές ιδιότητες του δίσκου. Το μόριο του κολλαγόνου (τροποκολλαγόνο) προέρχεται από το προκολλαγόνο και έχει τριτοταγή δομή τριπλής έλικας αλυσίδων αμινοξέων, όπου κάθε αλυσίδα αποτελείται τουλάχιστον από 1.000 αμινοξέα, με χαρακτηριστικό ότι ανά τριάδες αμινοξέων το τρίτο αμινοξύ είναι πάντα γλυκίνη, ενώ συνήθως τα άλλα δύο είναι προλίνη ή υδροξυπρολίνη (σταθεροποιητές της αλύσου). Στις θέσεις με λυσίνη ή υδροξυλυσίνη υπάρχουν ενδομοριακές συνδέσεις (cross links)<sup>19,23,34,51</sup> (εικόνα 1). Η διάμετρος των ινών και ο τρόπος συγκρότησης του δικτύου του κολλαγόνου εξαρτώνται από τον τύπο του κολλαγόνου, την εντόπιση και την ηλικία του<sup>3,16,23,35,38</sup>.

### Τύποι κολλαγόνου

Έως σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 17 τύποι κολλαγόνου<sup>20,38</sup>. Τουλάχιστον 7 από αυτούς τους τύπους ανιχνεύονται στο μεσοσπονδύλιο δίσκο (πίνακας 1). Οι τύποι I (κυρίως στον ινώδη δακτύλιο) και II (στον πυρήνα) αποτελούν την πλειοψηφία των κολλαγόνων ινών του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Στις περιοχές όπου υπερισχύουν οι ίνες τύπου II απαντώνται και ίνες τύπου IX και XI, ενώ στις περιοχές με ίνες τύπου I ανιχνεύονται και ίνες τύπου V και XII. Τέλος, στις μικρές ηλικίες σημαντικό είναι και το ποσοστό των ινών τύπου VI του πυρήνα (20%)<sup>15,17,18,30,34,53</sup>.



**Εικόνα 1.** Σχηματική απεικόνιση της κατασκευής του κολλαγόνου και της χαρακτηριστικής διάταξης των κολλαγόνων ινών (collagen-banding pattern).

### Οργάνωση του δικτύου κολλαγόνου στο ΜΔ

Ο ινώδης δακτύλιος αποτελείται από ομόκεντρους κύκλους μεμβρανών κολλαγόνων ινών, στους οποίους εσσωκλείεται ο πυρήνας. Αυτές οι κολλαγόνες «μεμβράνες» συμφύονται σθεναρά με τα παρακείμενα σπονδυλικά σώματα και τις χόνδρινες τελικές πλάκες. Στον πυρήνα το κολλαγόνο δίκτυο δεν παρουσιάζει την οργάνωση του δακτυλίου και η διάταξή του είναι ακανόνιστη<sup>2,23,41</sup>.

Η ιδιαίτερη αυτή οργάνωση των κολλαγόνων ινών προσδίδει στον ΜΔ χαρακτηριστικά άρθρωσης, ιδιαίτερα όταν αυτός υπόκειται σε εξωτερικές δυνάμεις και αντιδρά με ανάλογη παραμόρφωση (συμπίεση, κάμψη, στροφή)<sup>22,40</sup>.

### ΠΡΩΤΕΟΓΛΥΚΑΝΕΣ

Το άλλο κύριο μακρομοριακό συστατικό του δίσκου είναι οι πρωτεογλυκάνες (PGs), οι οποίες αποτελούνται από αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκανών (GAG) και από πρωτεϊνικό πυρήνα. Υπάρχουν δύο κύριοι εκπρόσωποι πρωτεογλυκανών. Ο πρώτος τύπος είναι οι μικρές πρωτεογλυκάνες, με μία ή δύο αλυσίδες GAG (θειική χονδροϊτίνη - CS). Ο δεύτερος και επικρατών τύπος είναι οι μεγάλες πρωτεογλυκάνες, με μεγάλα μόρια πολλών αλυσίδων GAG (θειική κερατίνη - KS). Ο πρωτεϊνικός πυρήνας καταλήγει σε σφαιρικό σχηματισμό, όπου συνδέονται αλυσίδες υαλουρονικού οξέος (HA), οι οποίες έχουν δεσμευμένα τα μονομερή των πρωτεογλυκανών, δια-

### Πίνακας 1. Κατανομή των κολλαγόνων ινών στους ιστούς.

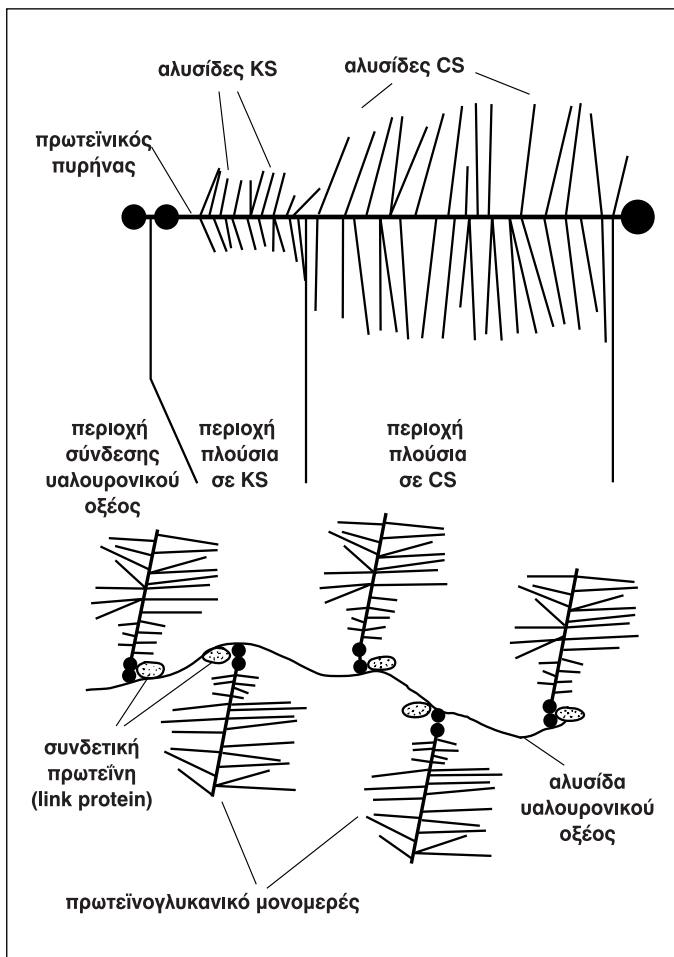
Τύπος κολλαγόνου	Κατανομή στους ιστούς
I	Δέρμα, τένοντες, οστά, κερατοειδής
II	Χόνδρος, πηκτοειδής πυρήνας
III	Δέρμα, αιμοφόρα αγγεία, τένοντες
IV	Βασική μεμβράνη
V	Κερατοειδής
VI	Δέρμα, αιμοφόρα αγγεία, δίσκος, χόνδρος
VII	Υποβασική στιβάδα
VIII	Κερατοειδής, αυξητική πλάκα, περιχόνδριο, ελαστικός χόνδρος, σκληρή μήνιγγα
IX	Χόνδρος, δίσκος
X	Ασβεστοποιημένος χόνδρος, αυξητική πλάκα
XI	Χόνδρος
XII	Δέρμα, τένοντες

μορφώνοντας έτσι τα «αθροίσματα» πρωτεογλυκανών (PGs aggregates)<sup>4,12,14,25,31,39,42</sup> (εικόνα 2).

Στο μεσοσπονδύλιο δίσκο αυτή η δομή των PGs δεν είναι τόσο αυστηρή. Ο σχηματισμός των αθροισμάτων PGs δεν είναι συχνός (μόλις το 15% των PGs του πυρήνα και το 40% των PGs του δακτυλίου στον ενήλικα) και οι αλυσίδες CS και KS διαφέρουν από τις αντίστοιχες των υπόλοιπων ιστών<sup>24</sup>. Διαφοροποιήσεις υπάρχουν, όμως, και μέσα στο δίσκο και έτσι η αναλογία KS/CS είναι μεγαλύτερη στον πυρήνα από ότι στον ινώδη δακτύλιο<sup>25,31,36,38,42</sup>.

Οι PGs, έχοντας θειικές και καρβοξυλικές ομάδες, είναι αρνητικά φορτισμένες, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση των πρωτεογλυκανών στο μεσοσπονδύλιο δίσκο (πυκνότητα σταθερού φορτίου - FSD) να καθορίζει βασικές ιδιότητές του, όπως τη διακίνηση ιόντων και διαλυμάτων (εξίσωση Gibbs-Donnan) και την ωσμωτική πίεση<sup>29,36,50</sup>. Η ωσμωτική πίεση εξαρτάται, εκτός από την FSD, και από το μέγεθος και το σχήμα των PGs. Η ωσμωτική πίεση του πυρήνα του μεσοσπονδύλιου δίσκου είναι 0.1-0.3mPa (1-3atm), δηλαδή μεγαλύτερη της ωσμωτικής πίεσης του δακτυλίου<sup>12,38,50</sup>.

Η λεπτή υφή της θεμέλιας ουσίας του δίσκου καθορίζεται και αυτή από τη συγκέντρωση των PGs. Φυσιολογικά, η διάμετρος των «πόρων» που σχηματίζονται από τις αλυσίδες των GAGs καθορίζεται από την απόσταση των GAGs μεταξύ τους (συνήθως 20-40Å)<sup>11</sup>. Η διάμετρος αυτών των «πόρων» επηρεάζεται και από την περιεκτικότη-



**Εικόνα 2.** Σχηματική απεικόνιση της δομής των πρωτεογλυκανών από τις γλυκοζαμινογλυκάνες (θειική χονδροϊτίνη – CS, θειική κερατίνη - KS).

τα της θεμέλιας ουσίας σε νερό (ενυδάτωση). Ο ρυθμός της ροής του υγρού μέσα από αυτούς τους «πόρους» υπολογίζεται από τον τύπο του Νόμου του Darcy:  $J = k \frac{dP}{dX}$ , όπου  $J$  ο ρυθμός ροής του υγρού,  $k$  η σταθερά υδραυλικής διαπερατότητας της θεμέλιας ουσίας (hydraulic permeability) και  $dP/dX$  η διαφορά των πιέσεων που ευθύνεται για τη μετακίνηση του υγρού<sup>5,33</sup>.

Σύμφωνα, λοιπόν, με αυτές τις συνθήκες ρυθμίζεται η

συγκέντρωση και η διακίνηση των διαφόρων ουσιών, όπως των ιόντων, αλλά και των μακρομοριακών ουσιών ή διαλυμάτων. Έτσι, η συγκέντρωση των κατιόντων εντός του δίσκου είναι μεγαλύτερη από εκείνη του πλάσματος. Συγκεκριμένα, η τιμή του  $Na^+$  είναι 2 με 3 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη τιμή του στο πλάσμα και το  $Ca^{++}$  του δίσκου είναι δεκαπλάσιο του πλάσματος. Το αντίθετο συμβαίνει με τα ανιόντα του δίσκου, τα οποία παρουσιάζονται σε μειωμένες τιμές συγκριτικά με το πλάσμα. Το  $Cl^-$  είναι το 50% της τιμής του πλάσματος και το  $SO_4^{--}$  μόλις το 1/5 του πλάσματος.<sup>26,38</sup>

Επιπλέον, για τις μακρομοριακές ενώσεις έχει καθοριστεί ο συντελεστής συμμετοχής (partition coefficient), που ορίζεται ως η συγκέντρωση της ουσίας σε μοριακή βάση στη θεμέλιο ουσία του δίσκου σχετικά με την αντίστοιχη συγκέντρωσή της στο περιβάλλον υγρό ή στο πλάσμα. Αυτός ο συντελεστής είναι αντιστρόφως ανάλογος του μοριακού βάρους της ουσίας. Η συγκέντρωση, λοιπόν, των μεγαλομοριακών ενώσεων στο δίσκο ελαττώνεται όσο αυξάνει το μοριακό βάρος. Ο συντελεστής συμμετοχής τυγχάνει σημαντικής αξίας, γιατί καθορίζει τη διακίνηση και την κατανομή όλων των ουσιών αναλόγως του μοριακού βάρους τους, όπως των ιόντων, του  $O_2$ , της γλυκόζης, των ορμονών, των ενζύμων και άλλων απαραίτητων ουσιών για το μεταβολισμό του μεσοσπονδύλιου δίσκου<sup>29,49,50</sup>.

## ΝΕΡΟ

Στην ενήλικη ζωή, η περιεκτικότητα του ινώδη δακτύλιου σε νερό είναι περίπου 60-70%, ενώ στον πυρήνα εγγίζει το 80%. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα ποσοστά αυτά είναι κατά 10% μειωμένα από τα αντίστοιχα ποσοστά ενυδάτωσης στην παιδική ηλικία. Εκτός από την ηλικία, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ενυδάτωση του δίσκου είναι η υδροστατική πίεση, η ωσμωτική πίεση και η υδραυλική διαπερατότητα, η οποία είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης των πρωτεογλυκανών<sup>38,46</sup>.

## ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

Εκτός από τα τρία κύρια συστατικά του δίσκου, δηλαδή το νερό, το κολλαγόνο και τις πρωτεογλυκάνες, ανι-

**Πίνακας 2.** Σύσταση του πυρήνα του μεσοσπονδύλιου δίσκου στον ενήλικα.

Συστατικό	Εξωτερικός ινώδης δακτύλιος	Εσωτερικός ινώδης δακτύλιος	Πυρήνας	Τελική πλάκα
Νερό (g/g ξηρού βάρους)	1,0-2,0	2,0-3,0	3,0-5,0	1,0-1,5
Κολλαγόνο (g/g ξηρού βάρους)	0,5-0,6	0,15-0,3	0,15-0,25	0,5-0,7
GAG (g/g ξηρού βάρους)	0,05	0,1-0,15	0,15-0,35	0,05-0,15

χνεύονται σε αυτόν και άλλες ουσίες όπως διάφορες γλυκοπρωτεΐνες, ελαστίνη, αλλά και διάφορα κύτταρα (2-5%)<sup>1,28,50</sup>. Εξετάζοντας τον πυρήνα συμπεραίνεται ότι είναι όχι μόνο περισσότερο ενυδατωμένος, αλλά περιέχει και περισσότερες PGs από το δακτύλιο, ο οποίος όμως αποτελείται και από πληθώρα καλά οργανωμένων κολλαγόνων ινών (πίνακας 2).

Με την πάροδο της ηλικίας η πιο σημαντική μεταβολή της σύστασης του δίσκου είναι η απώλεια του νερού (10-15%) και των πρωτεογλυκανών του πυρήνα, ιδίως του αριθμού και του μεγέθους των CS αλυσίδων, ενώ τα «αθροίσματα» PGs είναι σπάνια. Τέλος, με την ηλικία μεταβάλλεται και η αναλογία μεταξύ των τύπων κολλαγόνου I και II<sup>1,4,8,21,25</sup>.

Μεταβολές δύναται να επέλθουν και σε παθολογικές καταστάσεις. Στη σκολίωση παρατηρείται ελάττωση του νερού και των πρωτεογλυκανών - ιδίως στο δίσκο - στην κορυφαία σπονδυλική μονάδα της σκολίωσης, πιθανόν εξαιτίας μηχανικού stress<sup>19,51</sup>. Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει για την εκφυλιστική νόσο του δίσκου και για τη σπονδυλίωση<sup>28,40</sup>.

### Ένζυμα και μεσοσπονδύλιος δίσκος

Ένζυμα ικανά να αλλοιώσουν το κολλαγόνο της μεσοκυττάριας ουσίας έχουν απομονωθεί σε απόσταγμα μεσοσπονδύλιου δίσκου<sup>45</sup>. Αν και δεν έχει ταυτοποιηθεί κάποιο ένζυμο που καταστρέφει τις γλυκοζαμινογλυκάνες, πιστεύεται ότι εκφυλίζονται 1-2 μήνες από τη σύνθεσή τους<sup>31,32</sup>.

Από τα ένζυμα που έχουν αναγνωριστεί σημειώνονται η χυμοπαπαΐνη, που καταλύει τον πρωτεϊνικό πυρήνα των πρωτεογλυκανών, και η κολλαγενάση, που καταστρέφει το κολλαγόνο<sup>7,10,43</sup>.

### Μεταβολισμός των συστατικών του μεσοσπονδύλιου δίσκου

Τα κύτταρα της θεμέλιας ουσίας του δίσκου είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση των βασικών συστατικών του. Η αναγέννηση των PGs είναι εξαιρετικά αργή, ειδικά στο δίσκο (>2 έτη), ώστε ο ρυθμός αναγέννησής τους αποτελεί το 1/3-1/2 του αντίστοιχου ρυθμού αναγέννησης των πρωτεογλυκανών σε άλλους ιστούς<sup>4,5,50</sup>. Η σύνθεσή τους εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως τις μεταβολές της συγκέντρωσης του νερού και την απώλεια PGs στο περιβάλλον των κυττάρων, τα οποία κύτταρα ίσως έτσι διεγείρονται για την εκδήλωση της συνθετικής τους λειτουργίας<sup>5</sup>. Επίσης, ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν θετικά τη βιοσύνθεση των πρωτεογλυκανών<sup>5,7,27,47,48</sup>.

Από τη βιβλιογραφία είναι ελάχιστες οι πληροφορίες για την αναγέννηση του κολλαγόνου. Πιστεύεται, όμως,

ότι εάν υφίσταται, έχει πολύ αργό ρυθμό<sup>20,21,36,38</sup>.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams P, Muir H. Qualitative changes with age of human lumbar discs. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:289-296.
2. Aspden RM, Hickey DS, Hukins DWL. Determination of collagen fibril orientation in the cartilage of the vertebral endplate. *Conn Tissue Res* 1980; 9:83-87.
3. Ayad S, Weiss JB. Biochemistry of the intervertebral disc. In: Jayson MIV (ed). *The lumbar spine and back pain*. Churchill-Livingstone. Edinburgh 1986:100-137.
4. Bayliss MT, Johnstone B, O'Brien JP. Proteoglycan synthesis in the vertebral disc: variation with age, region and pathology. *Spine* 1988; 13:972-981.
5. Bayliss MT, Urban JPG, Johnstone B, Holm S. A method for measuring 35S-sulphate incorporation rate in the vertebral disc. *J Orthop Sci* 1986; 4:10-17.
6. Bert JL, Fatt I. Relation of water transport to water content in swelling biological membranes. *Surface chemistry of biological membranes*. Plenum Press. New York 1970.
7. Bradford DS, Cooper KM, Oegema TR. Chymopapain, chemonucleolysis and nucleus pulposus regeneration. *J Bone Joint Surg* 1983; 65A:1220.
8. Brickley-Parson D, Glimcher M. Is the chemistry of collagen in the vertebral disc an expression of Wolff's Law? A study of the human lumbar spine. *Spine* 1984; 9:146-163.
9. Broom ND, Marra DL. New structural concepts of articular cartilage demonstrated with a physical model. *Conn Tissue Res* 1985; 14:1.
10. Buttle DJ, Abrahamson M, Barret AJ. The biochemistry of the action of chymopapain in the relief of sciatica. *Spine* 1986; 11:688-694.
11. Byers PD, Bayliss MT, Maroudas A. Hypothesizing about joints. In: Maroudas A, Holborow EJ (eds). *Studies in joint diseases 2*. Pitman. London 1983.
12. Carney SL, Muir H. The structure and function of cartilage proteoglycans. *Physiol Rev* 1988; 68:858-910.
13. Catterton B, Mahmoodian F, Sorell JM et al. Modulation of native chondroitin sulfate structure in tissue development and disease. *J Cell Sci* 1990; 97:411.
14. Doege KJ, Sasaki M, Kimura T et al. Complete coding sequences and deduced primary structure of the human cartilage aggregating proteoglycan aggrecan. *J Biol Chem* 1991; 266:894.
15. Dublet B, Van de Rest M. Type XIV collagen, a new homotrimeric molecule extracted from fetal bovine skin and tendon with a triple helical disulfide-bonded domain homologous to type IX and type XII collagens. *J Biol Chem* 1991; 266:6853.
16. Eyre DR. Biochemistry of the intervertebral disc. *Int Rev Conn Tissue Res* 1979; 8:227-291.
17. Eyre DR, Muir H. Types I and II collagens in the intervertebral disc. *Biochem J* 1976; 157:267-270.
18. Eyre DR, Muir H. Quantitative analysis of types I and II collagens in human intervertebral discs at various ages. *Biochem Biophys Acta* 1977; 492:29-42.
19. Eyre DR, Paz MA, Gallop PM. Cross-linking in collagen and elastin. *Ann Rev Biochem* 1984; 53:717-748.

20. Eyre DR et al. The intervertebral disc in new perspectives on low back pain. *Am Acad Orthop Surg* 1989; 147-208.
21. Herbert CM, Lindberg KA, Jayson MIV, Barley AJ. Changes in the collagen of human intervertebral discs during aging and degenerative disc disease. *J Mol Med* 1975; 1:79-91.
22. Hickey DS, Hukins DWL. Relation between the structure of the annulus fibrosus and the function and failure of the intervertebral disc. *Spine* 1980; 5:106-116.
23. Inoue H, Takeda T. Three dimensional observations of collagen framework of lumbar intervertebral discs. *Acta Orthop Scand* 1975; 46:949-956.
24. Johnstone B. Structure and biosynthesis of human intervertebral disc proteoglycans. Thesis. London University 1987.
25. Johnstone B, Caterson B. Proteoglycans of the intervertebral disc: heterogeneity results from breakdown products (abstr). *J Cell Biol* 1989.
26. Kraemer J, Kolditz D, Gowin R. Water and electrolyte content of human intervertebral discs under variable load. *Spine* 1984; 9:69-71.
27. Lipson SJ. Metaplastic proliferative fibrocartilage as an alternative concept to herniated intervertebral disc. *Spine* 1988; 13:1055-1060.
28. Lyons G, Eisenstein S, Sweet BM. Biochemical changes in intervertebral disc degeneration. *Biochim Biophys Acta* 1981; 673:443-453.
29. Maroudas A. Physico-chemical properties of the articular cartilage. In: Freeman NAR (ed). *Adult articular cartilage*. 2nd ed. Pitman Medical. London 1979.
30. Mayne R, Burgenson R (eds). *Structure and function of collagen types*. Academic press. New York 1987.
31. McDevitt CA. Proteoglycans of the intervertebral disc. In: Ghosh P (ed). *Biology of the intervertebral disc*. CRC Press. New York 1988.
32. Melrose J, Ghosh P, Taylor TKF. The serine proteases and serine proteases inhibitors of the human intervertebral disc. Tenth FECT. Meeting Abstr 1986:426.
33. Myers ER, Zhu W, Mow VC. Viscoelastic properties of articular cartilage and meniscus. In: Nimni ME (ed). *Collagen*. Vol II. CRC Press. New York 1988.
34. Nimni ME (ed). *Collagen*. Vols I, II, III. CRC Press. New York 1988.
35. Nimni ME, Harkness RD. Molecular structure and function of collagen. In: Nimni ME (ed). *Collagen*. vol I. CRC Press. New York 1988.
36. Oegema TR, Bradford D, Cooper K. Aggregated proteoglycan synthesis in organ cultures of human nucleus pulposus. *J Biol Chem* 1979; 245:10579-10581.
37. Oegema TR. Recent advances in understanding the biochemistry of the intervertebral disc. In: Floman Y (ed). *Disorders of the lumbar spine*. Aspen Publishers. Rockville, MD 1990:53.
38. Oegema TR. Biochemistry of the intervertebral disc. *Clin Sports Med* 1993; 12(3):419-437.
39. Plaas AHK, Neame PJ, Nivens CM et al. Identification of the keratan sulfate attachment sites on bovine fibromodulin. *J Biol Chem* 1990; 265:20634.
40. Roberts S, Beard HK, O'Brien JP. Biochemical changes of the intervertebral discs in patients with spondylolisthesis or with tears of the posterior annulus fibrosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 41:78-85.
41. Roberts S, Menage J, Urban JPG. Biochemical and structural properties of the cartilage endplate and its relation to the properties of the intervertebral disc. *Spine* 1989; 14:166-174.
42. Rosenberg LC. Structure and function of dermatan sulfate proteoglycans in articular cartilage. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG et al (eds). *Articular cartilage and osteoarthritis*. Raven Press. New York 1992:45.
43. Roughley PJ, Nguyen Q, Mort JS. The role of proteinases and oxygen radicals in the degradation of human articular cartilage. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG et al (eds). *Articular cartilage and osteoarthritis*. Raven Press. New York 1992:305.
44. Scott JE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions. *Biochem J* 1988; 252:313-323.
45. Sedowofia KA, Tomlinson IW, Weiss JB et al. Collagenolytic enzyme systems in human intervertebral disc: their control mechanism and their possible role in the initiation of biomechanical failure. *Spine* 1982; 7:213-221.
46. Simon B, Wu JSS, Carlton MW et al. Poroelastic dynamic structural models of rhesus spinal motion segments. *Spine* 1985; 10:494.
47. Thompson JP, Bradford DS, Oegema TR. Biosynthetic stimulation adult canine intervertebral disc by growth factors. *Trans Orthop Res Soc* 1989; 14:259.
48. Thompson JP, Bradford DS, Oegema TR. Stimulation of the mature canine intervertebral disc by growth factors. *Spine* 1991; 16:253.
49. Urban JPG, McMullin JF. Swelling pressure of the intervertebral discs: influence of age, spinal level, composition and degeneration. *Spine* 1988; 13:179-186.
50. Urban JPG, Holm S, Maroudas A. Diffusion of small solutes into the intervertebral disc. An in vivo study. *Biorheology* 1978; 16:447-464.
51. Venn G, Sims T, Mason RM. Collagen stability and cross-linking in the normal and kyphoscoliotic mouse intervertebral discs. *Biosci Rep* 1988; 8:315-322.
52. Vogel KG, Trotter JA. The effect of proteoglycans on the morphology of collagen fibril formation in vitro. *Coll Rel Res* 1987; 7:105-114.
53. Wu JJ, Eyre DR, Slayter HS. Type VI collagen of the intervertebral disc. Biochemical and electron microscope characterization of the native protein. *Biochem J* 1987; 248:373-381.