

Strategie neuroprotekcji w urazach rdzenia kręgowego

Strategies for Neuroprotection Following Spinal Cord Injury

Piotr Tederko^{1,2(A,D,E,F)}, Marek Krasuski^{1,2(A,D,E)}, Jerzy Kiwerski^{2,3(A,D,E,F)},
Izabella Nyka^{1,2(A,D)}, Dariusz Białoszewski^{2(A,D,E)}

¹ Klinika Rehabilitacji, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Oddział II, Centrum Rehabilitacji, Konstancin

³ Zakład Rehabilitacji Oddziału Fizjoterapii II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹ Rehabilitation Department, Medical University of Warsaw

² 2nd Department, Rehabilitation Centre, Konstancin

³ Division of Rehabilitation, Department of Physiotherapy, 2nd Medical Faculty, Medical University of Warsaw, Poland

STRESZCZENIE

Postęp neuropatologii pozwolił na poznanie procesów przebiegających w tkance nerwowej we wczesnym okresie po urazie rdzenia kręgowego (URK). Dokonana w ostatnich latach identyfikacja licznych czynników odpowiedzialnych za rozwój uszkodzenia wtórnego, jak i za potencjalne zdolności regeneracyjne nie doprowadziła do powstania standardu postępowania neuroprotekcijnego u pacjentów po URK. Celem pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów na zmiany biochemiczne zachodzące w uszkodzonym rdzeniu kręgowym i potencjalne możliwości terapeutyczne zmierzające do profilaktyki poszerzania strefy uszkodzenia rdzenia.

Na podstawie przeprowadzonej analizy doniesień naukowych można stwierdzić, że: 1. Pierwotna strefa urazowego uszkodzenia rdzenia kręgowego podlega poszerzeniu, w wyniku lokalnych zaburzeń naczyniowych, niedotlenienia i aktywacji następowego procesu zapalnego. 2. Proces zapalny w strefie wtórnego uszkodzenia rdzenia poza działaniem uszkadzającym jest źródłem substancji, które mogą inicjować procesy naprawcze w tkance nerwowej. 3. Podanie metylprednizolonu i chirurgiczna dekompresja rdzenia kręgowego w pierwszych kilkunastu godzinach po urazie poprawiają rokowanie neurologiczne i funkcjonalne u osób z niecałkowitym deficytem neurologicznym. Obecnie brak jest naukowych, zgodnych z Evidence-Based Medicine dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo innych metod neuroprotekcyjnych stosowanych u ludzi.

Słowa kluczowe: uszkodzenie rdzenia kręgowego, neuroprotekcja, terapie eksperymentalne

SUMMARY

Progress in neuropathology has made possible the description of local responses of neural tissue in early stages after traumatic spinal cord injury (SCI). The recent identification of multiple factors responsible for secondary spinal cord damage and for potential regenerative abilities has not resulted in the development of a standard for neuroprotective therapy in SCI patients. The paper reviews current knowledge concerning the sequence of biochemical events in the injured spinal cord and gives an overview of therapeutic possibilities for preventing the spread of secondary injury.

The literature survey has led to the following conclusions: 1. The primary zone of traumatic damage enlarges due to local vascular disturbances, hypoxia, and the resulting inflammation. 2. Inflammation in the region of secondary injury, apart from having a destructive impact, is the source of substances which may induce neural tissue repair. 3. The administration of methylprednisolone and surgical decompression of the spinal cord within several hours after SCI improves functional and neurological outcomes in patients with incomplete neurological deficits. Currently there is no sufficient scientific evidence to support the safety and efficacy of other neuroprotective methods in humans.

Key words: spinal cord injury, pathophysiology, neuroprotection, experimental therapies

WSTĘP

Koncepcja dwufazowego uszkodzenia rdzenia kręgowego w efekcie urazu wynika z prac neurofizjologa Santiago Ramon y Cajala, laureata nagrody Nobla z 1906 roku i zapoczątkowanych w 1911 roku badań Reginalda Allena nad eksperymentalnym uszkodzeniem rdzenia u zwierząt [1]. Odkrycia zjawisk patofizjologicznych występujących w następstwie urazu rdzenia kręgowego (URK) umożliwiły opracowanie nowych metod i algorytmów leczenia, przyczyniły się do wzrostu okresu przeżycia. Nie doprowadziły jednak do opracowania udokumentowanych dowodami naukowymi terapii umożliwiających przywrócenie u ludzi utraconej w wyniku URK funkcji neurologicznej.

Celem pracy jest przedstawienie współczesnych poglądów na znaczenie pierwotnej i wtórnej fazy uszkodzenia tkanki nerwowej w efekcie URK i przegląd uznanych i eksperymentalnych metod prewencji poszerzania wtórnej strefy uszkodzenia.

PIERWOTNE I WTÓRNE USZKODZENIE RDZENIA

Uraz powoduje uszkodzenie tkanki rdzenia w wyniku działania sił mechanicznych, niedokrwienia w efekcie między innymi odruchowego zaburzenia przepływu krwi w tętnicach śródrdzeniowych (istotne jest znaczenie bogatego unerwienia współczulnego tętnic zaopatrujących rdzeń kręgowy i ograniczonej możliwości wytworzenia krążenia obocznego) i obrzęku [2,3].

Uszkodzenie rdzenia w mechanizmie stłuczenia prowadzi do powstania strefy uszkodzenia pierwotnego. Obszary uszkodzonej substancji szarej początkowo wypełnia krwaki, resztki martwych komórek, podczas, gdy w substancji białej dominuje obraz uszkodzenia niekrwotocznego-obrzęku i demielinizacji aksonów. W pierwszych godzinach po urazie można w nim stwierdzić obecność pęczków zmielinizowanych i zdmielinizowanych włókien nerwowych otoczonych przez aktywowane komórki mikrogleju, migrujące makrofagi. Obszar uszkodzenia początkowo ograniczony do miejsca zajętego krwakiem, niedokrwioną lub mechanicznie zniszczoną tkanką nerwową podlega poszerzeniu w kierunku kranialnym i kaudalnym. Zjawisko to typowo występuje w konsekwencji stłuczenia, natomiast w urazie typu przecięcia rdzenia ostrym narzędziem jest zaawansowane w mniejszym stopniu lub nieobecne [2].

Czynniki odpowiedzialne za pojawienie i rozprzestrzenianie się wtórnej strefy uszkodzenia obejmują hipoksję, wzrost stężenia wolnych aminokwasów, aktywację enzymów proteolitycznych macierzy międzykomórkowej, kaskady przemian kwasu arachido-

BACKGROUND

The concept of two stages of post-traumatic spinal cord injury was described by the neurophysiologist Santiago Ramon y Cajal, a Nobel Prize laureate in 1906, and by Reginald Allen, who, in 1911, started research on experimental spinal cord injury in animals [1]. Knowledge of the pathophysiological events that follow a spinal cord injury (SCI) has made possible the development of new strategies and algorithms of treatment and contributed to the prolongation of survival after SCI. It has not, however, resulted in evidence-based therapies to restore neurological deficits in SCI patients.

The aim of this study is to present current views on the significance of the primary and secondary stage of neural tissue destruction following SCI and to review established and experimental methods aiming to prevent the spread of the area of secondary injury.

PRIMARY AND SECONDARY SPINAL CORD INJURY

An injury damages spinal cord tissue as a result of mechanical forces, ischaemia resulting from such factors as reflex disruption of blood flow in intraspinal arteries (of importance is the rich sympathetic innervation of arteries which supply the spinal cord and a limited possibility of development of collateral circulation) and oedema [2,3].

Contusion-induced SCI leads to the formation of an area of primary injury. The regions of damaged grey matter are initially filled with haematoma, residues of dead cells, while white matter injury is predominantly non-haemorrhagic with oedema and axonal demyelination. Within the first few hours post-injury the area of injury is occupied by fragments of myelinated and demyelinated neural fibres surrounded by activated microglia cells and migrating macrophages. The area of spinal cord injury is initially confined to the area occupied by the haematoma and ischaemic or mechanically damaged neural tissue, but later enlarges cranially and caudally. This phenomenon typically occurs as a consequence of a contusion and is less pronounced or absent if the spinal cord has been cut with a sharp object [2].

The development and spread of the secondary injury zone is the result of the following factors: hypoxia, increased levels of free amino acids, activation of proteolytic enzymes of the intercellular matrix, a cascade of transformations of arachidonic acid, overproduction of nitric oxide (NO), bradykinin, histamine, free oxygen radicals, cell infiltration, increased permeability of the blood-spinal cord

nowego, nadprodukcję tlenku azotu (NO), bradykininy, histaminy, wolnych rodników tlenowych (WRT), naciek komórkowy, wzrost przepuszczalności bariery krew-rdzeń (BKR), aktywację mikrogleju i astrocytów, degenerację hemoglobiny [2].

Stężenia wolnych aminokwasów (w tym glutamianu) osiągają wartości szczytowe w 6 godzinie po URK. Glutaminian aktywuje jonotropowe receptory błonowe komórek np. receptor N-metyl-D-aspartatowy (NMDA), co prowadzi do wzrostu śródkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} . W efekcie dochodzi do niekontrolowanej hiperaktywacji neuronów. Hipoksja dodatkowo uwrażliwia komórki na działanie glutamianu. Aktywacja receptora NMDA jest ważnym ogniwem przemian uruchamiających zewnątrzkomórkowy szlak apoptozy oligodendrocytów. Proces ten jest hamowany przez inhibitory NMDA, co udowodniono na modelu zwierzęcym, przy czym efekt ten po zastosowaniu blokera receptorowego MK-801 obserwowano między 24 godziną a 7 dobą po URK [4]. Apoptoza w pierwszych godzinach po URK dotyczy oligodendrocyty substancji szarej, zaś później także w substancji białej. Kaskada apoptozy podlega hamowaniu po ogólnym podaniu deksametazonu [5]. W wyniku apoptozy oligodendrocytów dochodzi do demielinizacji aksonów i dalszej aktywacji mikrogleju. Degeneracja wallerianowska dróg rdzeniowych może być przyczyną narastania po urazie deficytów sensoryczno-motorycznych [2].

W wyniku aktywacji enzymów proteolitycznych macierzy (np. metaloproteaz – MMP) dochodzi do hydrolizy różnych rodzajów białek międzykomórkowych, wzrostu przepuszczalności BKR i aktywacji procesu zapalnego. Z drugiej strony MMP powodują również rozkład proteoglikanów siarczanu chondroityny (CSPG), których obecność związana jest hamowaniem procesu regeneracji aksonalnej [6]. Proces zapalny w wyniku URK ma więc działanie ambiwalentne – procesowi uszkodzenia towarzyszą reakcje stymulujące naprawę. Metylprednizolon hamuje aktywność MMP-9 [7].

Degradacja hemoglobiny (m. in. w wyniku działania MMP) jest źródłem jonów metali, które mają działanie katalityczne i prowadzą do wzrostu produkcji WRT.

Nadprodukcja NO obserwowana jest między 1 a 12 dobą po URK [2]. Powoduje rozszerzenie naczyń i pojawienie się silnych utleniaczy, np. peroksynitrytu (w wyniku reakcji $NO^+ + O^{2-} \rightarrow ONOO^-$).

Do wzrostu przepuszczalności BKR dochodzi w wyniku spadku ładunku anionowego w komórkach glikokalików, wynaczynienia białek osoczowych, w tym cytokin. Maksymalną przepuszczalność BKR obserwuje się w 1 dobie po URK, potem stopniowo dochodzi do powrotu własności bariery.

barrier (BSB), microglia and astrocyte activation, and degeneration of haemoglobin [2].

The levels of free amino acids (including glutamate) peak at 6 hours after an SCI. Glutamate activates membrane ionotropic receptors of cells, e.g. N-methyl D-aspartate receptor (NMDA). This process is responsible for the increase in intracellular Ca^{2+} levels and, eventually, uncontrolled neuronal hyperactivation. Cells are additionally sensitized to glutamate effects by hypoxia. NMDA activation is a crucial link in transformations which trigger the extrinsic apoptosis pathway of oligodendrocytes. As has been proved in animal studies, this process is blocked by NMDA inhibitors. The blocking effect following administration of MK-801 receptor blocker was observed between 24 hours and 7 days after SCI [4]. Within the first few hours after an SCI, apoptosis is seen in grey matter oligodendrocytes and later on also in white matter oligodendrocytes. The apoptosis cascade is inhibited via systemic administration of dexamethasone [5]. Oligodendrocyte apoptosis leads to axon demyelination and further activation of microglia. Wallerian degeneration of the spinal tract may be responsible for the increasing sensorimotor deficits after an injury [2].

The activation of proteolytic enzymes of the matrix (eg. metalloproteases – MMP) leads to the hydrolysis of various intercellular proteins, increased BSB permeability and inflammatory process activation. On the other hand, MMPs also decompose Chondroitin Sulphate Proteoglycans (CSPG), whose presence is associated with the inhibition of axonal regeneration [6]. The inflammatory process following an SCI has ambivalent effects, as the destruction is accompanied by a reconstruction response. Methylprednisolone inhibits MMP-9 activity [7].

Haemoglobin degradation (partly stimulated by MMP) is a source of metal ions which have catalytic properties and lead to increased production of free oxygen radicals.

NO overproduction is observed between 1 and 12 days after SCI [2]. NO acts as a vasodilator and produces strong oxidants, such as peroxynitrite (in the following reaction: $NO^+ + O^{2-} \rightarrow ONOO^-$).

Increased BSB permeability is associated with decreased anion charge in glycocalyx cells and plasma protein extravasation (including cytokines). Maximum BSB permeability is observed during the first 24 hours after SCI, then the properties of the barrier gradually return to normal.

Leukocytic responses include the infiltration of macrophages, which reaches a maximum about 1 day post-SCI, and the infiltration of neutrophils which demonstrate phagocytic properties. The latter starts

Reakcje leukocytarne obejmują naciek makrofagów, który osiąga największą intensywność około 1 doby po URK, naciek neutrofilów mających właściwości fagocytarne rozpoczynający się w 3 godzinie i osiągający stabilizację po 3 dobach od urazu [8]. Neutrofile kolonizują śródbłonek, jednak nie ma dowodów na naciekanie przez nie prawidłowych struktur komórkowych rdzenia. Neutrofile wydzielają proteazy, rodniki tlenowe, elastazę prowadząc do wzrostu przepuszczalności naczyń i ekspansji krwiaka. Inhibitory elastazy zmniejszają zasięg krwiaka [9]. Limfocyty T wśród innych komórek nacieku występują niezbyt licznie. Odgrywają one rolę w ograniczaniu strefy wtórnego uszkodzenia, co potwierdzono eksperymentalnie [10].

Aktywacja komórek mikrogleju następuje po 1 dobie od URK, osiąga szczyt w 7 dobie i utrzymuje się do 2-3 tygodni. Produktami mikrogleju są czynniki prozapalne: interleukiny IL-1 β , IL-6 TNF- α i chemokiny (leukotrieny, prostaglandyny). Obecność tych substancji przyczynia się do rozprzestrzeniania się strefy wtórnego uszkodzenia. U ludzi w odległym okresie po URK obserwuje podwyższone wskaźniki reakcji zapalnej (IL-2 i IL-6, receptory dla interleukin i molekuly adhezyjne) [11]. Aktywowany mikroglej jest również źródłem czynników poprawiających zdolność przeżycia neuronów i inicjacji procesów naprawczych [12], a także substancji regulacyjnych o działaniu przeciwzapalnym i uszczelniającym BKR [13].

Subpopulacja astrocytów (tzw. reaktywne astrocyty) po URK podlega proliferacji i hipertrofii tworząc warstwę izolacyjną na granicy strefy uszkodzenia [14]. Poprzez wydzielane czynników hamujących wzrost nerwów powstająca blizna astrocytowa stanowi fizyczną i chemiczną barierę dla regeneracji aksonalnej [15].

Aktywowane astrocyty są ważnym źródłem CSPG. Molekuly te hamują proces odrostu komórek nerwowych nawet w przypadku braku blizny. Enzymy zwane chondroitinazami, których działanie polega na ucinaniu bocznych łańcuchów węglowodanowych powodują wzrost ekspresji protein związanych z regeneracją neuronów, powrót aktywności postsynaptycznej poniżej poziomu uszkodzenia i stymulują regenerację dróg wstępujących i zstępujących [2].

Modulacja miejscowej odpowiedzi zapalnej może ograniczać zasięg strefy wtórnego uszkodzenia. TNF- α , IL-1, IL-6 podane w 4 dniu po URK powodują umiarkowaną aktywację makrofagów i znaczącą redukcję aktywności mikrogleju [16].

3 hours post-SCI and stabilizes after 3 days post-injury [8]. Neutrophils colonize the endothelium, but there is no evidence of their infiltration of unaffected cell structures of the spinal cord. Neutrophils secrete proteases, oxygen radicals and elastase, resulting in increased vascular permeability and expansion of the haematoma. Inhibitors of elastase limit the size of haematoma [9]. T lymphocytes are not numerous among other infiltrating cells. Experiments have confirmed that T cells are partly responsible for limiting the area of secondary injury [10].

Microglia activation begins after 1 day after SCI, peaks on day 7 and continues for 2-3 weeks. Microglia cells produce proinflammatory substances, such as IL-1 β interleukins, IL-6, TNF- α and chemokines (leukotrienes, prostaglandins). The presence of these substances plays a role in the spread of the secondary injury zone. The indicators of inflammatory response (IL-2 and IL-6, interleukin receptors and adhesion molecules) are elevated a long time after SCI [11]. Activated microglia also produces factors improving neuronal survival ability and initiating repair processes [12]. It is also the source of regulatory substances which have anti-inflammatory properties and decrease BSB permeability [13].

The astrocyte subpopulation forms a barrier to limit the area of damage. An astrocyte subpopulation (reactive astrocytes) undergoes proliferation and hypertrophy following an SCI to form an insulating layer at the border of the injury zone [14]. The forming astrocytic scar secretes agents inhibiting the growth of neural tissue, thus being a physical and chemical barrier to axonal regeneration [15].

Activated astrocytes are an important source of CSPG. These molecules inhibit neural cell re-growth even in the absence of a scar. Enzymes called chondroitinases, whose mechanism of action consists in cleaving carbohydrate side chains, increase the expression of proteins associated with the neuronal regeneration, restore postsynaptic activity caudal to the lesion and stimulate the regeneration of ascending and descending tracts [2].

Modulation of the local inflammatory response may limit the size of secondary injury zone. TNF- α , IL-1, IL-6 administered at 4 days post-SCI moderately activate macrophages and significantly diminish microglia activity [16].

NEUROPROTEKCJA FARMAKOLOGICZNA

Pod pojęciem neuroprotekcji należy rozumieć prewencję poszerzania strefy uszkodzenia, czyli ochronę neuronów, które nie uległy zniszczeniu w wyniku pierwotnego urazu. Wyniki przedklinicznych badań nad mechanizmami modyfikującymi przebieg pourazowej reakcji zapalnej (hamowanie aktywności MMP czy kinazy białkowej) wytyczają nowe koncepcje terapii neuroprotektoryjnych w zakresie redukcji strefy wtórnego uszkodzenia [17].

Uznane i umieszczone w wielu krajach w wytycznych postępowania po URK stosowania wysokich dawek metylprednizolonu (MP) w pierwszych godzinach po urazie prowadzi do poprawy neurologicznej w pierwszym półroczu u osób z niepełnym deficytem neurologicznym [18]. Działanie MP przypisać można stabilizacji błon komórkowych, efektowi przeciwoedemowemu, hamowaniu aktywności MMP-9 oraz być może hamowaniu procesu apoptozy neurocytów [5,7]. Obecność efektów ubocznych, brak dowodów na skuteczność w przypadkach całkowitego deficytu neurologicznego oraz wątpliwości w zakresie wpływu MP na odległy efekt czynnościowy stały się podstawą do zakwestionowania przydatności MP i wycofania go w niektórych krajach z wytycznych postępowania w świeżych urazach [19,20,21].

Jako alternatywę do MP próbowano stosowania mesylatu tirilazardu (21-aminosteroid pozbawiony działania glikokortykosteroidowego). Lek ten podawany w ciągu 48 godzin od urazu wykazywał zbliżone działanie w zakresie poprawy motorycznej do MP stosowanego w 1 dobie po URK [22]. Ogólne podanie monosialotetraheksosylgangliozydu i innych gangliozydów (wchodzących w organizmie w skład błon komórkowych) nie spełniło oczekiwań w zakresie działania neuroprotektoryjnego, nie przyczyniając się do poprawy funkcjonalnej ani redukcji odsetka zgonów po URK [23].

Gacyklidyna to inhibitor receptora NMDA, który mimo obiecujących wyników badań na modelu zwierzęcym, okazał się nieskuteczny u ludzi, nie prowadząc do poprawy funkcjonalnej po podaniu do 3 godzin po urazie, co udowodniono w warunkach w ramach randomizowanej ślepej próby na grupie 200 pacjentów [24]. Prace eksperymentalne doprowadziły do sformułowania hipotez o potencjalnym działaniu neuroprotektoryjnym czynników wazoaktywnych. W ramach kontrolowanych badań klinicznych negatywnie zweryfikowano użyteczność nimodypiny jako czynnika wpływającego na rokowanie neurologiczne po URK, a także tyreoliberyny (TRH), której w oparciu o badania przedkliniczne, przypisywano

PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION

The concept of neuroprotection refers to preventive steps taken to limit the area of injury, i.e. protection of neurons which were not damaged as a result of the primary injury. The results of preclinical research on mechanisms modifying the post-injury inflammatory response (MMP or protein kinase activity inhibition) pave the way for new concepts of neuroprotective treatment to reduce the secondary injury zone [17].

Administration of high doses of methylprednisolone (MP) in the first hours following the injury is recognised by many countries and included in SCI management guidelines. It leads to neurological improvement in the first 6 months in patients with incomplete neurological deficit [18]. The effect of MP may be attributed to the stabilization of cell membranes, antioedemic effects, inhibition of MMP-9 activity, and possibly to the inhibition of neurocyte apoptosis [5,7]. The occurrence of adverse effects, lack of evidence indicating efficacy in case of complete neurological deficit and doubtful effect of MP on the long-term functional outcome have led to questioning the usefulness of MP and its withdrawal from treatment guidelines for acute injuries in some countries [19,20,21].

The use of tirilazad mesylate (21-amino-steroid with no glycocorticosteroid properties) as an alternative to MP has been attempted. When administered within 48 hours post-injury, this drug demonstrated a similar effect on motor improvement to that of MP administered within 24 hours [22]. Systemic administration of monosialotetrahexosylganglioside and other gangliosides (which are normally found in cell membranes in the body) did not meet the expectations concerning their neuroprotective effect. There was no functional improvement or a reduction of SCI-related mortality [23].

Gacyclidine is an NMDA inhibitor. Despite promising results of animal studies, it has proved inefficient in humans, resulting in no functional improvement on administration within 3 hours post-injury in a randomized masked trial of 200 patients [24]. Experimental studies led to the formulation of hypotheses on a possible neuroprotective effect of vasoactive factors. The usefulness of nimodipine as a factor influencing neurological outcomes after SCI has been negatively verified in a randomized clinical trial [1]. Similarly, the postulated effects of thyroliberin (TRH), namely the inhibition of post-injury neuronal hyperexcitation and stabilisation of local electrolyte disturbances following SCI injury, were also not confirmed [19].

działanie hamujące pourazową hiperekscytację neuronów i wyrównywanie lokalnych zaburzeń elektrolitowych występujących w następstwie urazu [1,19].

W różnych stadiach prób laboratoryjnych i na modelu zwierzęcym znajdują się czynniki o możliwym działaniu neuroprotekcijnym w URK, takie jak:

- minocyklina (pochodna tetracykliny 2 generacji, hamująca aktywację mikrogleju i wydłużająca przeżycie oligodendrocytów) [25];
- geny kodujące mózgowo-pochodny czynnik neurotropowy (BDNF) i glejowo-pochodny czynnik neurotropowy (GDNF) transferowane przy użyciu nośników adenowirusowych oraz modyfikowane genetycznie fibroblasty odwracające atrofię neurocytów szlaku czerwienno-rdzeniowego, korowo-rdzeniowych, a także dróg wstępujących nawet w rok po URK [26,27];
- infliximab (inhibitor receptora TNF- α), który u szczurów z niedokrwinnym uszkodzeniem rdzenia wykazuje działanie synergistyczne z MP [28];
- wyciągi z cytoplazmy komórek zrębowych tkanki tłuszczowej, które podane we wczesnym okresie po urazie bezpośrednio do uszkodzonego rdzenia hamują proces apoptozy, astrogliozy i demielinizacji powodując znamienne poprawę funkcjonalną na modelu zwierzęcym [29];
- indometacyna, której podanie poprawia czynność ruchową u zwierząt po URK, co przypisano jej wpływowi redukującemu zawartość WKT w uszkodzonym obszarze rdzenia [30];
- czynnik antyoksydacyjny H-290/51, który uszczelnia barierę krew-mózg [31];
- erytropoetyna i jej pochodne pozbawione działania erytropoetycznego ograniczające u zwierząt laboratoryjnych rozprzestrzenianie strefy uszkodzenia i przyczyniające się do poprawy stanu neurologicznego 6 tygodni po urazie rdzenia [32].
- przeciwciało przeciwko dynorfinie 3A, które znamienne redukuje obrzęk tkanki nerwowej poprzez hamowanie syntezy tlenu azotu (NO) [33].

NIEFARMAKOLOGICZNE INTERWENCJE NEUROPROTEKCYJNE

Istnieją liczne dowody na wpływ wczesnej (do 72 godzin od momentu urazu) dekompresji chirurgicznej worka oponowego na możliwości poprawy neurologicznej i funkcjonalnej po URK. Trzeba jednak zauważyć, że efekt ten może zależeć również od możliwości szybszego uruchamiania i usprawniania pacjenta z dokonaną stabilizacją uszkodzonego kręgosłupa. Nie udowodniono, że poszerzenie zabiegu o otwarcie worka oponowego i wypłukanie krwi z prze-

The following compounds possessing a potential neuroprotective effect in SCI are at different stages of laboratory trials and animal studies:

- minocycline (a second-generation derivative of tetracycline, inhibiting microglia activation and prolonging oligodendrocyte survival [25];
- genes coding for the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glia-derived neurotrophic factor (GDNF) transferred with an adenovirus carrier and genetically modified fibroblasts reversing atrophy of rubrospinal and corticospinal tracts, and also the ascending tracts even one year after an SCI [26, 27];
- infliximab (TNF- α inhibitor), which has demonstrated a synergistic effect with MP in rats with ischaemic SCI [28];
- extracts of stromal adipose cell cytoplasm which, if administered directly into injured spinal cord in the early post-injury period inhibit the apoptosis, astrogliosis and demyelination, resulting in significant functional improvement in an animal model [29];
- indomethacin, which improves motor activity in SCI animals, which has been attributed to reduction of free fatty acid (FFA) content in the damaged segment of the spinal cord [30];
- H-290/51 antioxidant compound, which reduces blood-brain barrier permeability [31];
- erythropoietin and its non-erythropoietic derivatives, which limit the spread of the area of damage and improve neurological status 6 weeks after SCI in laboratory animals [32];
- anti-dynorphin 3A antibody, which significantly reduces the neural tissue oedema via attenuation of NO synthesis [33];

NON-PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTIVE INTERVENTIONS

There is vast evidence to suggest an effect of early (up to 72 hours post-injury) surgical decompression of the meningeal sac on neurological and functional improvement after SCI. It needs to be noted, however, that this effect may also depend on the possibility of earlier ambulation and rehabilitation of patients who have had the spine stabilized. Extending the procedure by opening the meningeal sac and clearing the blood out of the subarachnoid area has

strzeni podpajęczynówkowej wywiera korzystny wpływ na przebieg procesów zapalnych w miejscu uszkodzenia i poprawia rokowanie co do poprawy neurologicznej [1].

Wpływ indukowanej hipotermii na zasięg wtórnej strefy uszkodzenia był obiektem badań naukowych prowadzonych w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Datującą się na ostatnie dekady XX wieku utratę zainteresowań hipotermią przypisuje się efektom ubocznym, jednakże postęp w zastosowaniu tej terapii w leczeniu urazów mózgu skłonił do ponownego podjęcia problemu. Według wyników badań na modelu zwierzęcym, a także rezultatów niekontrolowanych prób z udziałem pacjentów hipotermia, jakkolwiek stymuluje poprawę neurologiczną w przypadkach nieznacznie nasilonego deficytu neurologicznego, nie spełnia oczekiwań w przypadkach głębokiej dysfunkcji [34,35].

WNIOSKI

1. Pierwotna strefa urazowego uszkodzenia rdzenia kręgowego podlega poszerzeniu w wyniku lokalnych zaburzeń naczyniowych, niedotlenienia, aktywacji procesu zapalnego i dekompensacji mechanizmów obronnych.
2. Proces zapalny w strefie wtórnego uszkodzenia rdzenia prócz efektu destruktywnego jest źródłem substancji, które mogą inicjować procesy naprawcze.
3. Podanie metylprednizolonu i chirurgiczna dekompresja rdzenia kręgowego w pierwszych kilkunastu godzinach po urazie poprawiają rokowanie u osób z niecałkowitym deficytem neurologicznym w wyniku urazu rdzenia i powinny być stosowane obecnie jako postępowanie standardowe.
4. Obecnie brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo innych metod neuroprotektyjnych w obrażeniach rdzenia kręgowego u ludzi.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Anderberg L, Aldskogius H, Holtz A. Spinal cord injury--scientific challenges for the unknown future. *Ups J Med Sci* 2007;112(3):259-88.
2. Hausmann ON. Post-traumatic inflammation following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2003;41:369-78.
3. Tator CH, Koyanagi I. Vascular events after spinal cord injury. *J Neurosurg* 1997;86:483-92.
4. Wada S, Yone K, Ishidou Y, Nagamine T, Nakahara S, Niiyama T, Sakou T. Apoptosis following spinal cord injury in rats and preventative effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *J Neurosurg* 1999;91(1 Suppl):98-104.
5. Zurita M, Vaquero J, Oya S, Morales C.. Effects of dexamethasone in apoptosis-related cell death after spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine)* 2002;96:817-30.
6. Dill J, Wang H, Zhou F, Li S. Inactivation of glycogen synthase kinase 3 promotes axonal growth and recovery in the CNS. *J Neurosci* 2008;28(36):8914-28.
7. Xu J, Kim GM, Ahmed SH, Xu J, Yan P, Xu XM, Hsu CY. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of activator protein-1 activation and metalloproteinase expression after spinal cord injury. *J Neurosci* 2001;21:502-11.
8. Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, Dekaban GA, Marcillo AE, Saenz AD, i wsp. The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. *Brain* 2006;129(Pt 12):3249-69.
9. Tei R, Kaido T, Nakase H, Sakaki T. Protective effect of C1 esterase inhibitor on acute traumatic spinal cord injury in the rat. *Neurol Res* 2008;30(7):761-7.

not been demonstrated to have a beneficial effect on the course of inflammatory processes at the site of the lesion or improve prognosis regarding neurological function [1].

The effect of induced hypothermia on the extent of the secondary injury zone was studied in the 1960s. In the last decades of the 20th century scientists lost their interest in hypothermia, most likely because of adverse effects, but progress in its use in the treatment of brain injuries led to a renewal of interest in the issue. The results of animal studies and non-controlled human trials indicate that hypothermia, although it stimulates neurological improvement in cases of mild neurological deficit, falls short of expectations in the treatment of patients with marked dysfunctions [34, 35].

CONCLUSIONS

1. The primary zone of traumatic damage to the spinal cord expands as a result of local vascular disturbances, hypoxia, and the resulting activation of inflammation and decompensation of defensive mechanisms.
2. Inflammation in the zone of secondary damage, apart from having a destructive impact, is the source of substances which may induce repair processes.
3. Methylprednisolone administration and surgical decompression of the spinal cord during the first few hours after SCI improve the prognosis in patients with SCI-related incomplete neurological deficits and should be included among standard treatment procedures.
4. Currently there is no evidence demonstrating the efficacy and safety of other neuroprotective methods in spinal cord injuries in humans.

10. Hauben E, Nevo U, Yoles E, Moalem G, Agranov E, Mor F i wsp. Autoimmune T cells as potential neuroprotective therapy for spinal cord injury. *Lancet* 2000;354:286-7.
11. Stirling DP, Yong VW. Dynamics of the inflammatory response after murine spinal cord injury revealed by flow cytometry. *J Neurosci Res* 2008;86(9):1944-58.
12. Schwartz M. Autoimmune involvement in CNS trauma is beneficial if well controlled. *Prog Brain Res* 2000;128:259-63.
13. Kline AE, Bolinger BD, Kochanek PM, Carlos TM, Yan HQ, Jenkins LW, Marion DW, Dixon CE. Acute systemic administration of interleukin-10 suppresses the beneficial effects of moderate hypothermia following traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 2002;937(1-2):22-31.
14. Carmen J, Magnus T, Cassiani-Ingoni R, Sherman L, Rao MS, Mattson MP. Revisiting the astrocyte-oligodendrocyte relationship in the adult CNS. *Prog Neurobiol* 2007;82(3):151-62.
15. Massey JM, Amps J, Viapiano MS, Matthews RT, Wagoner MR, Whitaker CM i wsp. Increased chondroitin sulfate proteoglycan expression in denervated brainstem targets following spinal cord injury creates a barrier to axonal regeneration overcome by chondroitinase ABC and neurotrophin-3. *Exp Neurol* 2008;209(2):426-45.
16. Nakamura M, Okada S, Toyama Y, Okano H. Role of IL-6 in spinal cord injury in a mouse model. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;28(3):197-204.
17. Hurlbert RJ. Strategies of medical intervention in the management of acute spinal cord injury. *Spine* 2006;31(11 Suppl):S16-21
18. Tsutsumi S, Ueta T, Shiba K, Yamamoto S, Takagishi K. Effects of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study of high-dose methylprednisolone therapy on acute cervical spinal cord injury-results in spinal injuries center. *Spine* 2006;31(26):2992-6.
19. Hawryluk GW, Rowland J, Kwon BK, Fehlings MG. Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing, and planned clinical trials for acute spinal cord injury. *Neurosurg Focus* 2008;25(5):E14.
20. Hugenholtz H. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: not a standard of care. *CMAJ* 2003;168:1145-6.
21. Hall ED, Sprinter JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx* 2004;1:80-100.
22. Bracken MB, Shephard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M i wsp. Administration of methylprednisolone for 24 to 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study. JAMA* 1997;277:1597-604.
23. Chinnock P, Roberts I. Gangliosides for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004444.
24. Steeves J, Fawcett J, Tuszynski M. Report of International Clinical Trials Workshop on Spinal Cord Injury February 20-21, 2004, Vancouver, Canada. *Spinal Cord* 2004;42:591-7.
25. Stirling DP, Koochesfahani KM, Steeves JD, Tetzlaff W. Minocycline as a neuroprotective agent. *Neuroscientist* 2005;11(4):308-22.
26. Ruitenberg MJ, Levison DB, Lee SV, Verhaagen J, Harvey AR, Plant GW. NT-3 expression from engineered olfactory ensheathing glia promotes spinal sparing and regeneration. *Brain* 2005;128(Pt 4):839-53.
27. Kaas JH, Qi HX, Burish MJ, Gharbawie OA, Onifer SM, Massey JM. Cortical and subcortical plasticity in the brains of humans, primates, and rats after damage to sensory afferents in the dorsal columns of the spinal cord. *Exp Neurol* 2008;209(2):407-16.
28. Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, Di Paola R, Muia C, Esposito E i wsp. TNF-alpha blockage in a mouse model of SCI: evidence for improved outcome. *Shock* 2008;29(1):32-41.
29. Kang SK, Yeo JE, Kang KS, Phinney DG. Cytoplasmic extracts from adipose tissue stromal cells alleviates secondary damage by modulating apoptosis and promotes functional recovery following spinal cord injury. *Brain Pathol* 2007;17(3):263-75.
30. Pantović R, Dragenić P, Eraković V, Blagović B, Milin C, Simonić A. Effect of indomethacin on motor activity and spinal cord free fatty acids content after experimental spinal cord injury in rabbits. *Spinal Cord* 2005;43:519-26.
31. Sharma HS, Sjoquist PO, Mohanty S, Wiklund L. Post-injury treatment with a new antioxidant compound H-290/51 attenuates spinal cord trauma-induced c-fos expression, motor dysfunction, edema formation, and cell injury in the rat. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:322-8.
32. Grasso G, Sfacteria A, Erbayraktar S, Passalacqua M, Meli F, Gokmen N i wsp. Amelioration of spinal cord compressive injury by pharmacological preconditioning with erythropoietin and a nonerythropoietic erythropoietin derivative. *J Neurosurg Spine* 2006;4(4):310-8.
33. Sharma HS, Nyberg F, Gordh T, Alm P. Topical application of dynorphin A (1-17) antibodies attenuates neuronal nitric oxide synthetase upregulation, edema formation, and cell injury following local trauma to the rat spinal cord. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:309-15.
34. Kwon BK, Mann C, Sohn HM, Hilibrand AS, Phillips FM, Wang JC i wsp. Hypothermia for spinal cord injury. *Spine J* 2008;8(6):859-874.
35. Inamasu J, Nakamura Y, Ichikizaki K. Induced hypothermia in experimental traumatic spinal cord injury: an update. *J Neurol Sci* 2003;209(1-2):55-60.

Liczba słów/Word count: 5059

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 35

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr Piotr Tederko

Klinika Rehabilitacji Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

05-510 Konstancin, ul. Wierzejewskiego 12, tel./fax: (0-22)711-90-16, e-mail: pited@esculap.pl

Otrzymano / Received

Zaakceptowano / Accepted

16.01.2009 r.

27.03.2009 r.