

CT GUIDED MINIMAL INVASIVE OXYGEN OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE CHANGES OF LUMBOSACRAL SPINE

CT VOĐENA MINIMALNO INVAZIVNA OKSIGEN OZONSKA TERAPIJA KOD PACIJENATA SA DEGENERATIVNIM PROMENAMA LUMBOSAKRALNOG SEGMENTA KIČMENOG STUBA

Kristina Davidović¹, Marko Ercegovac², Ružica Maksimović¹

¹ Klinički centar Srbije, Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu, Beograd, Srbija

² Klinički centar Srbije, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: dr.kristina.davidovic@gmail.com

Abstract

Degenerative spine conditions involve the gradual loss of normal structure and function of spine over time. They are usually caused by aging, but may also be the result of tumors, infections or arthritis. Pressure on the spinal cord and nerve roots caused by degeneration can be caused by herniated discs. Degenerative disc disease is one of the most common causes of low back and neck pain, and also one of the most misunderstood ones. Low back pain (LBP) is a common disorder affecting an increasing number of people worldwide, whose diagnosis is focused on the identification of triggering causes. First line therapy usually starts from conservative approaches, whereas second line treatments include a spectrum of minimally invasive techniques, before resorting to more invasive surgical approaches. Among minimally invasive techniques, percutaneous oxygen-ozone injections represent one of the most common and cost-effective procedures. Oxygen-ozone therapy is a minimally invasive treatment for lumbar disc herniation that uses the biochemical properties of the gas mixture of oxygen and ozone. Intradiscal, periradicular or intraarticular ozone therapy is used in patients that do not respond to standard conservative therapies for low back pain due to degenerative disc-induced lumbar disc herniation (LDH) or other degenerative process of nearby structures such as zygapophyseal articulations. All the interventional procedures for low back pain may be guided by ultrasound, computerized tomography or fluoroscopy.

Keywords:

low back pain,
ozone therapy,
periradicular injection,
degenerative disk
disease

Sažetak

Degenerativne bolesti kičmenog stuba uključuju postepen gubitak normalne fizionomije i funkcije struktura kičmenog stuba tokom vremena. Najčešće su izazvane starenjem, ali mogu biti izazvane i tumorima, infekcijama ili artritima. Pritisak na kičmenu moždinu ili nervne korenove uzrokovan degenerativnim promenama može biti rezultat diskus hernije. Degenerativne bolesti intravertebralnog diska jedan su od najčešćih uzroka bola u donjem delu leđa ili vrata, ali i jedan od najmanje shvaćenih. Bol u donjem delu leđa (LBP) čest je poremećaj koji pogađa sve veći broj ljudi širom sveta, čija je dijagnoza usmerena na identifikaciju uzroka koji ga izazivaju. Prva linija terapije obično počinje od konzervativnih pristupa, dok tretmani druge linije uključuju spektar minimalno invazivnih tehnika pre nego što se pribegne invazivnijim hirurškim pristupima. Među minimalno invazivnim tehnikama, perkutane injekcije oksigen-ozonske mešavine predstavljaju jednu od najčešćih i najisplativijih procedura. Oksigen-ozonska terapija je minimalno invazivan tretman degenerativnih oboljenja kičmenog stuba koji koristi biohemijska svojstva gasne mešavine kiseonika i ozona. Intradiskalna, periradikalna ili intraartikularna ozonoterapija se koristi kod pacijenata koji ne reaguju na standardne konzervativne terapije za bol u donjem delu leđa uzrokovan diskus hernijom ili drugim degenerativnim procesom obližnjih struktura, kao što su zigapofizni zglobovi. Sve procedure koje služe za terapiju bola donjeg dela leđa mogu se vršiti uz navođenje ultrazvuka, kompjuterizovane tomografije ili fluoroskopije.

Ključne reči:

bol donjeg dela leđa, ozonska terapija, periradikalne injekcije, degenerativne bolesti diska

Uvod

Lumbosakralni segment kičmenog stuba je čest deo tela koji u opštoj populaciji stvara bol, patnju i ograničeno funkcionisanje, mnogo češće nego bilo koji drugi deo tela. I posle trideset godina istraživanja ovog regiona i bolnih sindroma, naše znanje o uzrocima i adekvatnoj terapiji je i dalje nedovoljno. Prava dijagnoza se tačno postavlja samo kad malog broja pacijenata. Bol u donjem delu leđa (LBP) je, dakle, čest poremećaj koji uključuje kičmene zglobove, intervertebralni disk, tela pršljenova i paravertebralna meka tkiva, koji varira u zavisnosti od držanja i kretanja. Išijas je specifična vrsta LBP koji se odnosi na bol koji zrači niz zadnjicu i nogu duž putanje išijadičnog nerva, obično komprimovan u uslovima osteoartritisa kičme.

Bol u donjem delu leđa

Bol u donjem delu leđa i išijas pogađaju stotine miliona ljudi širom sveta, bez obzira na starost, pol, zanimanje i način života. U zapadnoj populaciji više od 80% ljudi tokom života doživi bar jednu epizodu bola u donjem delu leđa, ali kod većine bolovi spontano nestanu (1, 2). Postalo je sve očiglednije da psihosocijalni faktori igraju glavnu ulogu u manifestaciji bola u donjem delu leđa. U poslednjih trideset godina, rastuća pojava invaliditeta usled bolova i pridruženih tegoba u donjem delu leđa dovela je do spoznaje da se problem ne može rešiti boljom ili češćom hirurškom intervencijom. Ekonomske i socijalne posledice LBP su značajne, sa većom incidencijom depresivnih epizoda i izolovanja od društva osoba koje hronično pate zbog LBP (3, 4). Neki od uzroka LBP mogu biti istegnuća mišića i povrede ili može biti povezan sa degenerativnim bolestima lumbosakralnog

segmenta kičmenog stuba, od kojih su najčešći diskus hernija, degenerativne bolesti diska, spondilolisteza, spinalna stenoza i osteoarthritis. Bol u donjem delu leđa ređe može biti izazvan drugim degenerativnim bolestima aksijalnog skeleta (sakroilijačna disfunkcija), spinalnim tumorima, fibromialgijama i sindromom piriformisa.

Etiologija LBP je često multifaktorska i varijabilna, a u mnogim slučajevima i nepoznata. Lečenje generalno treba da počne konzervativnim metodama (tj. oralnim lekovima, fizikalnom terapijom, vežbanjem, promenama u radnim navikama i držanju tela). Ukoliko bol perzistira, tretmani druge linije uključuju širok spektar minimalno invazivnih interventnih procedura pre nego što se pribegne invazivnijem hirurškom pristupu. Hirurški pristup je obavezan u slučaju postojanja neurološkog deficita, progresivnog pada stopala i parališućeg išijasa.

Diskus hernija

Ovaj termin se odnosi na pomeranje nekog dela intervertebralnog diska izvan uobičajenih granica diska, ali obuhvata manje od 25% samog obima diska (da bi se razlikovao od termina buldging koji obuhvata više od četvrtine cirkumferencije diska). Hernija može da sadrži nucleus pulposus, hrskavicu pokrovne ploče, apofiznu kost/osteofit i anulus fibrosus. Podela ovog entiteta može biti na više načina. Obično se dele na protruzije i ekstruzije. Protruzije se odlikuju širom bazom od same hernije, ograničene su na nivou diska, a spoljna anularna vlakna su intaktna. Ekstruzije se karakterišu vratom, tj. bazom užom od same kupole hernije i mogu se širiti iznad ili ispod pokrovnih ploča susednih pršljenskih tela. Prisutno je potpuno kidanje anulusa fibrosusa sa prolapsom nucleusa izvan anulusa, a delovi diska mogu migrirati dalje od anulusa ili čak postati i sekvstrirani (5).

Degenerativne bolesti diska

Ovaj entitet je jedan od najčešćih uzroka LBP i bolova u vratu, a vrlo često se pogrešno interpretira u stručnoj literaturi i svakodnevnom radu. Degenerativna bolest diska se odnosi na simptome bola u leđima ili vratu, uzrokovanih "habanjem" intervertebralnog diska kičme, tj. prekomernom dugotrajnom izloženosti većoj sili pritiska. U nekim slučajevima, degenerativna bolest diska takođe uzrokuje slabost, utrnulost i žareće bolove u rukama ili nogama (radikalni bol). Degenerativna bolest diska se obično sastoji od hroničnog bola niskog nivoa, sa povremenim epizodama jačeg bola. Termin "degenerativni" implicira da će simptomi postati gori sa starenjem, međutim, termin se ne odnosi na simptome već pre opisuje proces degeneracije diska kroz vreme. Ovaj entitet stoga nije bolest per se već stanje koje je prirodno, povezano sa godinama i "habanjem" diska, a to uzrokuje bol, nestabilnost i druge simptome. Ovo stanje ne vodi ka dugotrajnom invaliditetu i u većini slučajeva može biti "lečeno" konzervativnim metodama, fizikalnom terapijom i minimalno invazivnim nehirurškim metodama. Iako će degeneracija intervertebralnog diska morfološki progredirati kako starije, bol uzrokovan degenerativnim bolestima diska se obično ne pogoršava, naprotiv, pacijent se oseća bolje kako vreme prolazi (6).

Spondilolisteza

Degenerativna spondilolisteza je latinski naziv za "klizanje pršljenog tela", a dijagnoza se postavlja kada jedno pršljensko telo klizi napred ili pozadi preko onog ispod njega. Ovo stanje nastaje kao posledica opšteg procesa starenja u kome kosti, zglobovi i ligamenti u kičmi postaju slabiji i manje sposobni da drže kičmeni stub u odgovarajućoj fiziološkoj liniji. Saobraćajni traumatizam u mlađoj populaciji takođe je čest uzrok spondilolisteze. Degenerativna spondilolisteza je češća kod ljudi starijih od 50 godina, a daleko je češća kod osoba starijih od 65 godina. Takođe je češća kod žena nego kod muškaraca u odnosu 3:1 (7). Degenerativna spondilolisteza se obično javlja na jednom od dva nivoa lumbalne kičme, i to na nivou L4-L5 (najčešća lokacija) ili nivou L3-L4. Degenerativna spondilolisteza je relativno retka na drugim nivoima kičme, ali se može pojaviti na dva ili čak tri nivoa istovremeno. Iako nije tako česta kao lumbalna spondilolisteza, može doći i do cervikalne spondilolisteze. Kada se degenerativna spondilolisteza pojavi u vratnoj kičmi, to je obično sekundarni problem artritisa fasetnih zglobova. Nove studije su pokazale efikasnost minimalno invazivnih procedura u brzom obezboljavanju pacijenata sa hroničnom simptomatskom degenerativnom spondilolistezom (8).

Spinalna stenoza

Spinalna stenoza se definiše kao sužavanje vertebralnog kanala, foramina ili lateralnih recesusa, što dovodi do različitih kliničkih manifestacija, najčešće u vidu LBP

koji može da zrači u glutealni region ili donje ekstremitete, uz jasno definisane posledice postojeće kompresije neurovaskularnih struktura kičmenog kanala (9). Ovaj proces se može desiti unutar kičmenog kanala (gde je kičmena moždina centralno postavljena) i/ili u intervertebralnim foraminama gde kičmeni nervi izlaze iz kičmenog kanala. U zavisnosti od lokacije i koliko se sužavanje dešava tokom vremena, kičmeni nerv ili kičmena moždina mogu biti pritisnuti, što izaziva bol, peckanje, utrnulost i/ili slabost, kao i osećaj žarenja (nervni bol). Spinalna stenoza može se simptomatski značajno razlikovati od osobe do osobe. Znaci i simptomi mogu biti:

1. bol - tup i ograničen na region gde se stenoza nalazi, ili može biti nalik na električnu energiju koji zrači u ruku(e) ili nogu(e); bol može da varira tokom vremena i da se pojača tokom određenih aktivnosti; ponekad je bol više kao osećaj peckanja iglom;
2. utrnulost - smanjena senzacija ili potpuna utrnulost može se javiti u ruci, nozi i/ili drugim delovima tela;
3. slabost - smanjena snaga ili problemi sa koordinacijom mogu se javiti u ruci, nozi i/ili drugim delovima tela. Ozbiljna kompresija kičmene moždine ili cauda ekuina može dovesti do disfunkcije creva i/ili bešike.

Spinalna stenoza ne izaziva uvek bol. Iako retko, ukočenost ili slabost mogu biti prisutni sa malo ili nimalo bola.

Osteoartritis

Artritis je najčešći uzrok LBP, posebno kod ljudi starijih od 50 godina (10). Degenerativne promene koje sačinjavaju trijas promena u okviru spinalnog osteoartritisa su vertebralni osteofiti, artritis fasetnih zglobova i sužen intervertebralni prostor u okviru degeneracije samog diska (11). Fasetni zglobovi (zigapofizijalni zglobovi) su sinovijalni zglobovi sa tipičnim karakteristikama - hijalinskom hrskavicom preko suphondralne kosti, sinovijalnom membranom i zglobnom kapsulom (12). Osteoartritis fasetnog zgloba je proces multifaktorskog uzroka, a smatralo se da je uzrok degenerativnih promena na intervertebralnom disku usled većeg opterećenja i pokreta u fasetnim zglobovima, što se dešava i tokom razvoja degenerativnih promena na drugim sinovijalnim zglobovima. Utvrđeno je, međutim, da je prisustvo osteoartritisa fasetnog zgloba prisutno čak i u odsustvu degeneracija intervertebralnog diska (13). Intervertebralni disk se sastoji od dva glavna regiona: mekog unutrašnjeg jezgra (nucleus pulposus) i čvrstog spoljašnjeg kolagena annulus fibrosus. Što se tiče kolagenskog sastava, intervertebralni disk sadrži tip I ili tip II, pri čemu nucleus pulposus sadrži samo tip II, a annulus fibrosus sadrži i tip I i tip II. Promene u sadržaju kolagena u disku mogu se prirodno javiti starenjem, što je uobičajeni proces koji se naziva degeneracija intervertebralnog diska. Ove promene povezane sa starenjem uključuju i smanjenje sadržaja agrekana, vode i kolagena (14), što je vidljivo na konvencionalnoj radiografiji. Osteofit pršljenova je koštana izraslina koja nastaje iz periosteuma na spoju kosti i

hrskavice (15). Pokazalo se da je formiranje osteofita kičmenog stuba jedan od opštih pokazatelja starosti. Osteofiti se, međutim, mogu formirati i bez očiglednog oštećenja hrskavice, što implicira da se mogu formirati i u inače zdravom i mladom zglobo. Međutim, prisustvo suženog intervertebralnog prostora je u velikoj meri povezano sa formiranjem osteofita. Smatra se da je degenerativni proces kičme pokrenut degeneracijom diska; pretpostavlja se da degeneracija diska dovodi do segmentne nestabilnosti koja povećava opterećenje na fasetne zglobove i dovodi do promena u hrskavici. U studijama poslednje decenije pokazalo se da veći indeks telesne mase i ženski pol mogu biti povezani sa izolovanim aspektima degenerativnih promena (16).

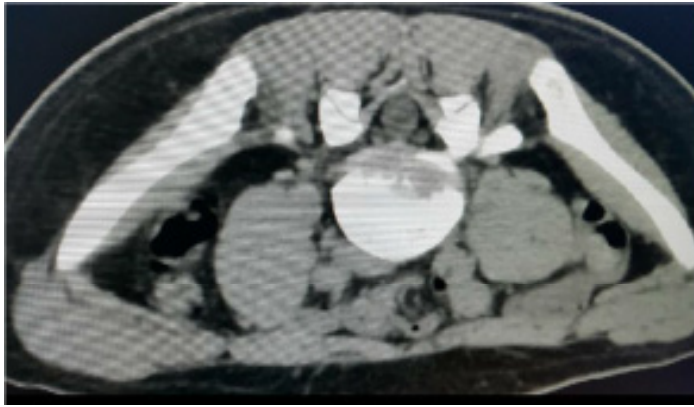
Iako se za dijagnozu i kvantifikaciju osteoartritisa mogu koristiti mnoge imidžing tehnike, i dalje se najčešće koristi konvencionalna radiografija zbog svoje dostupnosti i isplativosti.

Medicinski ozon (oksigen-ozon terapija)

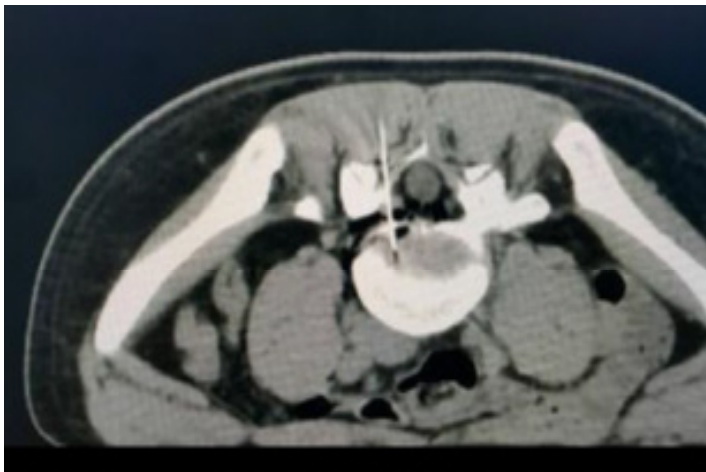
Među minimalno invazivnim tehnikama, perkutane injekcije gasne mešavine kiseonik-ozon (O_2-O_3) jedna su od najčešćih i najefikasnijih procedura koje se primenjuju u slučaju neuspeha gore navedenih konzervativnih procedura. Poslednjih trideset godina injekcije mešavine gasa kiseonika i ozona davane su u paravertebralne mišiće, intervertebralne diskove, fasetne zglobove i neuralne otvore da bi se postiglo razrešenje bola (17). Određivanje položaja vrha igle u regiji od interesa može se vršiti bez vizuelizacionih metoda, što je vrlo neprecizno. Položaj vrha igle se najčešće može odrediti uz pomoć fluoroskopije ili kompjuterizovanom tomografijom (CT), ređe ultrazvučnim navođenjem. Tokom procedura može se koristiti i lokalni anestetik ukoliko ne postoji jasna kontraindikacija za njegovu upotrebu. U procedurama koje nisu izvršene uz pomoć vizuelizacionih tehnika, mešavina O_2-O_3 se ubrizga u mišićno paravertebralno tkivo lokalizovano na nivou patološkog intersomatskog prostora. Suprotno tome, procedure izvršene uz pomoć vizuelizacionih tehnika se zasnivaju na intraartikularnoj, periradikularnoj, intraforaminalnoj ili intradiskalnoj injekciji smese O_2-O_3 na nivou jasne lokalizacije izvora bola.

Medicinski ozon je gas koji pokazuje analgetičko, antiseptičko i antiinflamatorno dejstvo i koji može da menja imuni odgovor. Dokazano je da ima aktivno dejstvo u pospešivanju sinteze proinflamatornih citokina, prostaglandina i bradikinina (18). Mešavina kiseonika i ozona, u niskoj koncentraciji, koristi se za intraradikularne/intramuskularne/paravertebralne i/ili intradiskalne injekcije. Mešavina gasova koja je potrebna priprema se neposredno pre same primene jer kiseonik propada tokom vremena, što zavisi od mnogo parametara, kao što su koncentracija, sobna temperatura i kapacitet igle. U medicinskoj primeni se preporučuje koncentracija između 7-10 do 50 mikrograma ozona po mililitru kiseonika. Postoji više indikacija za primenu medicinskog ozona (lokalni i sistemski fungicidni, antibakterijski, antivirusni

efekat; antioksidantna aktivnost; poboljšanje oslobađanja i upotreba kiseonika u organizmu; imunomodulatorna aktivnost; analgezija i relaksacija mišića). Glavna indikacija je terapija LBP, sa ili bez prisustva radikularnog bola, a bez motornog deficita, koja je rezistentna 4-6 nedelja nakon konzervativne terapije (19). U slučaju intradiskalne primene, mešavina kiseonika i ozona može da smanji zapreminu intervertebralnog diska oksidacijom proteina nucleusa pulposusa, što dovodi do kontrakcije diska i smanjenja zapremine (20). U slučaju paravertebralne/intraartikularne/intramuskularne injekcije, smesa proizvodi antiinflamatorni efekat na nivou/oko fasetnog zgloba i nervnog korena u kombinaciji sa relaksacijom kičmenih mišića (21). Budući da je perkutana injekcija mešavine kiseonika i ozona indikovana kao moguća opcija lečenja LBP, vođena je otvorena debata među stručnjacima o izboru adekvatne metode injektiranja. S jedne strane, iako paravertebralne injekcije koje nisu davane uz pomoć vizuelizacionih radioloških metoda generalno obezbeđuju neko olakšanje LBP, pozicioniranje igle tačno na nivou intervertebralnih diskova može se postići samo korišćenjem radioloških vizuelizacionih metoda. S druge strane, radiološke vizuelizacione metode se moraju izvoditi u odgovarajućem okruženju, podrazumevaju izlaganje jonizujućem zračenju i često zahtevaju anesteziološku podršku. Iako nije postignut konsenzus u pogledu superiornosti oksigen-ozonskih injekcionih procedura navođenih vizuelizacionim metodama nasuprot injekcionim procedurama bez navođenja vizuelizacionim metodama (u pogledu efikasnosti, efektivnosti, rizika od komplikacija i trajanja efekta), prva metaanaliza je pokazala bolje terapijske efekte na smanjenje bola, kao i manje interpersonalne razlike u uzrasnim grupama ukoliko se ova procedura radi pod kontrolom vizuelizacionih metoda (22). Ista metaanaliza govori u prilog potrebi za većom metodološkom rigoroznošću u odabiru pacijenata kod kojih je predviđena oksigen ozon terapija za lečenje LBP. Ako se pregled vrši uz pomoć CT vizuelizacione metode, mesto insertovanja igle na koži obeležava se markerom na osnovu CT pregleda. Kroz obeleženo mesto se insertuju igle, vrhom do regiona od interesa, a kroz iglu se ubrizgava gasna mešavina. Pregledom kompjuterizovanom tomografijom se omogućava optimalna vizuelizacija koštanih struktura i igli, kao i njihovi međusobni odnosi. Polje oko mesta gde će da se uradi procedura očistiće se povidom jodom da bi se smanjio rizik od razvoja infekcije, koje su retke jer kombinacija O_2-O_3 i sama ima antiseptičko dejstvo. Igle su 18-22 G, različitih dužina u zavisnosti od konstitucije pacijenta, kao i udaljenosti od površine kože do mesta od interesa. Intervencija se sprovodi transforaminalnim, posterolateralnim, translaminarnim ili periartikularnim pristupom. Nakon optimalne pozicije igle, aplikuje se željena mikstura gasova, a CT vizuelizacijom se proverava prisustvo gasa. Volumen gasne miksture će biti od 5 do 10 ml (2% ozona u koncentraciji 30-40 mg/ml, i 98% kiseonika), uz primenu 1 ml kortikosteroida sa dugotrajnim dejstvom i 1 ml lidokain-hlorida (slika 1, 2, 3).



Slika 1. CT aksijalni presek diskus hernije LS segmenta pre terapije



Slika 2. CT aksijalni presek diskus hernije LS segmenta sa insertovanom iglom



Slika 3. CT aksijalni presek diskus hernije LS segmenta nakon terapije gasom perileziono

Zaključak

Perkutana oksigen-ozon terapija je minimalno invazivna, isplativa i lako dostupna procedura za tretman bola donjeg dela leđa uzrokovan degenerativnim bolestima lumbosakralnog segmenta kičmenog stuba koji je rezistentan na konzervativnu terapiju. Potrebne su dalje studije da bi se procenila superiornost ove metode u poređenju sa

konvencionalnom hirurzijom i različitim mini-invazivnim tehnikama, kako u pogledu efikasnosti, tako i u pogledu trajnosti rezultata tokom vremena.

Literatura

1. Meucci RD, Fassa AG, Faria NMX. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Revista de Saúde Pública*. 2015;49:1.
2. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356–67.
3. Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006;88(2):21–4.
4. Mathew J, Singh S, Garis S, Diwan A. Backing up the stories: the psychological and social costs of chronic low-back pain. *Int. J. Spine Surg.* 2013;7(1):e29–e38.
5. Muto M, Avella F. Percutaneous treatment of herniated lumbar disc by intradiscal oxygen-ozone injection. *Interven. Neuroradiol.* 1998;4(4):279–86.
6. Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: Estimates from the Global Burden of Disease Study. *Ann. Transl. Med.* 2020;8:299.
7. Kos N, Gradisnik L, Velnar T. A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease. *Med Arch.* 2019;73(6):421–4
8. Chou SH, Lin SY, Shen PC, Tu HP, Huang HT, Shih CL, et al. Pain Control Affects the Radiographic Diagnosis of Segmental Instability in Patients with Degenerative Lumbar Spondylolisthesis. *J Clin Med.* 2021;10(17):3984.
9. Hennemann S, de Abreu MR. Degenerative Lumbar Spinal Stenosis. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2021;56(1):9-17.
10. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(1):26–35.
11. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, Errico TJ, Spivak J, Bendo JA, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part I: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol.* 2011; 40(1):13–23.
12. Kalichman L, Hunter DJ. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 37(2):69–80.
13. Videman T, Battie MC, Gill K, Manninen H, Gibbons LE, Fisher LD. Magnetic resonance imaging findings and their relationships in the thoracic and lumbar spine. Insights into the etiopathogenesis of spinal degeneration. *Spine.* 1995; 20(8):928–35.
14. Antoniou J, Steffen T, Nelson F, Winterbottom N, Hollander AP, Poole RA, et al. The human lumbar intervertebral disc: evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing, and degeneration. *J Clin Invest.* 1996; 98(4):996–1003.
15. Menkes CJ, Lane NE. Are osteophytes good or bad? *Osteoarthritis and cartilage.* 2004; 12 (SupplA):S53–54.
16. Suri P, Miyakoshi A, Hunter DJ, Jarvik JG, Rainville J, Guermazi A, et al. Does lumbar spinal degeneration begin with the anterior structures? A study of the observed epidemiology in a community based population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12:202.
17. Lehnert T, Naguib NN, Wutzler S, Nour-Eldin NE, Bauer RW, Kerl JM, et al. Analysis of disk volume before and after CT-guided intradiscal and periganglionic ozone-oxygen injection for the treatment of lumbar disk herniation. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(11):1430–6.
18. De Oliveira Magalhaes F, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Phys.* 2012;15:E115–E129.
19. Muto M, Ambrosiano G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, et al. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O(2)-O (3) injection. Our experience. *Radiol Med.* 2008;113(5):695–706.

20. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2003;24(5):996–1000.
21. Karnalkar A, Karnalkar P. Intradiscal injection of oxygen-ozone and intraforaminal steroid for the treatment of prolapsed intervertebral disc: 4 years follow up. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2015;3(12):3848–52.
22. Rimeika G, Saba L, Arthimulam G, Della Gatta L, Davidovic K, Bonetti M, et al. Metanalysis on the effectiveness of low back pain treatment with oxygen-ozone mixture: Comparison between image-guided and non-image-guided injection techniques. *Eur J Radiol Open.* 2021;8:100389.