

Nederlandstalige samenvatting

Lage rugpijn is de aandoening die wereldwijd tot het meeste arbeidsverzuim leidt, met verstrekkende sociale en economische gevolgen. Een belangrijke oorzaak hiervan is degeneratie van de tussenwervelschijf, het kraakbeen dat tussen de ruggenwervels zit. Ondanks het grote maatschappelijke belang om hier iets tegen te doen en ondanks decennia van onderzoek is er nog geen succesvolle behandeling gevonden. In dit proefschrift wordt in **hoofdstuk 1** gesteld dat een belangrijke oorzaak voor het uitblijven van vooruitgang in de behandeling is dat degeneratie van de tussenwervelschijf niet goed te meten is. Hierdoor wordt ook de relatie tussen degeneratie en pijn niet goed begrepen, en is het succes van een behandeling niet meetbaar. Daarnaast zijn de eigenschappen van het weefsel waaruit de tussenwervelschijf bestaat nog onvoldoende in kaart gebracht. Dit proefschrift introduceert daarom verschillende nieuwe technieken om degeneratie van de tussenwervelschijf te meten, en neemt de weefseleigenschappen onder de loep.

In **hoofdstuk 2** worden de eigenschappen van gezonde en gedegenererde tussenwervelschijven vergeleken om tot meetbare verschillen te komen. Dit deden wij door op tussenwervelschijven van donoren gedurende tien dagen een dynamische belasting te leggen dat vergelijkbaar is met het dagelijkse leven. Vervolgens konden wij het effect hiervan over de tijd volgen en relateren aan de mate van degeneratie en de weefseleigenschappen. Uit dit onderzoek bleek dat het verschil tussen gezonde en gedegenererde tussenwervelschijven vooral zit in de verminderde capaciteit van de tussenwervelschijf om water vast te houden. Dit water is van belang om te voorkomen dat de ruggenwervels elkaar raken, met mogelijk zenuwafklemming tot gevolg, en als schokdemper voor de grote krachten die op de rug komen tijdens bijvoorbeeld tillen. De capaciteit om water vast te houden neemt af met verandering van het type weefsel waarmee de tussenwervelschijf is opgebouwd. Gezonde schijven zitten vol met proteoglycanen, die 's nachts de tussenwervelschijf volzuigen met water. Dit komt doordat ze met hun negatief geladen uiteindes een osmotische gradiënt creëren. Dit trekt positief geladen zout aan, en zout trekt vervolgens weer water mee. Uit ons onderzoek bleek dat bij degeneratie een verlies aan proteoglycanen optreedt. Een meetbaar verschil tussen gezonde en gedegenererde tussenwervelschijven was daardoor het langzaam volstromen en leeglopen van de tussenwervelschijf onder ontlasting en belasting. Bij een gezonde schijf gaat dit langzaam maar zeker dag en nacht door, terwijl een gedegenererde schijf bij het opstaan uit bed al zijn water al kwijtraakt.

In **hoofdstuk 3** hebben we de osmotische gradiënt in gezonde tussenwervelschijven kunstmatig weggenomen om te kijken of dit inderdaad het gedrag van een gedegenererde tussenwervelschijf zou veroorzaken. Dit bleek slechts gedeeltelijk het geval te zijn. Hoewel de tussenwervelschijf inderdaad water kwijtraakte, en dit water 's nachts in veel mindere mate terugstroomde, was dit eigenlijk een langzamer proces dan bij degeneratie, waarbij het water juist snel weg- en terugstroomt. Dit gaf aan dat degeneratie niet alleen een proces van verlies van osmose is, maar ook van verlies van fysieke weerstand tegen waterverplaatsing. Dit komt doordat het weefsel van minder dichtheid is en de poriën groter zijn.

In **hoofdstuk 4** hebben we gemeten hoe het water in een gezonde tussenwervelschijf zich verplaatst onder belasting, en hoe de druk in de tussenwervelschijf verandert onder belasting en met verschillende osmotische gradiënten. Dit hebben we gemeten door een naald met een drukmeter in een tussenwervelschijf te steken. Door in stapjes de druk op de tussenwervelschijf te verhogen, zagen we een verplaatsing van een klein percentage van het water uit de kern van de tussenwervelschijf richting de randen en naar buiten de tussenwervelschijf. Dit zorgde voor een verlichting van de hoge druk in de kern van de tussenwervelschijf. Dat de tussenwervelschijf in staat is het meeste water vast te houden onder hoge druk is een unieke eigenschap van het weefsel, wat de mens tot zover niet heeft kunnen namaken. Uit de experimenten bleek dat de samenwerking van allerlei componenten van het weefsel deze eigenschappen vormt. Zo is het weefsel niet alleen osmotisch actief om zo het water binnen te houden, maar heeft het ook van zichzelf een draagkracht door stijver te worden als er water wegvloeit. Verder werken de kern en de periferie van de tussenwervelschijf samen in een krachtenbalans.

Uit de eerdere hoofdstukken bleek dat degeneratie van de tussenwervelschijf sterk samenhangt met een verandering van de weefseleigenschappen. Voor het meten van deze verandering waren echter nog onvoldoende methodes beschikbaar. Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** in samenwerking met de afdeling Natuurkunde van de Vrije Universiteit een holle naald ontwikkeld waardoorheen een meetinstrument in de tussenwervelschijf kan worden gebracht. De eerste toepassingen van deze meetmethode lieten erg interessante resultaten zien. Zo is de stijfheid van het weefsel in de tussenwervelschijf een factor 10 lager dan altijd aangenomen. De reden hiervoor is dat het weefsel in de afgesloten omgeving van de wervelkolom zich totaal anders gedraagt dan als het eruit wordt gehaald voor metingen in de buitenlucht of onder water. Deze bevindingen geven een fundamentele hiaat in de medische wetenschap aan: waar wetenschappers zich focussen op een klein stukje weefsel waarin zij gespecialiseerd zijn, wordt de context waarin weefsel functioneert vaak vergeten of genegeerd.

Waar de veranderingen van weefseleigenschappen de belangrijkste maatstaven zijn voor vergevorderde degeneratie, zijn deze veranderingen voor onderzoek naar het ontstaan van degeneratie lastig om te meten. De veranderingen op korte termijn zijn immers subtiel en de variatie tussen personen is van nature groot, los van de degeneratie. Omdat wij erg geïnteresseerd waren in het effect op korte termijn van overbelasting van de tussenwervelschijf zijn we in **hoofdstuk 6** op zoek gegaan naar methodes die subtiele veranderingen in het weefsel kunnen meten. Daarvoor hebben we in samenwerking met de Sheffield Hallam University een techniek uit de materiaalkunde voor het eerst toegepast op tussenwervelschijven. Deze techniek heet Fourier Transform InfraRed (FTIR) imaging. Eerst hebben wij tussenwervelschijven van pas overleden geiten gedurende drie weken gekweekt in een systeem waarbij de natuurlijke omgeving van de tussenwervelschijven werd nagebootst, inclusief de krachten die er tijdens een geitenleven op de rug komen te staan. Daarbij konden we bij de helft van de schijven de krachten iets verhogen, om het effect van overbelasting te meten. Met de FTIR imaging konden we vervolgens het weefsel in beeld brengen. Door infraroodlicht door een plakje tussenwervelschijf te schijnen, absorberen de chemische verbindingen in de schijf een deel van dit licht. Door de absorptie te meten kan vervolgens gereconstrueerd worden

hoe het weefsel gevormd is en welk weefseltype het meest voorkomt in de schijven. Na toepassing op ons onderzoek bleek dat er verandering in weefseltype in gang wordt gezet bij overbelasting, waarbij de wateraantrekkende deeltjes werden vervangen door stijver weefsel dat meer weg heeft van littekenweefsel. Bovendien werd er een toenemende mate van chaos gemeten, wat duidt op het afbreken van de weefselstructuur door de cellen onder invloed van overbelasting. Deze veranderingen zijn naar ons inziens de eerste stappen richting degeneratie.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten samengevat en wordt er vooruitgekeken. Wat kunnen we nu met de kennis en methodes die zijn ontwikkeld in dit proefschrift? Ten eerste zijn we veel te weten gekomen over de weefseleigenschappen van de gezonde tussenwervelschijf. Vele onderzoeksgroepen in de wereld zijn momenteel bezig om tot een materiaal te komen dat als vervanging kan dienen voor delen van de tussenwervelschijf. Dit zou bij ernstige rugpijn als behandeling kunnen fungeren. Door de experimenten in dit proefschrift weten we nu waaraan dit materiaal moet voldoen om op gezond weefsel te lijken. Essentieel is dat het materiaal water vast kan houden onder druk door een wateraantrekkende component en een dragende component te combineren. Of behandeling met een dergelijk materiaal effect heeft, kunnen we meten door de langzame vloeïstofinstroom en -uitstroom te meten. Daarnaast kan de stijfheid van het weefsel gemeten worden met de naald, ontwikkeld in hoofdstuk 5, en kunnen het weefseltype en -structuur in beeld gebracht worden met FTIR imaging. Ook zou een belangrijke volgende stap zijn om de ingewikkelde methodes waarmee degeneratie nu gemeten kan worden om te zetten naar een gemakkelijke, snellere methode, toepasbaar in patiënten. Nu we alle instrumenten in handen hebben om het hele proces van degeneratie in detail in beeld te kunnen brengen, moeten we op zoek naar beeldvorming, bij voorkeur MRI, waarmee de veranderingen indirect te meten zijn. De huidige MRI-technieken zijn achterhaald en enkel op ervaring van radiologen gebaseerd. Nu we weten welke veranderingen in de tussenwervelschijf relevant zijn, kunnen technologische vernieuwingen in gang gezet worden die deze veranderingen in beeld brengen.

Kortom, de onderzoeken in dit proefschrift hebben de weefseleigenschappen van gezonde en degenererende tussenwervelschijven in beeld gebracht met behulp van nieuwe meetmethodes. Hierdoor weten we waar een behandeling van degeneratie van de tussenwervelschijf aan moet voldoen en kunnen we meten of de behandeling effectief is. Hierdoor is er een fundamentele basis gelegd die nodig is voor succesvol onderzoek naar, en behandeling van degeneratie van de tussenwervelschijf.