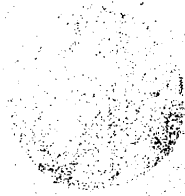


ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000265319





ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΘΗΜΕΡΩΝ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ

31

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΘΗΜΕΡΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΘΗΜΕΡΩΝ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΘΗΜΕΡΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΟΝ ΚΑΘΗΜΕΡΩΝ





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ:

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΟΥΛΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ ΣΕ ΚΑΚΩΣΕΙΣ ΤΟΥ
ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

ΚΟΝΤΟΓΕΩΡΓΑΚΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007



“Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα”

Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2



Ημερομηνία αίτησης του κ. Κοντογεωργάκου Βασιλείου: 20-2-2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 532^α/4-5-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Μπερής Αλέξανδρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ξενάκης Θεόδωρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πολυζωΐδης Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 24-5-2004

«Η δράση της ερυθροποιητίνης σε κακώσεις του νωτιαίου μυελού σε ποντίκια»

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 539^α/23-11-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Επιβλέπων

Μπερής Αλέξανδρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μπούραντάς Κωνσταντίνος Καθηγητής Παθολογίας- Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πολυζωΐδης Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 612^α/12-7-2007

Μπερής Αλέξανδρος	Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπουραντάς Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας –Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πολυζωΐδης Κωνσταντίνος	Καθηγητής Νευροχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Βεκρής Μάριος	Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κορομπίλιας Αναστάσιος	Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιάρα Σταυρούλα	Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βούλγαρης Σπυρίδων	Λέκτορας Νευροχειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-7-2007

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας



Στους Γονείς μου, Αθανάσιο και Αφροδίτη

Στους Καθηγητές μου



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ _____	1
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	3
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ	4
1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΚΩΣΗΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	12
1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΚΩΣΕΩΝ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	13
1.5 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ	18
1.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	23
1.7 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	24
1.8 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	27
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ _____	41
2.1 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΚΩΣΗΣ	43
2.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	44
2.3 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ	46
2.4 ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	50
2.5 ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	50
2.6 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ	53
2.7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	54
2.8 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	60
2.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	62
3. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ _____	63
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	65
SUMMARY	67
4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ _____	69



1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι οξείες κακώσεις νωτιαίου μυελού (ΟΚΝΜ) προσβάλλουν κυρίως νέους ενήλικες μεταξύ 16-30 ετών και θεωρούνται από τις πιο επιβαρυντικούς τραυματισμούς [1]. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, δείχνουν μια τάση για εμφάνιση αυτών των κακώσεων σε μεγαλύτερες ηλικίες και αύξηση των θυμάτων συνεπεία βίας [1]. Οι πλήρεις νευρολογικά ΟΚΝΜ είναι πιο συχνές σε νέους ενήλικες και σε άντρες [1-3].

Μέχρι πριν από 2 δεκαετίες περίπου, οι ΟΚΝΜ, χαρακτηρίζονταν ως αθεράπευτες καταστάσεις [4,5].

Η σύσταση ειδικών εταιριών για τη μελέτη αυτών των ειδικών κακώσεων μέσα από οργανωμένα κέντρα αναφοράς τραύματος, είχαν σαν αποτέλεσμα τη διεξαγωγή σημαντικών συμπερασμάτων [6]. Η έρευνα τόσο σε κλινικό όσο και σε εργαστηριακό επίπεδο έχει προσφέρει πολλές πληροφορίες για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τις δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης [7,8,9]. Παλαιότερα η πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση των κακώσεων νευρικού συστήματος θεωρείτο επικίνδυνη. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η έγκαιρη παρέμβαση, όταν πληρούνται οι χειρουργικές ενδείξεις, οδηγεί σε λιγότερες συνολικά επιπλοκές, σε δυνατότητα για πρώιμη έναρξη φυσιοθεραπείας και μικρότερο χρόνο νοσηλείας [10,11].

Η ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας και των εφαρμογών της στη φαρμακευτική έχει ανοίξει το δρόμο για τη χρήση νέων ουσιών οι οποίες έχουν νευροπροστατευτική δράση και συντελούν στη διάσωση τραυματισμένων νευρικών κυττάρων, ευοδώνοντας τη νευρική αποκατάσταση.



1.2 ANATOMIA

Ανατομία Νωτιαίου Μυελού

Ο νωτιαίος μυελός αποτελεί την προς τα κάτω συνέχεια του προμήκη. Βρίσκεται μέσα στο σπονδυλικό σωλήνα και περιβάλλεται από τις μήνιγγες. Από αυτόν εξέρχονται τα νωτιαία νεύρα. Το μέσο μήκος του σε ευρωπαίους άνδρες ενήλικες είναι περίπου 45 cm, και το μέσο βάρος του 30 gr. [11].

Το άνω όριο του νωτιαίου μυελού ορίζεται από ένα νοητό επίπεδο που διέρχεται πάνω από την ανάδυση του πρώτου ζεύγος αυχενικών νεύρων. Προς τα κάτω ο νωτιαίος μυελός απολήγει στον μυελικό κώνο, του οποίου η κορυφή αντιστοιχεί περίπου στο επίπεδο μεταξύ πρώτου και δεύτερου οσφυϊκού σπονδύλου (O1-O2).

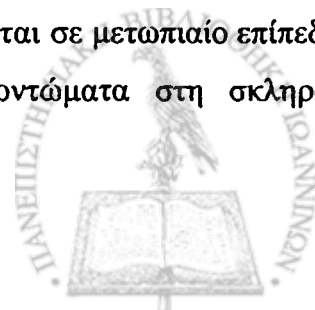
Από την κορυφή του μυελικού κώνου εκφύεται το τελικό νημάτιο που αποτελεί την ατροφική ουραία μοίρα του νωτιαίου μυελού μέχρι τον κόκκυγα. Οι ρίζες των κατώτερων νεύρων (οσφυϊκών, ιερών και κοκκυγικών) φέρονται παράλληλα προς το τελικό νημάτιο και το καλύπτουν, σχηματίζοντας την ιππουρίδα.

Σε εγκάρσια διατομή ο νωτιαίος μυελός δεν καταλαμβάνει ολόκληρο το σπονδυλικό σωλήνα, αλλά παραμένει το περιμυελικό διάστημα που πληρώνεται από λιπώδη ιστό, τις μήνιγγες και τους λεμφώδεις χώρους αυτών. Οι μήνιγγες που περιβάλλουν το νωτιαίο μυελό αποτελούν τη συνέχεια των αντίστοιχων μηνίγγων του εγκεφάλου. Είναι τρεις, από έξω προς τα μέσα: η *σκληρή*, η *αραχνοειδής* και *χοριοειδής* και αναμεταξύ αυτών σχηματίζεται ο *επισκληρίδιος*, ο *υποσκληρίδιος* και ο *υπαραχνοειδής λεμφώδης χώρος* [11].

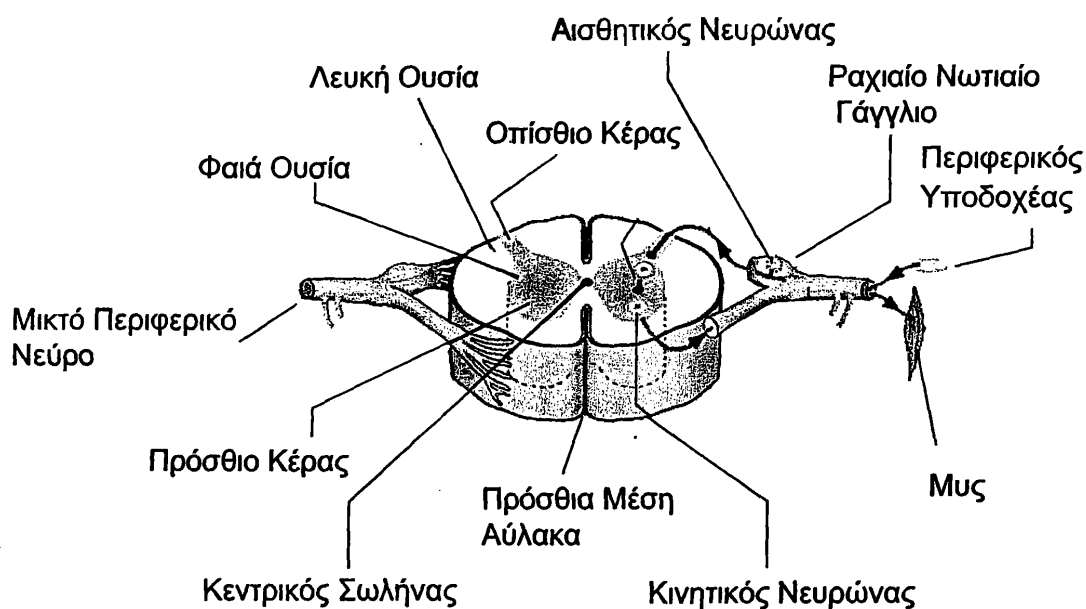
Η **σκληρά μήνιγγα** αποτελεί συνέχεια του εσωτερικού πετάλου της σκληρής μηνίγγας του εγκεφάλου. Εκτείνεται από τα χείλη του ινιακού τρήματος μέχρι τον 2^ο ιερό σπόνδυλο. Η έξω επιφάνεια της χωρίζεται από το περίοστεο του σπονδυλικού σωλήνα με τον επισκληρίδιο χώρο, μέσα εις τον οποίο βρίσκεται λίπος και φλέβες.

Η **αραχνοειδής μήνιγγα**, είναι λεπτή, διαφανής και περιβάλλει το νωτιαίο μυελό με την ιππουρίδα. Η έξω επιφάνεια της, σχηματίζει με την σκληρά μήνιγγα τον υποσκληρίδιο χώρο, όπου κυκλοφορεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).

Η **χοριοειδής μήνιγγα** είναι το εσώτατο περίβλημα του νωτιαίου μυελού. Εκπέμπει σωληνώδη έλυτρα που μεταφέρουν τα αγγεία του νωτιαίου μυελού. Η έξω επιφάνεια της, ορίζει με την αραχνοειδή μήνιγγα τον υπαραχνοειδή χώρο. Ο οδοντωτός σύνδεσμος είναι ένα ινώδες πέταλο το οποίο προέρχεται από τη χοριοειδή μήνιγγα, φέρεται σε μετωπιαίο επίπεδο μεταξύ πρόσθιας και οπίσθιας ρίζας και προσφύεται με οδοντώματα στη σκληρά, σταθεροποιώντας το νωτιαίο μυελό.



Ο νωτιαίος μυελός εμφανίζει εξωτερικά αύλακες. Αυτές είναι η πρόσθια μέση αύλακα που είναι πολύ βαθιά, η οπίσθια αβαθής μέση αύλακα, και δύο (δεξιά, αριστερά) πρόσθιες και οπίσθιες πλάγιες αύλακες. Σε εγκάρσια διατομή εμφανίζει εξωτερικά τη λευκή ουσία και εσωτερικά τη φαιά ουσία. Εικ. 1.



Εικ. 1: Ανατομία νωτιαίου μυελού και περιφερικού νευρικού συστήματος σε εγκάρσιο επίπεδο

Η λευκή ουσία αποτελείται κυρίως από εμμύελες νευρικές ίνες, ανάμεσα στις οποίες παρεμβάλλεται νευρογλοία και αιμοφόρα αγγεία. Χρησιμεύει ως αγωγός διεγέρσεων από τον εγκέφαλο προς την περιφέρεια και αντιστρόφως, μέσω των δερματίων.

Οι αύλακες στην εξωτερική επιφάνεια, επεκτείνονται προς το εσωτερικό και χωρίζουν τη λευκή ουσία σε δέσμες. Η πρόσθια και η οπίσθια μέση αύλακα χωρίζουν τη λευκή ουσία σε δυο ημιμόρια, το καθένα από τα οποία χωρίζεται σε τρεις δέσμες: την πρόσθια, την πλαγιά και την οπίσθια [11].

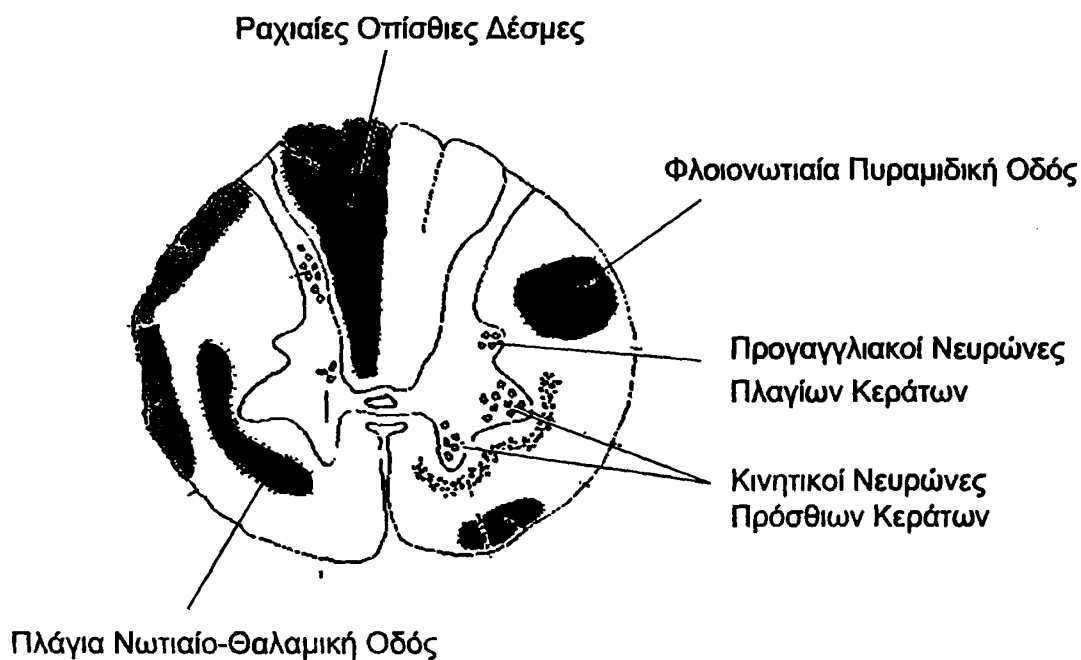
Στην πρόσθια δέσμη εντοπίζεται το πρόσθιο νωτιαίο-θαλαμικό δεμάτιο που μεταφέρει μέρος της επιπολής αφής (μαζί με το οπίσθιο δεμάτιο). Το αίθουσο-νωτιαίο δεμάτιο που μεταφέρει διεγέρσεις από τους αιθουσαίους πυρήνες προς τους μύες σχετικές με τον τόνο και την ισορροπία.



Στη πλάγια δέσμη βρίσκεται το πλάγιο νωτιαίο-θαλαμικό δερμάτιο το οποίο μεταφέρει την ανιούσα αισθητική οδό για τον επιπολής πόνο και τη θερμοκρασία και η κατερχόμενη κινητική φλοιονωτιαία πυραμιδική οδός. Σε στενή σχέση με αυτή βρίσκεται και το κατερχόμενο δικτυονωτιαίο δερμάτιο. Το ερυθρονωτιαίο δερμάτιο εκφύεται από τον ερυθρό πυρήνα και καταλήγει περί τα κινητικά κύτταρα του προσθίου κέρατος. Έτσι οι μύες που νευρούνται από αυτά τα κύτταρα δέχονται τις επιδράσεις της παρεγκεφαλίδας και του εξωπυραμιδικού συστήματος.

Μεταξύ των δερμάτων της πρόσθιας και πλάγιας δέσμης φέρεται το πρόσθιο και πλάγιο δικτυονωτιαίο δερμάτιο. Αυτό εκτείνεται από το δικτυωτό σχηματισμό της γέφυρας και καταλήγει στα κινητικά κύτταρα των προσθίων κεράτων όπου δρα είτε ανασταλτικά είτε ευοδωτικά στον μυϊκό τόνο.

Οι οπίσθιες δέσμες χωρίζονται περαιτέρω στο ισχνό δερμάτιο του Goll, και το σφηνοειδές δερμάτιο του Burdach. Μεταφέρουν την αίσθηση της δόνησης, της ιδιοδεκτικότητας, την επιπολής αφή (συμπεριλαμβανομένης της διάκρισης δύο σημείων) και τον εν τω βάθει πόνο και πίεση [11,12,13].



Εικ 2: Τοπογραφία διερχομένων νευρικών οδών σε εγκάρσια διατομή νωτιαίου μυελού.

Η φαιά ουσία εμφανίζει σε εγκάρσια διατομή σχήμα πεταλούδας. Διακρίνουμε τα δυο πρόσθια κέρατα, τα δύο πλάγια στη θωρακική μοίρα, τα δυο οπίσθια και τον εγκάρσιο φαιό σύνδεσμο [11].

Στα οπίσθια κέρατα εδράζεται ο δεύτερος αισθητικός νευρώνας. Σε αυτόν καταλήγει ο πρώτος αισθητικός νευρώνας που εντοπίζεται στο νωτιαίο αισθητικό γάγγλιο και ο νευράξονας του εισέρχεται δια τον οπισθίων ριζών διαμέσου της οπίσθιας νωτιαίας αύλακας στα οπίσθια κέρατα. Από τους δεύτερους αισθητικούς νευρώνες αρχίζουν οι ανιούσες αισθητικές οδοί που πορεύονται εντός της λευκή ουσίας.

Τα οπίσθια δεμάτια πορεύονται αχίαστα εντός του νωτιαίου μυελού, ενώ οι νωτιαίο-θαλαμικές οδοί χιάζονται πρώτα στο λευκό σύνδεσμο, όπου περνούν στο αντίθετο πρόσθιο κέρασ και αφού ανέλθουν δυο μυελοτόμια μέσα στη φαιά ουσία συνεχίζουν την πορεία τους στη λευκή ουσία σαν πλάγια και πρόσθια νωτιαίο-θαλαμικά δεμάτια [1].

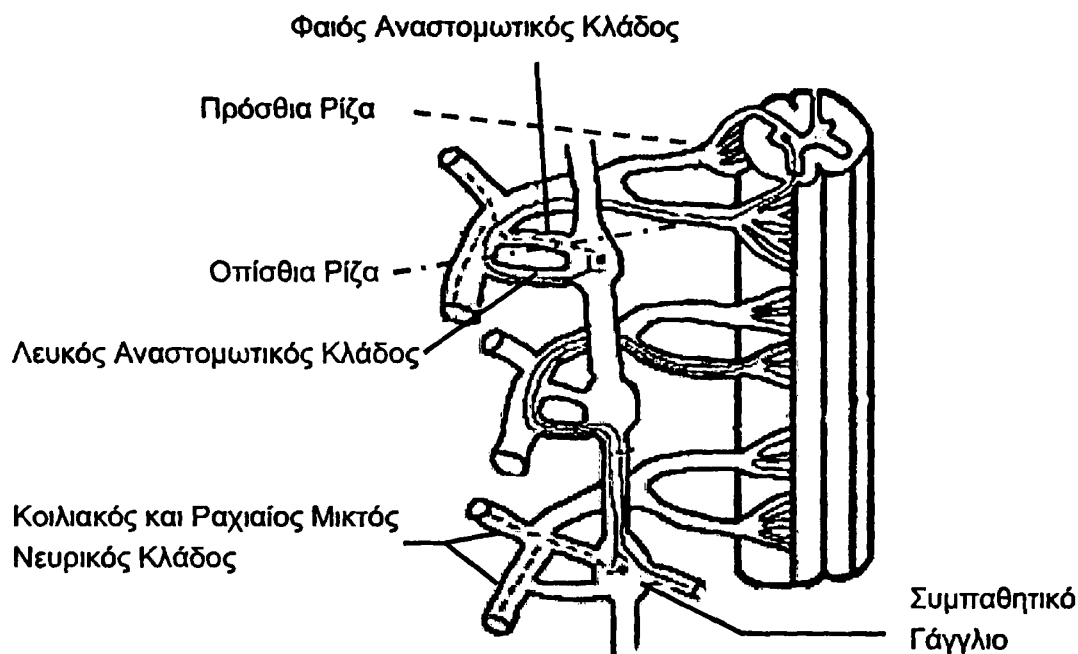
Στα πρόσθια κέρατα βρίσκονται οι α και γ-κινητικοί νευρώνες που αποτελούν το δεύτερο (περιφερικό) κινητικό νευρώνα. Από τους νευράξονες αυτών των κυττάρων σχηματίζονται οι εξερχόμενες πρόσθιες κινητικές ρίζες. Οι α-κινητικοί νευρώνες δίνουν νεύρωση στους μύες για παραγωγή έργου, ενώ οι γ-κινητικοί νευρώνες νευρώνουν τις μυικές ατράκτους, ρυθμίζοντας έτσι το επίπεδο του μυικού τόνου. Οι γ-κινητικοί νευρώνες βρίσκονται υπό τον διαρκή έλεγχο ανώτερων ευοδοτικών και ανασταλτικών ώσεων. Σε βλάβη της πυραμιδικής οδού, έχουμε πολύ συχνά βλάβη της δίκτυο-νωτιαίας οδού, λόγω της φυσικής ανατομικής γειννίας τους. Αυτό έχει σαν συνέπεια την άρση των ανασταλτικών ώσεων στους γ-κινητικοί νευρώνες και πρόκληση πυραμιδικής υπερτονίας (σπαστική παράλυση) [13].

Ο κεντρικός σωλήνας είναι πολύ λεπτός και διατρέχει το μήκος του νωτιαίου μυελού, αρχίζοντας από την τέταρτη κοιλία του εγκεφάλου και καταλήγει στη μεσότητα του τελικού νηματίου.



Ανατομία Περιφερικού Νευρικού Συστήματος

Από το νωτιαίο μυελό εκφύονται οι ρίζες των νωτιαίων νεύρων ανά ζεύγη. Διακρίνονται σε **πρόσθιες ρίζες** που εξέρχονται από την πρόσθια πλαγιά αύλακα, και σε **οπίσθιες ρίζες**, που εισέρχονται από την οπίσθια πλαγιά αύλακα του μυελού Εικ. 3.

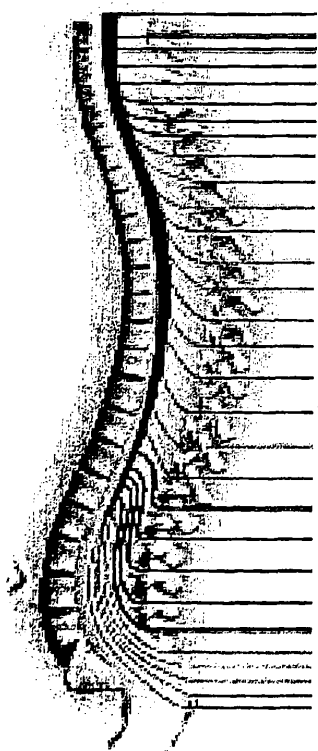


Εικ, 3: Σχηματική ανατομία περιφερικού νευρικού συστήματος, νευρικών ριζών και συμπαθητικής αλυσίδας.

Οι πρόσθιες ρίζες ξεκινούν από τα κινητικά κύτταρα (α και γ- κινητικοί νευρώνες των προσθίων κεράτων) που αποτελούν τον δεύτερο περιφερικό κινητικό νευρώνα. Οι οπίσθιες ρίζες είναι αισθητικές και εισέρχονται στα οπίσθια κέρατα της φαιάς ουσίας. Σχηματίζονται από τις κεντρικές ίνες του πρώτου αισθητικού νευρώνα που εδράζεται στο ραχιαίο νωτιαίο αισθητικό γάγγλιο, εντός του σπονδυλικού σωλήνα. Στο νωτιαίο γάγγλιο εδράζονται τα ψευδομονόπολα κύτταρα που έχουν έναν περιφερικό κλάδο που απολήγει στα περιφερικά αισθητικά όργανα και μια κεντρική ίνα που εισέρχεται στο νωτιαίο μυελό. Οι πρόσθιες και οπίσθιες ρίζες (με την παρεμβολή του νωτιαίου γαγγλίου), σχηματίζουν το εξερχόμενο στέλεχος του νωτιαίου μικτού νεύρου, δια του αντιστοίχου σπονδυλικού τμήματος.

Τα μικτά νωτιαία νεύρα φέρουν και συμπαθητικές ίνες. Αυτές ξεκινούν από τα κύτταρα του έξω διάμεσου πυρήνα των πλάγιων κεράτων που εκτείνεται από το Α8- Ο3 νευροτόμιο. Πρόκειται για εμμύελες προγαγγλιακές ίνες οι οποίες εξέρχονται από το νωτιαίο μυελό με τις πρόσθιες κινητικές ίνες. Μετά την ένωση τους με τις οπίσθιες ρίζες, εισέρχονται στα παρασπονδυλικά (δεξιά και αριστερά) γάγγλια της συμπαθητικής αλύσσου μέσω των λευκών αναστομωτικών κλάδων. Άλλες απ' αυτές τις ίνες συνεχίζουν τη πορεία τους σε πιο περιφερικά συμπαθητικά γάγγλια, ενώ οι υπόλοιπες καταλήγουν στα κύτταρα του συμπαθητικού γαγγλίου που αποτελούν το δεύτερο συμπαθητικό νευρώνα. Από εκεί ξεκινούν οι μεταγαγγλιακές αμύελες ίνες οι οποίες εισέρχονται στο σύστοιχο νωτιαίο νεύρο μέσω του φαιού αναστομωτικού κλάδου και συνεχίζουν προς την περιφέρεια Εικ.3.

Στη συνέχεια το νωτιαίο νεύρο διχάζεται σε τρεις κλάδους. Τον πρόσθιο, τον οπίσθιο και παλίνδρομο μηνιγγικό κλάδο (sinuvertebra pene). Ο πρόσθιος και οπίσθιος κλάδος φέρουν κινητικές και αισθητικές ίνες και διανέμονται κοιλιακά και ραχιαία αντίστοιχα. Ο παλίνδρομος αισθητικός μηνιγγικός κλάδος (φέρει και αυτός συμπαθητικές ίνες), επιστέφει πίσω δια του σπονδυλικού τμήματος και νευρώνει αισθητικά τον οπίσθιο επιμήκη σύνδεσμο, τον ινώδη δακτύλιο, την σκληρά μήνιγγα, και το περίστωο των σπονδύλων.



ΑΜΣΣ

ΘΜΣΣ

ΟΜΣΣ

ΙΜΣΣ

Συνολικά εξέρχονται 31 ζεύγη νωτιαίων νεύρων, ένα από κάθε νευροτόμιο. Αυτά διακρίνονται σε 8 αυχενικά, 12 θωρακικά, 5 οσφυϊκά, 5 ιερά και 1 κοκκυγικό Εικ. 4.

Εικ. 4: Τριάντα ένα ζεύγη νωτιαίων νεύρων, όπως εξέρχονται δια των αντίστοιχων σπονδυλικών τμημάτων της σπονδυλικής στήλης



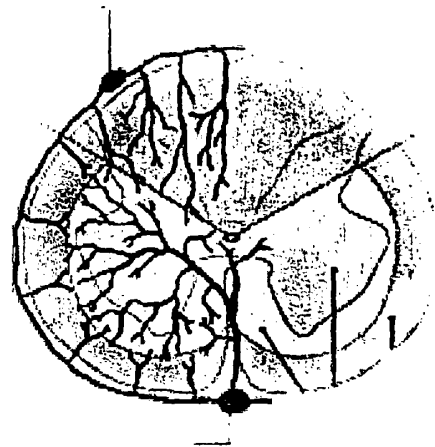
Αγγείωση του Νωτιαίου Μυελού

Αρτηριακή Παροχή

Η πρόσθια νωτιαία αρτηρία, δεξιά και αριστερά, εκφύεται από την ενδοκρανιακή μοίρα της σπονδυλικής αρτηρίας. Κατέρχεται στην πρόσθια επιφάνεια του προμήκους και ενώνεται με την αντίθετη της σε ένα κοινό στέλεχος, όπου πορεύεται στην πρόσθια μέση αύλακα του νωτιαίου μυελού[11] Εικ. 5.

Οι οπίσθιες νωτιαίες αρτηρίες (δεξιά και αριστερά), εκφύεται από την σπονδυλική ή την οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία. Πορεύεται προς τα κάτω και δίνει δύο κλάδους, πρόσθιο και οπίσθιο, που φέρονται μπροστά και πίσω από τις οπίσθιες ρίζες αντίστοιχα[13].

Οπίσθια Νωτιαία Αρτ.



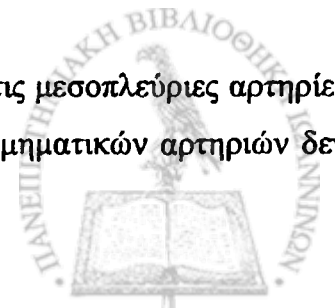
Πρόσθια Νωτιαία Αρτ.

Εικ.5: Αιμάτωση νωτιαίου μυελού σε εγκάρσιο επίπεδο.

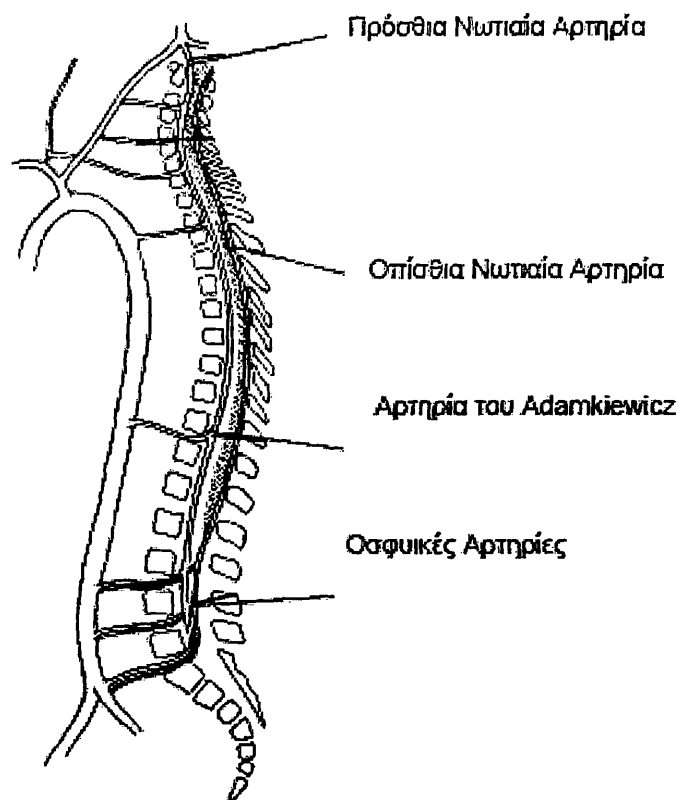
Οι πλάγιες νωτιαίες αρτηρίες (radicular arteries), εκφύονται από τις τμηματικές αρτηρίες (segmental arteries), που εκφύονται από τις σπονδυλικές, τις εν τω βάθει αυχενικές, από τους οπισθίους κλάδους των μεσοπλεύριων και των οσφυϊκών αρτηριών και από τις πλάγιες ιερές αρτηρίες. Κάθε μια από αυτές περνά από το σύστοιχο μεσοσπονδύλιο τρήμα, τρυπά τη σκληρή μήνιγγα και αποσχίζεται στην πρόσθια και οπίσθια ριζική αρτηρία (anterior and posterior radicular arteries), οι οποίες επικοινωνούν και τροφοδοτούν την πρόσθια και οπίσθια νωτιαία αρτηρία αντίστοιχως [11,12,13,14,15].

Στην αυχενική μοίρα η πλειονότητα των πλάγιων νωτιαίων αρτηριών εκφύεται από την σπονδυλική αρτηρία. Η πιο σταθερή από αυτές εισέρχεται στο διάστημα μεταξύ πέμπτου και έκτου αυχενικού σπονδύλου (A5-A6). Κατά μέσο όρο υπάρχουν 8 ριζικές αρτηρίες που κυρίως τροφοδοτούν την πρόσθια μέση νωτιαία αρτηρία και 12 για τις οπίσθιες πλάγιες νωτιαίες αρτηρίες, κατά μήκος του νωτιαίου μυελού[13].

Στη θωρακική μοίρα, οι τμηματικές αρτηρίες εκφύονται από τις μεσοπλεύριες αρτηρίες στο επίπεδο των πλευρο-εγκάρσιων αρθρώσεων. Ο αριθμός των τμηματικών αρτηριών δεν



είναι σταθερός κατά μήκος της θωρακικής μοίρας. Η *αρτηρία του Adamkiewicz*, είναι η πιο μεγάλη από τις τμηματικές και παρέχει το μεγαλύτερο ποσοστό αιμάτωσης στον κατώτερο νωτιαίο μυελό. Στο 80% των περιπτώσεων, εκφύεται από αριστερά και ακολουθεί τον κοιλιακό κλάδο του 9^{ου}, 10^{ου}, ή 11^{ου} θωρακικού νεύρου[6]. Απόφραξη αυτής της αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ισχαιμία του κατώτερου νωτιαίου μυελού με συνεπακόλουθη νευρολογική σημειολογία.



Εικ.6: Επιμήκης αιμάτωση νωτιαίου μυελού.

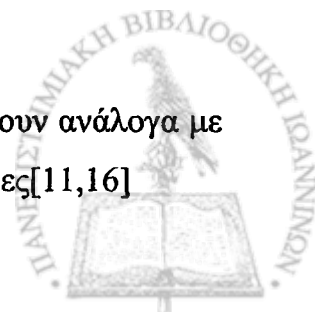
Στην οσφυϊκή μοίρα, υπάρχουν 5 τμηματικές αρτηρίες, μια για κάθε σπόνδυλο, που εκφύονται από την αορτή [16].

Όλες αυτές οι αρτηρίες σχηματίζουν μέσα στη χοριοειδή μήνιγγα το περιμυελικό δίκτυο από το οποίο εκπορεύονται αρτηρίδια για την αγγείωση του νωτιαίου μυελού. Το δίκτυο κατανομής της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας είναι υπεύθυνο για την αιμάτωση των πρόσθιων 2/3 του νωτιαίου μυελού, ενώ το οπίσθιο 1/3 αρδεύεται από τις οπίσθιες νωτιαίες αρτηρίες. Εικ. 5. Η περιοχή όπου αυτές οι δύο ζώνες αιμάτωσης συναντιούνται, είναι σχετικά λιγότερα καλά αιματούμενη (watershed region) [16].

Η περιοχή του νωτιαίου μυελού μεταξύ τέταρτου και ένατου θωρακικού σπονδύλου (Θ4-Θ9), αντιστοιχεί στην πιο στενή περιοχή του νωτιαίου σωλήνα και δέχεται την λιγότερη αιμάτωση συγκριτικά, για αυτό και καλείται *κριτική αγγειακή ζώνη του νωτιαίου μυελού*[13].

Φλεβική παροχέτευση

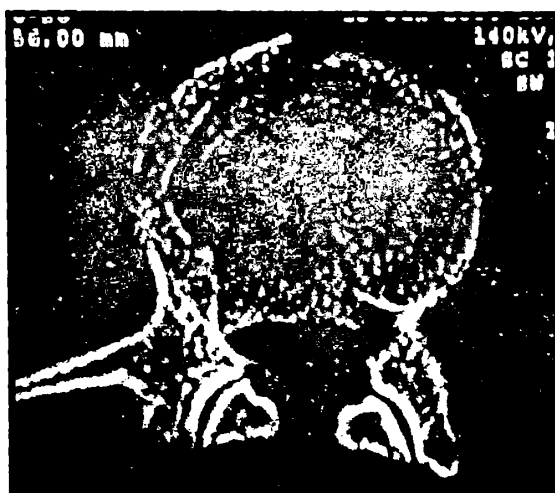
Οι φλέβες έχουν περίπου την ίδια κατανομή με τις αρτηρίες και εκβάλλουν ανάλογα με την περιοχή, στις σπονδυλικές μεσοπλευρίες, οσφυϊκές και πλάγιες ιερές φλέβες[11,16]



1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΚΩΣΗΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Τα αίτια που προκαλούν βλάβη στη δομή και τη λειτουργία του νωτιαίου μυελού είναι πολλά. Ανάμεσα σε αυτά, τα πιο συνήθη είναι το τραύμα, η λοίμωξη, η ισχαιμία, μεταβολικοί παράγοντες, χημικοί παράγοντες, όγκοι, ακτινοβολία και εκφυλιστικές νόσοι.

Τραύμα: Οι περισσότερες τραυματικές βλάβες του νωτιαίου μυελού είναι αποτέλεσμα συμπίεσης από ένα κάταγμα-εξάρθρωμα ή ένα εκρηκτικό σπονδυλικό κάταγμα.(16,17) Εικ.7. Άλλοι μηχανισμοί που ευθύνονται για βλάβη του νωτιαίου μυελού, είναι η οξεία διάτασή του, η απότομη επιτάχυνση-επιβράδυνση και η διατομή του. (18,19)



Εικ. 7: Εκρηκτικό σπονδυλικό κάταγμα με παρεκτοπισμένο οστικό τεμάχιο εντός του σπονδυλικού σωλήνα.

1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΚΩΣΕΩΝ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Θεωρία Πρωτογενούς-Δευτερογενούς Μηχανισμού Βλάβης

Ήδη το 1911, ο Allen πρότεινε τη θεωρία πρωτογενούς-δευτερογενούς μηχανισμού βλάβης στην αλληλουχία του παθοφυσιολογικού μηχανισμού. Σε πειράματα που έκανε σε σκύλους τραυματίζοντας το νωτιαίο μυελό, παρατήρησε ότι η μυελοτομή και η αφαίρεση της αιματομυελίας, οδηγούσε σε βελτίωση της νευρικής σημειολογίας. Υπέθεσε λοιπόν ότι υπήρχε κάποιος βιοχημικός παράγοντας στον αιμορραγικό νεκρωτικό ιστό, ο οποίος προκαλούσε περαιτέρω βλάβη στον νευρικό ιστό [21].

Πληθώρα πειραματικών δεδομένων δείχνουν ότι η αρχική κάκωση προκαλεί άμεση βλάβη στον νευρικό ιστό και στα αγγεία. Στη συνέχεια μέσω ποικίλων βιοχημικών παραγόντων και αλληλεπιδράσεων, η περιοχή της αρχικής βλάβης, έχει την τάση να επεκταθεί στο χώρο, ακτινωτά και επιμήκως του νωτιαίου μυελού.(22). Ο κυτταρικός θάνατος των νευρώνων που συμβαίνει άμεσα με την οξεία κάκωση του νωτιαίου μυελού (OKNM), οφείλεται σε νέκρωση αυτών, ενώ σε δευτερογενή στάδια προκαλείται από την ενεργοποίηση του μηχανισμού απόπτωσης και αφορά κυρίως τα ολιγονδενδρικά κύτταρα.(23)

Παθολογική Ανατομική

Αμέσως μετά από ένα τραυματικό γεγονός στο νωτιαίο μυελό, αρχίζει μια εξελισσόμενη διαδικασία ιστολογικών αλλαγών που περιλαμβάνει αιμορραγία, οίδημα, κυτταρική νέκρωση, διάσπαση των νευραξόνων, απομυελινοποίηση και τελικά σχηματισμό κύστεων [24,25]. Πέντε λεπτά μετά τη κάκωση παρατηρείται διόγκωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων [26]. 15-30 λεπτά αργότερα, ακολουθεί μικρή αιμορραγία γύρω από τον περιαγγειακό χώρο. Μία ώρα από την αρχική κάκωση, παρατηρούνται αλλαγές τύπου χρωμόλυσης στους πυρήνες των κύτταρων στα πρόσθια κέρατα [27]. Στις 4 ώρες σχηματίζεται κεντρική περιοχή αιμορραγικής νέκρωσης, που διατείνεται ατρακτόμορφα, ακτινωτά και επιμήκως [28,29]. Διάσπαση της λευκής ουσίας εμφανίζεται στο όριο μεταξύ λευκής-φαιάς ουσίας με σχηματισμό τοπικού οιδήματος [30]. Περιφερικά της κάκωσης οι τραυματισμένοι νευράξονες υφίστανται Βαλλεριανή εκφύλιση. Αξονοπλασματική στάση έχει σαν συνέπεια εξοίδηση των νευραξόνων και ακολουθεί βλάβη στο έλυτρο της μυελίνης [31]. Αρχικά όλη η περιοχή της κάκωσης διηθείται από πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα τα οποία σταδιακά αντικαθίστανται από μακροφάγα εντός ημερών [32,33]. εντός μίας εβδομάδας σχηματίζονται κύστεις στην περιοχή της κεντρικής νέκρωσης. Σε 4 εβδομάδες,

παρατηρούνται αλλαγές χρόνιου τύπου με κύστεις με αστροκυτταρική γλοΐωση και απομυελινοποίηση των εναπομεινάντων νευραξόνων [34]. Σταδιακά οι κύστεις αυτές μπορεί να ενωθούν και να σχηματίσουν σύριγγα (συριγγομυελία), ενώ ινώδης ιστός αναπτύσσεται στην εκφυλισμένη λευκή και φαιά ουσία [35].

Αγγειακές Διαταραχές

Οι αγγειακές διαταραχές αφορούν τόσο τη συστηματική κυκλοφορία όσο και τη τοπική μικρο-κυκλοφορία του νωτιαίου μυελού. Οι πρώιμες συστηματικές διαταραχές περιλαμβάνουν νευρογενές shock (υπόταση με βραδυκαρδία) και ελάττωση της καρδιακής παροχής. Οι αλλαγές αυτές φαίνεται ότι οφείλονται στη διακοπή της συμπαθητικής οδού, με αποτέλεσμα αυξημένη δράση του παρασυμπαθητικού στον καρδιακό μυ και τον τόνο των αγγείων. Η βαρύτητα του φαινομένου, έχει σχέση με το ύψος της βλάβης στο νωτιαίο μυελό.

Φυσιολογικά η πίεση αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού διατηρείται σταθερή μέσα σε ένα εύρος 50-130 mmHg, όπως και στον εγκέφαλο, μέσω μηχανισμών αυτορρύθμισης [36,37]. Στον τραυματισμένο μυελό αυτοί οι μηχανισμοί αυτορρύθμισης διαταράσσονται και χάνουν την αποτελεσματικότητά τους [38]. Άθροιση ουσιών όπως ντοπαμίνη νοραδρεναλίνη και σεροτονίνη, προκαλεί αγγειόσπασμο [39,40]. Έτσι η ροή στα τελικά τριχοειδή εξαρτάται από τη συστηματική πίεση. Οι νευρώνες της φαιάς ουσίας έχουν υψηλές μεταβολικές ανάγκες, καθιστώντας τους ιδιαίτερα ευαίσθητους στην ισχαιμία. Μετά την αρχική περίοδο ισχαιμίας μπορεί να ακολουθήσει αύξηση της αιματικής ροής η οποία αυξάνει σημαντικά την παραγωγή ελεύθερων ριζών που εμπλέκονται στους μηχανισμούς δευτερογενούς απώλειας νευραξόνων [41,42].

Ελεύθερες Ρίζες

Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια τα οποία φέρουν μη συζευγμένα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα. Οι πιο σημαντικές είναι οι ρίζες οξυγόνου και του υπεροξειδίου του αζώτου. Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια που αντιδρούν με λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA. Η αλληλεπίδραση τους με τα λιπαρά οξέα των κυτταρικών μεμβρανών είναι πολύ σημαντική στην παθοφυσιολογία των ΟΚΝΜ. [43,44,45] Η αναστολή αυτού του μηχανισμού φαίνεται ότι είναι η βασική φαρμακευτική δράση της μεθυλπρεδνιζολόνης, της trilazad mesylate και των GM1 γαγγλιοσιδών.

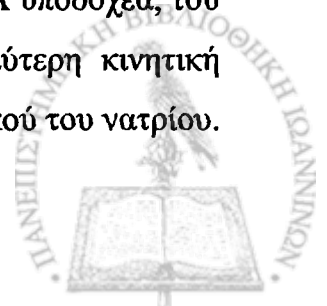


Τοξικότητα και Ηλεκτρολυτικές Διαταραχές

Άμεσα μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού, απελευθερώνεται γλουταμίνη και ασπαρτάμη, σαν συνέπεια ισχαιμίας και διαταραχής πόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτοί οι τοξικοί νευροδιαβιβαστές θεωρούνται πολύ σημαντικοί μεσολαβητές του κυτταρικού θανάτου των νευρώνων [46]. Σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι η συγκέντρωση της γλουταμίνης φτάνει σε τοξικά επίπεδα σε 15 λεπτά μετά την πρόκληση της βλάβης στο νωτιαίο μυελό [47]. Ενδομυελική έγχυση γλουταμίνης, προκαλεί απώλεια σημαντικού αριθμού νευρώνων γύρω από την περιοχή χορήγησης [48]. Η γλουταμίνη δρα μέσω υποδοχέων που περιλαμβάνουν τους N-methyl-D-aspartate (NMDA) και μη- NMDA υποδοχείς. Από τους μη- NMDA υποδοχείς οι πιο σημαντικός είναι ο alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazolepropionate (AMPA)/kainite υποδοχέας.

Οι υποδοχείς αυτοί ρυθμίζουν την διακίνηση ιόντων ασβεστίου και νατρίου δια της κυτταρικής μεμβράνης. Η ενεργοποίηση κυρίως των NMDA υποδοχέων μέσω της γλουταμίνης έχει σαν συνέπεια την είσοδο εντός του κυττάρου μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου, όπου φυσιολογικά βρίσκεται σε μικρές ποσότητες. Η αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου ενδοκυττάρια μπορεί να πυροδοτήσει διαδικασίες ενεργοποίησης λυτικών ενζύμων όπως καλπαΐνες, φωσφολιπάση A₂, λιποξυγενάσες και ελεύθερες ρίζες [49,50]. Οι καλπαΐνες είναι πρωτεάσες οι οποίες διασπούν δομικές πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος και μεσολαβούν στον κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης και νέκρωσης. [51]. Χορήγηση καλπεπτίνης (αναστολέας των καλπαϊνών), ή μεθυλπρεδνιζολόνης, φάνηκε ότι ελαττώνει την καταστροφή αυτών των δομικών πρωτεϊνών [52]. Διαταραχή της ομοιοστασίας του νατρίου, επίσης φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία των οξέων κακώσεων του νωτιαίου μυελού. Παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου νατρίου των νευραξόνων. Η είσοδος του νατρίου φαίνεται ότι γίνεται μέσω της ενεργοποίησης των NMDA υποδοχέων από την γλουταμίνη και των καναλιών δυναμικού μεταφοράς του νατρίου.

Ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων, τελικά προκαλεί καθυστερημένο κυτταρικό θάνατο νευρώνων και νευρογλοιακών κυττάρων μέσω απόπτωσης, από 24 ώρες ως 7 ημέρες αργότερα [53]. Χορήγηση του MK-801, ενός ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων, μετά από OKNM, βελτίωσε σημαντικά το κινητικό αποτέλεσμα, χωρίς να τροποποιήσει την αιματική παροχή της περιοχής της κάκωσης [54]. Ομοίως, η χορήγηση ενός μη- NMDA υποδοχέα, του NBQX, είχε σαν συνέπεια περιορισμό της έκτασης της βλάβης και καλύτερη κινητική λειτουργία [55]. Η tetrodotoxin είναι ένας αναστολέας των καναλιών δυναμικού του νατρίου.



Η τοπική χορήγηση αυτής της ουσίας, άμεσα μετά από πειραματική ΟΚΝΜ (5λεπτά) έδειξε ότι έχει προστατευτική δράση και βελτίωσε το κινητικό αποτέλεσμα [56-58].

Ενδορφίνες

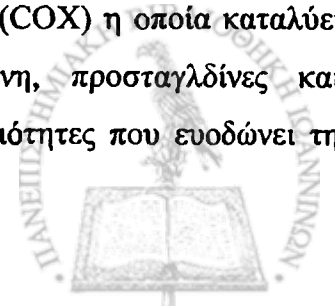
Σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης ενδογενών ενδορφινών στο πλάσμα έχει διαπιστωθεί μετά από ΟΚΝΜ [59]. Η ναλοξόνη και η TRH είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών και πειραματικά έχειδειχθεί ότι έχουν θετική επίδραση σε βλάβες νωτιαίου μυελού. Ωστόσο σε κλινικές μελέτες δεν φάνηκε να έχουν το ίδιο καλά αποτελέσματα [60,61].

Ενεργειακές Μεταβολές

Οι κακώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, αυξάνουν σημαντικά τις ενεργειακές ανάγκες των κυττάρων στην προσπάθεια τους να διατηρήσουν την ιοντική ομοιοστασία ασβεστίου, καλίου, νατρίου [62]. Οι αποθήκες των κυττάρων σε ATP γρήγορα εξαντλούνται και έτσι οι αντλίες ασβεστίου και καλίου- νατρίου, που χρησιμοποιούν ATP για ενεργητική μεταφορά των ιόντων, δεν μπορούν να μεταφέρουν στον εξωκυττάριο χώρο τα αθροιζόμενα ενδοκυττάρια ιόντα [63]. Στην προσπάθεια τους τα κύτταρα να παράξουν περισσότερη ενέργεια καταβολίζουν γλυκόζη που οδηγεί σε συγκέντρωση γαλακτικού οξέως και πρόκληση οξειδωσης [64,65].

Ανοσολογική και Φλεγμονώδης Αντίδραση

Η ανοσολογική αντίδραση σε επίπεδο νωτιαίου μυελού περιλαμβάνει ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος και ακολούθως των μικρογλοιακών κυττάρων της περιοχής. Η απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων προσελκύει T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα [66]. Η μετανάστευση των πολυμορφοπύρηνων στην περιοχή του τραυματισμένου μυελού φτάνει στο μέγιστο της εντός 24 ωρών [67]. Το μέγεθος του φαινομένου είναι ανάλογο του μεγέθους του τραύματος. Η έκφραση του παράγοντα TGF beta -1, επάγει την διήθηση της τραυματισμένης περιοχής με κύτταρα φλεγμονής και επιτείνει την συνολική φλεγμονώδη διαδικασία [68]. Τα ουδετερόφιλα και μακροφάγα κύτταρα, όταν ενεργοποιούνται παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, λυτικά ένζυμα και κυττοκίνες όπως ιντερλευκίνες και TNF-a [69]. Όλες αυτές οι ουσίες, επάγουν την έκφραση της κυκλοξυγενάσης (COX) η οποία καταλύει την μετατροπή του αραχιδονικού οξέως προς προστακυκλίνη, προσταγλδίνες και θρομβοξάνη. Η προστακυκλίνη (PGI2) έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες που ευοδώνει τη



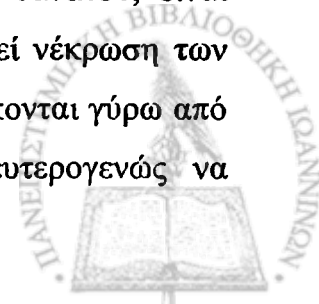
διαπερατότητα των αγγείων και το σχηματισμό οιδήματος. Η θρομβοξάνη έχει την ιδιότητα να επιταχύνει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων και να προκαλεί θρομβώσεις [50].

Ωστόσο, αντιφατικά δεδομένα προέρχονται από πειραματικές μελέτες σχετικά με τον επιβλαβή ή μη ρόλο της φλεγμονώδους διαδικασίας στην εξέλιξη της νευρικής βλάβης [70-73]. Η φλεγμονώδης διεργασία μάλλον έχει διττό ρόλο, τόσο νευροπροστατευτικό όσο και νευροτοξικό μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού [74]. Για παράδειγμα ο TNF- α έχει ευεργετική [72,73], αλλά και καταστρεπτική δράση [70,71] πιθανότατα εξαρτώμενη από τη φάση στην οποία ελευθερώνεται και στην κυτταρική ομάδα στην οποία δρα. Παρότι πολλές κυττοκίνες επιτείνουν την φλεγμονώδη αντίδραση, άλλες όπως η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [75]. Νεότερα δεδομένα επίσης δείχνουν ότι η προστακυκλίνη μπορεί να έχει τελικά προστατευτικό ρόλο, ελαττώνοντας τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων μέσω μείωσης του παραγομένου TNF [76]. Συνολικά φαίνεται ότι μάλλον τα αρχικά στάδια της φλεγμονής έχουν καταστροφική επίδραση, ενώ οι αψότερες φλεγμονώδεις αντιδράσεις έχουν προστατευτική δράση στο νωτιαίο μυελό [50].

Απόπτωση- Νέκρωση

Η νέκρωση και απόπτωση είναι δύο διαφορετικοί μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου. Στη νέκρωση, το κύτταρο υπό την επίδραση ενός ισχυρού γεγονότος που ξεπερνά την ομοιοστατική του ικανότητα, υφίσταται βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη και στα οργανίδια του. Το κύτταρο χάνει την ικανότητα παραγωγής ενέργειας, γίνεται οίδηματώδες και διασπάται. Η απελευθέρωση του περιεχομένου του κυττάρου ενεργοποιεί τοπικά, φλεγμονώδη αντίδραση μέσω πολυμορφοπύρηνων κυττάρων [77].

Αντίθετα, η απόπτωση είναι ο γενετικά προγραμματισμένος τρόπος κυτταρικού θανάτου και ενεργοποιείται από εξωγενή και ενδογενή ερεθίσματα. Αρχικά το κύτταρο συρρικνώνεται, ο πυρήνας συμπυκνώνεται και ακολούθως διαχωρίζεται στα αποπτωτικά σωματίδια, χωρίς όμως να απελευθερώνεται το κυτταρικό περιεχόμενο. Πρόκειται για μία διαδικασία που απαιτεί ενέργεια σε μορφή ATP ώστε να ενεργοποιηθούν ένζυμα, οι *κασπάσες*, τα οποία αποδομούν διαδοχικά δομικές και πυρηνικές πρωτεΐνες [78]. Τα αποπτωτικά σωματίδια φαγοκυτταρώνονται, χωρίς να εκλύουν σημαντική φλεγμονώδη αντίδραση [79]. Τόσο ο αποπτωτικός όσο και ο νεκρωτικός μηχανισμός θανάτου, είναι γνωστό ότι συμβαίνουν μετά από OKNM [80]. Η αρχική κάκωση προκαλεί νέκρωση των κυττάρων που δέχτηκαν την ενέργεια της κάκωσης, όμως κύτταρα που βρίσκονται γύρω από το επίκεντρο της κάκωσης, αλλά και αρκετά μακρύτερα, μπορεί δευτερογενώς να



ενεργοποιήσουν το μηχανισμό της απόπτωσης για εβδομάδες αργότερα. [8,82]. Τα ολιγονδεδριτικά κύτταρα φαίνεται ότι είναι πιο ευαίσθητα στον μηχανισμό της απόπτωσης [23].

1.5 ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Νευρολογική Εξέταση

Ένας τραυματίας ασθενής πρέπει αρχικά να αντιμετωπίζεται με βάση τους κανόνες ATLS (Advance Trauma Life Support) [83]. Αφού έχει επιτευχθεί αναζωογόνηση του ασθενούς, σταθεροποίηση των ζωτικών σημείων και ο ασθενής δεν έχει σημειολογία χαμηλής αιματικής παροχής, τότε γίνεται λεπτομερής νευρολογική εκτίμηση με σκοπό να αξιολογήσουμε την βαρύτητα και το επίπεδο της βλάβης στο νωτιαίο μυελό [83]. Ωστόσο, δεν μπορούμε πάντα να εκτιμήσουμε αντικειμενικά την αρχική βαρύτητα της βλάβης λόγω του νωτιαίου shock. Το νωτιαίο shock είναι η κατάσταση μεταβολικής διαταραχής των νευρώνων του νωτιαίου μυελού με επακόλουθο την πλήρη απώλεια των αντανακλαστικών τόξων, της αισθητικής και κινητικής λειτουργίας κάτωθεν του επιπέδου της βλάβης. Συνήθως η κατάσταση αυτή υποστρέφει σε διάστημα 24-72 ώρες [83]. Έτσι μία κάκωση που αρχικά μοιάζει να είναι πλήρης, μπορεί υπεύθυνα να αξιολογηθεί αφού έχει περάσει το χρονικό αυτό παράθυρο του νωτιαίου shock. Η λήξη του νωτιαίου shock σηματοδοτείται από την επιστροφή του βολβοσυραγγώδους αντανακλαστικού και του αντανακλαστικού του έξω σφικτήρα. Το βολβοσυραγγώδες αντανακλαστικό ολοκληρώνεται σε επίπεδο νωτιαίου μυελού μεταξύ I2-I4 νευροτόμιου. Έλξη του πέους ή της κλειτορίδας φυσιολογικά προκαλεί σύσπαση του έξω σφικτήρα. Επίσης ερεθισμός του δερματικού-βλεννογόνιου ορίου του σφικτήρα, προκαλεί σύσπαση του έξω σφικτήρα. Και τα δύο αυτά αντανακλαστικά χάνονται στο νωτιαίο shock, σε κάκωση μυελικού κώνου και σε πλήρη ιππουριδική συνδρομή και η επιστροφή τους σημαίνει τη λήξη του [84,85].

Κάθε βασικός –κλειδί μυς βαθμολογείται σε μία κλίμακα έξι βαθμών.

0	Καμία μυική σύσπαση
1	Ψηλαφητή ή ορατή σύσπαση
2	Ενεργητική κίνηση με εξάλειψη της βαρύτητας
3	Ενεργητική κίνηση ενάντια στη βαρύτητα
4	Ενεργητική κίνηση υπό μερική αντίσταση
5	Πλήρης ενεργητική κίνηση υπό αντίσταση



Το κινητικό επίπεδο της νευρολογικής βλάβης ορίζεται από το μυελοτόμιο που νευρώνει τον βασικό μύ για την επιτέλεση μιας κίνησης ο οποίος έχει μυική ισχύ 3-4, με προϋπόθεση ότι το επόμενο κεφαλικά επίπεδο έχει ισχύ 5 [84,85].

Στα αρχικά στάδια μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού, η βλάβη των κατερχόμενων πρώτων-κεντρικών κινητικών νευρώνων προκαλεί χαλαρή έκπτωση μυικής ισχύος με ελάττωση των μυοτατικών αντανακλαστικών, όπως και στην περίπτωση όπου έχουμε βλάβη ρίζας (περιφερικός-δεύτερος κινητικός νευρώνας). Στη συνέχεια όμως, η άρση των ανώτερων ανασταλτικών ώσεων προς τους α και γ- νευρώνες των προσθίων κεράτων, προκαλεί πυραμιδική υπερτονία, με αποτέλεσμα σπαστική πάρεση και επίταση των αντανακλαστικών. Η δευτερογενής ανάπτυξη σπαστικότητας μετά από αμιγείς κακώσεις νωτιαίου μυελού, είναι η βασική τους διαφορά από τις κακώσεις ριζών.

Η αισθητικότητα αξιολογείται με την εκτίμηση της λεπτής επιπολής αφής (light touch) και του επιπολής πόνου (pin prick-τσίμπημα καρφίτσας) και στα δύο ημιμόρια. Στο σύστημα αξιολόγησης-ταξινόμησης του νωτιαίου μυελού της ASIA (American spinal injury association), καμία αισθητική αντίληψη βαθμολογείται ως 0. Υπεραισθησία ή υποαισθητικότητα στο τσίμπημα βελόνας ως 1 και φυσιολογική αντίληψη 2. Το αισθητικό επίπεδο καθορίζεται από το κατώτερο δερμοτόμιο με φυσιολογική αφή και επιπολής πόνο [84,85].

Συστήματα ταξινόμησης

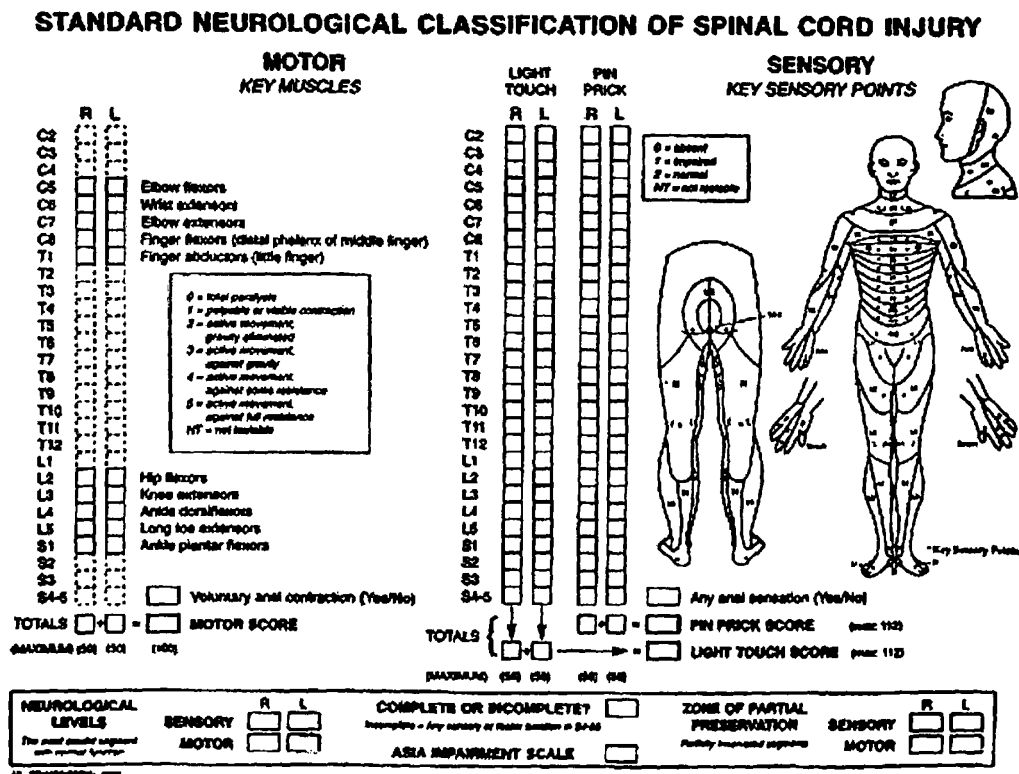
Η κινητική και αισθητική εκτίμηση γίνεται και στα δύο ημιμόρια. Αξιολογείται εάν η βλάβη είναι πλήρης ή ατελής και ταυτοποιείται το επίπεδο της λειτουργικής βλάβης. Το Θ1 επίπεδο είναι αυτό που ξεχωρίζει την τετραπληγία από την παραπληγία. Διάφορα συστήματα έχουν προταθεί για την ταξινόμηση της βαρύτητας της νευρικής επίπτωσης. Η ταξινόμηση κατά Frankel και η ASIA έχουν την μεγαλύτερη αναγνώριση και χρησιμότητα [86].

Η ταξινόμηση του ασθενούς στην κλίμακα ASIA έχει και προγνωστική σημασία για τη δυνατότητα νευρικής αποκατάστασης. Ένας ασθενής με αρχική αξιολόγηση ASIA A έχει μικρή πιθανότητα να βελτιωθεί σε ASIA B. Αντίθετα ένας ασθενής με κάκωση ASIA B, εάν διατηρεί ευαισθησία στο pin prick test, τότε έχει μεγάλη πιθανότητα να βελτιωθεί σε ASIA D. [87]. Εάν όμως δεν διατηρεί ευαισθησία pin prick, τότε έχει μικρότερη πιθανότητα να εξελιχθεί σε ASIA C ή D [88].



Ταξινόμηση ASIA/ Τροποποιημένη Frankel

- A:** Πλήρης. Καμία κινητική ή αισθητική λειτουργία δεν διασώζεται στα ιερά νευροτόμια I4-5
- B:** Ατελής. Διατήρηση αισθητικότητας αλλά όχι κινητικότητας κάτωθεν του επιπέδου της νευρολογικής βλάβης, που περιλαμβάνει τα νευροτόμια I4-5.
- C:** Ατελής. Διατήρηση κινητικής λειτουργίας κάτωθεν του επιπέδου της νευρολογικής βλάβης αλλά οι περισσότεροι από τους βασικούς μύες έχουν ισχύ <3. (μη χρήσιμη μυική λειτουργία). Διατήρηση αισθητικότητας.
- D:** Ατελής. Διατήρηση κινητικής λειτουργίας κάτωθεν του επιπέδου της νευρολογικής βλάβης και τουλάχιστον οι μισοί από τους βασικούς μύες έχουν ισχύ ≥3. (χρήσιμη μυική λειτουργία). Διατήρηση αισθητικότητας.
- E:** Φυσιολογική. Η κινητική και αισθητική λειτουργία είναι φυσιολογική.



Πιν. 1. Πίνακας αναλυτικής βαθμολόγησης αισθητική και κινητική λειτουργίας σε κακώσεις νωτιαίου μυελού από την American spinal injury association.



Κλινικές Εκδηλώσεις Κάκωσης Νωτιαίου Μυελού

Οι κακώσεις στη σπονδυλική στήλη μπορεί να έχουν σαν συνέπεια τραυματισμό των υποκείμενων νευρικών δομών, του νωτιαίου μυελού ή/και των εξερχομένων ριζών. Η βαρύτητα της κάκωσης και το κλινικό εύρος της νευρικής βλάβης είναι μεγάλο. Εμφανίζεται με μια μεμονωμένη παροδική κάκωση ρίζας ή μια απλή "διάσειση" του μυελού με παροδική νευρολογική σημειολογία έως την πλήρη την πλήρη διατομή του με μόνιμη πλήρη παράλυση.

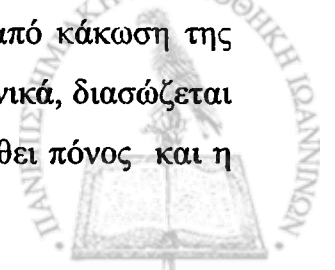
Νευρολογικά σύνδρομα

Ο συνήθης μηχανισμός της αρχικής τραυματικής κάκωσης του νωτιαίου μυελού είναι η συμπίεση. Οι ατελής κακώσεις του νωτιαίου μυελού εμφανίζονται συνήθως με τη μορφή ενός από τα 4 σύνδρομα [84]:

1. Σύνδρομο κεντρικής μυελικής βλάβης.
2. Σύνδρομο πρόσθιας μυελικής βλάβης.
3. Σύνδρομο οπίσθιας μυελικής βλάβης.
4. Σύνδρομο ημιδιατομής μυελού (Brown- Séquard Syndrome)

Το *σύνδρομο κεντρικού μυελού* προκαλείται από βλάβη στο κεντρικό τμήμα του νωτιαίου μυελού [84]. Ο συνήθης μηχανισμός πρόκλησης είναι υπερέκταση του αυχένα με προϋπάρχουσα αυχενική στένωση και οστεοαρθριτικές αλλοιώσεις. Χαρακτηριστικά ο ασθενής έχει αισθητικές και κινητικές διαταραχές οι οποίες είναι μεγαλύτερης βαρύτητας στα άνω άκρα σε σχέση με τα κάτω. Ο λόγος είναι τοπογραφικός και οφείλεται στην κεντρική διάταξη των νευραξόνων για τα άνω άκρα, ενώ για τα κάτω άκρα είναι τοποθετημένοι πιο περιφερικά, με αποτέλεσμα να βρίσκονται στη περιφέρεια της βλάβης. Κλινικά υπάρχει ελάττωση ή κατάργηση του θερμού-ψυχρού, ελαφρά ελάττωση ή διατήρηση της αφής και μείωση μυικής ισχύος (πάρεση). Η εν τω βάθει αισθητικότητα και λεπτή διακριτική αφή διατηρούνται (οπίσθιες δέσμες). Τα ιερά νεύρα κατά κανόνα διασώζονται και η πιθανότητα για βάδιση και έλεγχο των σφικτήρων είναι πολύ μεγάλη. Αντιστοίχως και η αποκατάσταση της νευρικής βλάβης αρχίζει από τα κάτω άκρα και επεκτείνεται στα άνω.

Το *σύνδρομο πρόσθιου μυελού* προκαλείται από βλάβη στα πρόσθια 2/3 του νωτιαίου μυελού [84]. Αυτή η περιοχή αιματώνεται από την πρόσθια νωτιαία αρτηρία. Συνήθως το σύνδρομο πρόσθιου μυελού οφείλεται σε έμφρακτο του νωτιαίου μυελού από κάκωση της πρόσθιας αρτηρίας από οστικό τεμάχιο ή κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου. Κλινικά, διασώζεται η λειτουργία των οπισθίων δεσμών, δηλαδή η ιδιοδεκτικότητα, ο εν τω βάθει πόνος και η



αφή. Οι φλοιονωτιαίες και νωτιαιοθαλαμικές οδοί παραβλάπτονται με αποτέλεσμα κινητική βλάβη και απώλεια της αντίληψης του πόνου και της θερμοκρασίας. [84,90]

Το σύνδρομο οπίσθιου μυελού, είναι αρκετά σπάνιο και αφορά τη κυρίως την λειτουργία των οπισθίων δεσμών. Κλινικά εκδηλώνεται με απώλεια της ιδιοδεκτικότητας, της δόνησης, της εν τω βάθι πίεσης και πόνου και ελάττωση της αφής και της διάκρισης δύο σημείων. Οι πλάγιες δέσμες, φλοιονωτιαία και πλάγια νωτιαίοθαλαμική, συμμετέχουν σε άλλοτε άλλο βαθμό, εκδηλώνοντας σημειολογία απώλειας και της δικής τους λειτουργίας.

Το σύνδρομο ημιδιατομής μυελού (*Brown- Séquard Syndrome*), είναι αποτέλεσμα ημιδιατομής του νωτιαίου μυελού [84,89]. Εκτός από ένα παρεκτοπισμένο σπονδυλικό κάταγμα, πυροβολισμός ή τραύμα από μαχαίρι μπορεί να είναι η αιτία αυτού του τύπου βλάβης. Η κλινική εικόνα είναι αυτή της ομόπλευρης με τη βλάβη απώλεια λειτουργίας της οπίσθιας δέσμης, της κατερχόμενης φλοιονωτιαίας πυραμιδικής (κινητικής) οδού και των ετερόπλευρων ανερχόμενων αισθητικών νωτιαίο- θαλαμικών οδών. Δηλαδή υπάρχει απώλεια ομόπλευρα ιδιοδεκτικότητας, δόνησης, αφής, μυικής ισχύος και ετερόπλευρα απώλεια του πόνου και θερμοκρασίας, 2 επίπεδα χαμηλότερα, αφού οι νωτιαίο- θαλαμικές οδοί χιάζονται στο νωτιαίο μυελό, 2-3 επίπεδα αφότου εισέλθουν σε αυτόν με τις οπίσθιες ρίζες.

Πιο σπάνια εμφανίζεται το σύνδρομο μυελικού κώνου, επίκωνου και ιππουρίδας [84,89].

Το σύνδρομο μυελικού κώνου, προκαλείται από κάκωση του κάτω πέρατος του νωτιαίου μυελού [84,89]. Αφορά τα κατώτερα ιερά μυελοτόμια I2-I5. Συχνά είναι το αποτέλεσμα σπονδυλικό κατάγματος στο θ12-Ο1 επίπεδο. Σε μεμονωμένη κάκωση μυελικού κώνου, υπάρχουν μόνο διαταραχές αισθητικότητας γύρω από το περίνεο, διαταραχές σεξουαλικότητας και ατονικές ορθοκυστικές διαταραχές (χαλαρή κύστη με κατακράτηση ούρων και ακράτεια από υπερπλήρωση). Συνηθέστερα, μαζί με την κάκωση του κώνου, τραυματίζονται και γειτονικές οσφυϊκές και ιερές ρίζες, με αποτέλεσμα μικτή εικόνα κάκωσης κεντρικού και περιφερικού κινητικού νευρώνα.

Το σύνδρομο μυελικού επίκωνου, οφείλεται σε κάκωση στο επίπεδο Ο4-I2 μυελοτόμιο [84,89]. Εμφανίζεται με ορθοκυστικές διαταραχές σπαστικού τύπου και σημειολογία βλάβης κεντρικού νευρώνα ανάλογα με το επίπεδο κάκωσης.

Το σύνδρομο ιππουρίδας προκαλείται από κάκωση κάτω από το επίπεδο Ο1-Ο2. Σε αυτό το επίπεδο δεν υπάρχει νωτιαίος μυελός αλλά ρίζες [84]. Οπότε η κλινική εικόνα είναι εκδήλωση βλάβης περιφερικού κινητικού νευρώνα και περιλαμβάνει ορθοκυστικές



διαταραχές και χαλαρή παράλυση από τις εμπλεκόμενες ρίζες. Οι ρίζες όμως έχουν μεγαλύτερο δυναμικό βελτίωσης σε σχέση με το νωτιαίο μυελό.

1.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Είναι σημαντικό να αντιληφθούμε ότι τα περισσότερα δεδομένα για την παθοφυσιολογία της ΟΚΝΜ, προέρχεται από πειραματικά μοντέλα σε πειραματόζωα. Είναι γνώστη εξάλλου η αυξημένη νευρο-αναγεννητική ικανότητα των τρωκτικών (rodent models), στα οποία πραγματοποιούνται κυρίως αυτά τα πειράματα. Το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι, δεν έχουν στον άνθρωπο τα ίδια καλά αποτελέσματα.

Νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και σε ασθενείς με πλήρη αισθητικο-κινητική βλάβη, δεν υπήρξε πλήρης ανατομική διατομή του νωτιαίου μυελού [91,92]. Ουσιαστικά, δεν γνωρίζουμε τι ποσοστό του νωτιαίου μυελού πρέπει να διασώζεται σε ανθρώπους ώστε να επιτυγχάνεται χρήσιμη νευρική λειτουργία. Ωστόσο υπάρχουν αναφορές σε παρετικούς ασθενείς, στους οποίους μικρή κινητικότητα έχει παρατηρηθεί, όπου περίπου το 7% του φυσιολογικού αριθμού των νευραξόνων είχε διασωθεί, κάτωθεν του ανατομικού επιπέδου της βλάβης [92,93].

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι διατηρείται σημαντική νευρική λειτουργία ακόμα και όταν διασώζεται 1,4-12% του συνολικού αριθμού νευραξόνων στο επίπεδο της κάκωσης του νωτιαίου μυελού [22]. Με βάση αυτά τα δεδομένα, αναδύκνείται ιδιαίτερα σημαντικό να διασωθεί ακόμα και μικρό ποσοστό νευρικών κυττάρων για την επίτευξη χρήσιμης λειτουργικότητας. Διάφορες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για το σκοπό αυτό, τόσο χειρουργικές όσο και φαρμακευτικές.



1.7 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Πολλές μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η βαρύτητα της κάκωσης του νωτιαίου μυελού, σχετίζεται με τη δύναμη συμπίεσης που εξασκείται, τη διάρκεια, την παρεκτόπιση και την ενέργεια της κάκωσης [94-96].

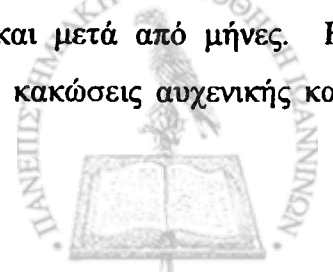
Επίσης, πληθώρα πειραματικών εργασιών δεικνύουν την αποτελεσματικότητα της αποσυμπίεσης του νωτιαίου σωλήνα στην ευόδωση της νευρολογικής αποκατάστασης [97-100].

Ο Tarlov, προκάλεσε OKNM χρησιμοποιώντας μπαλόνια διαφόρων μεγεθών, που τοποθετούσε στον επισκληρίδιο χώρο. Πίεση με μπαλόνια μεσαίου μεγέθους επί μια ώρα προκαλούσε αναστρέψιμη νευρολογική βλάβη. Αντίθετα, πίεση με μπαλόνια μεγαλύτερου μεγέθους, προκαλούσε βλάβη η οποία βελτιωνόταν μόνο μετά από την αποσυμπίεση του νωτιαίου μυελού. [100,101]. Οι Dimar et al, χρησιμοποίησαν το New York University weight drop μοντέλο για να παράγει ελεγχόμενη κάκωση νωτιαίου μυελού σε ποντίκια και εν συνεχεία τοποθετούσε επισκληρίδια ένα μπαλόνι (spacer) δίπλα στην τραυματισμένη περιοχή για να ασκεί συνεχή πίεση [102]. Στις 0,2,6,24,72 ώρες αποσυμπίεζε την περιοχή και κατέγραψε την κινητική και την ηλεκτροφυσιολογική αποκατάσταση και τον όγκο της βλάβης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η αποκατάσταση ήταν αντιστρόφως ανάλογη του χρόνου αποσυμπίεσης.

Παρά το γεγονός ότι η πρώιμη αποσυμπίεση είναι χρήσιμη σε πειραματόζωα, το αντίστοιχο θεραπευτικό παράθυρο σε ανθρώπους δεν έχει καθοριστεί.

Το 1975, ο Heiden, περιέγραψε τα αποτελέσματα της πρώιμης χειρουργικής θεραπείας κακώσεων αυχενικής μοίρας και σύνεστησε να αποφεύγεται πριν τις 7 ημέρες, καθώς αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα [103]. Το 1987, οι Marsal et al, παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης με 283 ασθενείς με OKNM [104]. Επιδείνωση της νευρολογικής λειτουργίας παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς που χειρουργήθηκαν στην αυχενική μοίρα εντός 5 ημερών. Αντίθετα κανείς ασθενείς που χειρουργήθηκε μετά την πέμπτη ημέρα, δεν επιδεινώθηκε νευρολογικά. Έτσι οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση σε κακώσεις αυχενικής μοίρας πρέπει να αποφεύγεται, εκτός της περίπτωσης όπου παρατηρείται επιδείνωση της νευρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ατελή βλάβη [104].

Είναι αρκετά ενδιαφέρον το γεγονός ότι αρκετοί συγγραφείς έχουν δείξει νευρολογική βελτίωση μετά από αποσυμπίεση του νωτιαίου μυελού ακόμα και μετά από μήνες. Η νευρολογική βελτίωση μετά από καθυστερημένη αποσυμπίεση σε κακώσεις αυχενικής και



θωρακικής μοίρας, δείχνουν ότι η πίεση επί του μυελού παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αποκατάστασης [105-109].

Οι Burke and Berryman το 1971, παρουσίασαν μια σειρά 76 ασθενών με ετερόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο εξάρθρημα αυχενικής μοίρας, που αντιμετωπιστήκαν με κλειστή ανάταξη υπό γενική αναισθησία. Η πρώιμη ανάταξη φάνηκε ότι ευνοεί τη νευρική αποκατάσταση σε ασθενείς με ατελή βλάβη [110].

Ωστόσο μια πολυκεντρική μελέτη με 585 ασθενείς με κλειδωμένο εξάρθρημα-υπεξάρθρημα αυχένα όπου πραγματοποιήθηκε κλειστή ανάταξη, έδειξε σε ποσοστό 8.1% επιδείνωση της νευρικής λειτουργίας [111].

Η κλειστή ανάταξη είναι ένας άμεσος τρόπος αποσυμπίεσης του νωτιαίου μυελού. Όμως υπάρχει η πιθανότητα μετατόπισης οστικού τεμαχίου ή δισκικού υλικού κατά την διάρκεια την ανάταξης που να πιέσει περισσότερο το μυελό και να επιδεινώσει την νευρολογική εικόνα [112,113].

Το 2006 οι Darsaut et al έδειξαν με χρήση MRI σε κατάγματα αυχενικής μοίρας, ότι το 88.2% των ασθενών είχαν βλάβη δίσκου και 23.5 % είχε κήλη δίσκου. Η κλειστή ανάταξη οδήγησε και στους 17 ασθενείς σε ανάταξη της δισκοκήλης [114].

Ο Aebi et al, το 1986 παρουσίασε μια σειρά από 100 ασθενείς, όπου προσπαθούσε να εντοπίσει συσχέτιση μεταξύ κλειστής ή ανοικτής ανάταξης κατάγματος σπονδυλικής στήλης και νευρολογικής αποκατάστασης [115]. Μόνο 31 ασθενείς βελτιώθηκαν στον ένα χρόνο παρακολούθησης και από αυτούς το 75% είχε είτε κλειστή είτε χειρουργική ανάταξη του κατάγματος πριν τις 6 ώρες.

Οι Levi et al το 1991, παρουσίασαν 103 ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού όπου συνέκριναν τα αποτελέσματα πρώιμης (<24 ώρες) και καθυστερημένης πρόσθιας αποσυμπίεσης [116]. Παρότι δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κινητική εξέλιξη ανάμεσα στις δύο ομάδες σε ασθενείς με πλήρη νευρολογική βλάβη, η ομάδα που χειρουργήθηκε πρώιμα κινητοποιήθηκε πιο γρήγορα και είχε μικρότερο χρόνο νοσηλείας.

Οι Krengel et al, το 1994, παρακολούθησαν 38 ασθενείς με οξεία κάκωση αυχενικής μοίρας [117]. Οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν και σταθεροποιήθηκαν πριν τις 72 ώρες είχαν καλύτερη βελτίωση στη ταξινόμηση Frankel και μικρότερο χρόνο νοσηλείας.

Οι Schlegel et al το 1996, μελέτησαν 138 ασθενείς με κάκωση αυχενικής μοίρας [118]. Οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν πριν τις 72 ώρες, παρουσίασαν λιγότερες επιπλοκές και νοσηρότητα, αλλά δεν υπήρξε διαφορά ως προς την νευρολογική εξέλιξη.



Οι Campagnolo et al το 1997, παρουσίασαν τα αποτελέσματα από 38 κακώσεις αυχενικής μοίρας [119]. Οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν πρώιμα, νοσηλεύτηκαν μικρότερο χρονικό διάστημα χωρίς να παρουσιάσουν αυξημένες επιπλοκές.

Οι Waters et al, σε προοπτική μελέτη 2204 ασθενών έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στις επιπλοκές μεταξύ συντηρητικής και χειρουργικής θεραπείας [120-121].

Το όφελος από την πρώιμη ανάταξη ενός κατάγματος εξαρθρήματος της σπονδυλικής στήλης, είτε κλειστά είτε ανοικτά είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί. Ωστόσο, φαίνεται ότι τόσο η πρώιμη όσο και η καθυστερημένη χειρουργική αποσυμπίεση του νωτιαίου μυελού είναι ασφαλής και έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα. Επείγουσα χειρουργική αποσυμπίεση συνιστάται σε 1) αμφοτερόπλευρο εξάρθρημα οπίσθιων αρθρικών αποφύσεων και σε 2) ατελή νευρολογική βλάβη με εξελισσόμενη σημειολογία [122,123].



1.8 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Υπάρχουν τρία στάδια όπου μπορούμε να παρέμβουμε φαρμακευτικά. Στο οξύ στάδιο η φαρμακευτική θεραπεία στοχεύει στη μείωση της ανοσολογικής- φλεγμονώδους αντίδρασης, της τοξικότητας και της οξειδωσης των λιπιδίων. Στο υποξύ στάδιο, νευροτροφικοί και νευρο-αναγεννητικοί παράγοντες, αποσκοπούν στην αποκατάσταση των τραυματισμένων ιστών [124,125]. Σε χρόνιο στάδιο οι θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν νευροτροφικούς παράγοντες σε συνδυασμό με μεταμόσχευση πολυδύναμων κυττάρων [126-131].

Κορτικοστεροειδή

Η χρήση των κορτικοστεροειδών στις οξείες κακώσεις του νωτιαίου μυελού, ξεκίνησε πριν από 30 χρόνια στηριζόμενη στην γνωστή αντιφλεγμονώδη δράση τους [132,133]. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν εκτεταμένα μελετηθεί σε πειραματικό επίπεδο. Ο μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει ελάττωση της παραγωγής κυτταροκινών, ελάττωση του TNF- α , βελτίωση της αγγειακής παροχής και αναστολή της εισόδου του ασβεστίου εντός των κυττάρων [134,135]. Η αναστολή της οξειδωσης των λιπιδίων και η σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης, θεωρείται το πιο σημαντικό τμήμα του μηχανισμού της νευροπροστατευτικής δράσης των γλυκοκορτικοειδών.

Πλέον είναι ευρέως διαδεδομένη η χρήση της μεθυλπρεδνιζολόνης στις οξείες κακώσεις του νωτιαίου μυελού, μετά τα αποτελέσματα των National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) I,II και III. [60, 136-139] Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης εντός 8 ωρών από την αρχική κάκωση, έχει σαν αποτέλεσμα καλύτερη αισθητική και κινητική αποκατάσταση σε ατελείς και πλήρεις κακώσεις του νωτιαίου μυελού, στους 1.5, 6 και 12 μήνες μετά. Η συνιστάμενη δοσολογία είναι 30mg/kgr βάρους σώματος εφάπαξ, που ακολουθείται από 5.4 mg/kg/h για τις επόμενες 23 ώρες, όταν η έναρξη χορήγησης είναι εντός των τριών πρώτων ωρών. Σε περίπτωση που χορηγείται μεταξύ 3 με 8 ώρες από την αρχική κάκωση, τότε πρέπει να παρατείνεται για 47 ώρες, ενώ μετά τις 8 ώρες δεν συνιστάται η έναρξη χορήγησής της .

Ωστόσο οι μελέτες αυτές δεν περιλάμβαναν παιδιατρικούς ασθενείς, ανοικτές κακώσεις και κακώσεις ιππουρίδας. Επίσης η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μεγάλες δόσεις, σχετίζεται με σημαντικές επιπλοκές όπως, λοίμωξη χειρουργικού τραύματος, πνευμονία, σήψη, πνευμονική εμβολή, ειδικά μετά από 48ωρη χορήγηση. Πέραν των σημαντικών αυτών επιπλοκών, αρκετοί συγγραφείς αμφισβητούν την πραγματική προσφορά των

γλυκοκορτικοειδών σε κλινικό επίπεδο και την μεθοδολογία και τα συμπεράσματα των NASCIS μελετών [140-142].

Λαζαροειδή

Τα λαζαροειδή (21- aminosteroids) είναι συνθετικά ανάλογα γλυκοκορτικοειδών, που εμποδίζουν την οξείδωση των λιπιδίων, χωρίς να ενεργοποιούν τους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών. Θεωρητικά, τα λαζαροειδή διατηρούν τις ευεργετικές ιδιότητες των κορτικοειδών στο δευτερογενή παθοφυσιολογικό μηχανισμό των ΟΚΝΜ χωρίς να εκδηλώνουν τις ανεπιθύμητες δράσεις τους. Η Τριλαζίδη (Trilazad Mesylate, TM) ανήκει στα λαζαροειδή και δρα κυρίως μέσω τριών μηχανισμών: 1. Αντιοξειδωτική δράση 2. Διατήρηση της ενδογενούς βιταμίνης E 3. Σταθεροποίηση κυτταρικών μεμβρανών μέσω αναστολής της εξαρτώμενης από το σίδηρο, οξείδωσης των λιπιδίων [143].

Η δράση της τριλαζίδης σε κλινικό επίπεδο ελέγχθηκε στη μελέτη NASCIS III, όπου φάνηκε ότι είχε παρόμοια αποτελέσματα με την 24ωρη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης [139]

Γαγγλιοσίδες

Οι γαγγλιοσίδες είναι σιαλικά οξέα που περιέχουν γλυκοσφιγγολιπίδια. Η μελέτη Maryland το 1991, διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της γαγγλιοσίδης GM-1 σε ασθενείς με κάκωση της αυχενικής ή θωρακικής μοίρας του νωτιαίου μυελού [144]. Το πρωτόκολλο χορήγησης περιλάμβανε 18-32 δόσεις των 100mg GM-1 με έναρξη εντός των πρώτων 72 ωρών από την κάκωση. Φάνηκε ότι η χορήγηση GM-1 εντός των πρώτων 48 ωρών οδηγούσε σε βελτίωση της κινητικότητας των κάτω άκρων σε σύγκριση με την ομάδα placebo.

Το 2001 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης Sygen, η οποία περιλάμβανε τρεις ομάδες ασθενών στις οποίες χορηγήθηκαν μεθυλπρεδνιζολόνη όπως στη μελέτη NASCIS II, χαμηλή (100mg/day, 56 δόσεις) και υψηλή δόση (200mg day, 56 δόσεις) GM-1, σε κάθε μία από αυτές [145]. Παρότι στις 23 εβδομάδες τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά, οι ασθενείς που έλαβαν χαμηλή ή υψηλή δόση είχαν πιο γρήγορη βελτίωση τους πρώτους 3 μήνες και παρουσίασαν τάση για καλύτερο έλεγχο της λειτουργίας του εντέρου και της ουροδόχου κύστης. Επίσης η μελέτη αυτή δεν επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της μελέτης NASCIS II για την μεθυλπρεδνιζολόνη.



Αναστολείς Οπιοειδών

Μετά από OKNM παρατηρείται αύξηση της παραγωγής ενδογενών οπιοειδών, των ενδορφινών, όπως η Δινورφίνη-Α. Οι ενδορφίνες είναι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές του πόνου, αλλά υψηλές συγκεντρώσεις δινорφινών, μπορεί να προκαλέσουν υπεραλγησία, αλλοδυνία και να συμμετέχουν στην νευρική εκφύλιση. Επίσης, ενεργοποίηση των κ-υποδοχέων των οπιοειδών, σχετίζεται με ελαττωμένη αιματική ροή στο νωτιαίο μυελό [146]. Η ναλοξόνη είναι ένας μη ειδικός αναστολέας των υποδοχέων οπιοειδών. Παρότι η χρήση της σε πειραματικά μοντέλα, έδειξε ότι ελαττώνει το οίδημα και την αλλοδυνία, η μελέτη NASCIS II δεν έδειξε ότι παρέχει θεραπευτικό αποτέλεσμα [147]. Ωστόσο, περαιτέρω ανάλυση της δράσης της ναλοξόνης σε ασθενείς με ατελή κάκωση νωτιαίου μυελού, έδειξε ότι χορήγησής της πριν τις 8 ώρες, οδηγούσε σε σημαντική νευρολογική βελτίωση κάτω από το επίπεδο της βλάβης [136].

Ανταγωνιστές Υποδοχέων Γλουταμίνης

Η γλουταμίνη είναι ένας σημαντικός νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται σε πληθώρα φυσιολογικών μηχανισμών. Οι ανταγωνιστές των γλουταμικών υποδοχέων διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όταν χορηγούνται συστηματικά. Ωστόσο η μη ειδική αναστολή των υποδοχέων εμπλέκεται με ανεπιθύμητες δράσεις, όπως η παρουσίαση ψυχωμμητικών φαινομένων. Τέτοιες ουσίες είναι η Γκασικλιδίνη (Gacyclidine) και Μεμαντίνη (Memantine) [148,149].

Η Γκασικλιδίνη (gacyclidine) είναι ένας ανταγωνιστής NMDA υποδοχέων, η χρήση της οποίας σε ποντίκια έδειξε νευροπροστατευτικές ιδιότητες βελτιώνοντας τη λειτουργία αλλά και την ιστολογία του τραυματισμένου μυελού, χωρίς δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. [148]

Οι Tadie et al το 1999, παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας διπλής τυφλής μελέτης όπου συμμετείχαν 200 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε 0.005, 0.01 ή 0.2 mg/kgi iv γκασικλιδίνη εντός 2 ωρών από την OKNM και μια δεύτερη δόση 4 ώρες αργότερα. Ένα μήνα μετά, οι ασθενείς που έλαβαν γκασικλιδίνη είχαν καλύτερη ASIA ταξινόμηση, αλλά στους 12 μήνες δεν υπήρχε διαφορά [150].

Εκλυτική Ορμόνη Θυρεοειδοτροπίνης-TRH

Η Εκλυτική Ορμόνη Θυρεοειδοτροπίνης-TRH είναι ένα τριπεπτίδιο (Glu-His-Pro), που έχει σαφή δράση στην υπόφυση, αλλά και πλήθος άλλες βιοχημικές επιδράσεις. Για



παράδειγμα η TRH όπως και τα TRH ανάλογα, ανταγωνίζονται τη δράση των ενδογενών οπιοειδών, του ενεργοποιητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων, των λευκοτριενίων, ουσίες οι οποίες εμπλέκονται στο δευτερογενή καταρράκτη της παθοφυσιολογίας της ΟΚΝΜ [151].

Οι Hasimoto και Fucuda το 1991, σε πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι χορήγηση TRH/day s.c για 7 ημέρες, αρχίζοντας από 1 έως 7 ημέρες από τη κάκωση του νωτιαίου μυελού, οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη βελτίωση της νευρικής λειτουργίας [152].

Οι Pitts et al, παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας μικρής διπλής τυφλής κλινικής σειράς 20 ασθενών με ΟΚΝΜ. Στους ασθενείς χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 0.2 mg/kgf TRH και ακολούθως 0.2 mg/kgf/h επί 6 ώρες ή αντίστοιχη ποσότητα φυσιολογικού ορού. Στους 4 μήνες οι ασθενείς με ατελή νευρολογική βλάβη που έλαβαν TRH, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση, ωστόσο το δείγμα χαρακτηρίστηκε μικρό για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Τα αποτελέσματα σε ασθενείς με πλήρη κάκωση, ήταν αρνητικά [153].

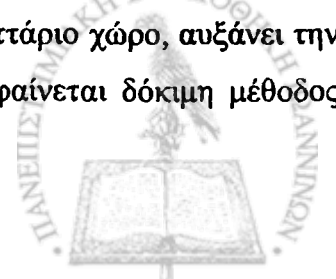
Αναστολείς Διαύλων Ασβεστίου

Στην παθοφυσιολογία των ΟΚΝΜ, η αθρόα είσοδος ασβεστίου εντός των νευρικών κυττάρων, θεωρείται σημαντικός παράγοντας της ενδοκυττάριας καταστροφής και του αγγειόσπασμου σε επίπεδο νωτιαίου μυελού [154]. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, καρδιακής αρρυθμίας, ισχαιμικού εγκεφαλικού και αγγειόσπασμου. Η νιμοδιπίνη είναι από τους πιο μελετημένους αναστολείς ασβεστίου στον αγγειόσπασμο. Σε πειραματικό μοντέλο ΟΚΝΜ σε ποντίκια, οι Fehlings et al το 1989, χορήγησαν σε δύο ομάδες, νιμοδιπίνη και νιμοδιπίνη σε συνδυασμό με δεξτράνη [155]. Η χορήγηση μόνο νιμοδιπίνης προκαλεί αγγειοδιαστολή και συστηματική υπόταση. Αντίθετα η συγχορήγηση με δεξτράνη αυξάνει την αιματική παροχή στη περιοχή της βλάβης με αποτέλεσμα καλύτερη λειτουργία των κινητικών και σωματοαισθητικών οδών.

Το 1996, 100 ασθενείς συμμετείχαν σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη για την αποτελεσματικότητα της νιμοδιπίνης και της μεθυλπρεδνιζολόνης σε σχέση με μια ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς που έλαβαν νιμοδιπίνη δεν παρουσίασαν βελτιωμένη νευρική λειτουργία ένα χρόνο αργότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [156].

Αναστολείς Διαύλων Νατρίου- Ριζουλόλη

Μετά από ΟΚΝΜ παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου νατρίου. Το κύτταρο στην προσπάθεια του να μεταφέρει νάτριο στον εξωκυττάριο χώρο, αυξάνει την είσοδο ασβεστίου. Έτσι λοιπόν, η χρήση αναστολέων νατρίου φαίνεται δόκιμη μέθοδος



φαρμακευτικής αντιμετώπισης OKNM. Η τοπική χορήγηση Tetodroxin (TTX) σε τραυματισμένο νωτιαίο μυελό ποντικών, είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της απώλειας νευραξόνων [157]. Η Ριζουλόλη (Riluzole), είναι ένας άλλος αναστολέας νατρίου με νευροπροστατευτική δράση σε OKNM σε ποντίκια πιθανότατα ελαττώνοντας τα επίπεδα ενδοκυττάριου νατρίου- ασβεστίου [158]. Η ριζουλόλη δεν εμφανίζει τις εν δυνάμει νευροτοξικές και καρδιοτοξικές επιπλοκές της TTX [159]. Η συστηματική της χορήγηση είναι εγκεκριμένη από το FDA για τη θεραπεία της Πλάγιας Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης (ALS). Η χρήση της ριζουλόλης σε OKNM φαίνεται αρκετά υποσχόμενη και χρειάζονται κλινικές μελέτες για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της.

Ανταγωνιστές Καλπαϊνών

Οι *Καλπαΐνες* είναι πρωτεάσες που οι δράση τους καθορίζεται από τη συγκέντρωση ασβεστίου. Μετά από OKNM έχουμε διαταραχή της ομοιόστασης των ιόντων και απότομη αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Οι καλπαΐνες διακρίνονται σε δύο ισομορφές. Καλπαΐνη-I που ενεργοποιείται σε συγκεντρώσεις 2-80 μM ασβεστίου, και Καλπαΐνη-II που ενεργοποιείται σε συγκεντρώσεις 0.2-0.8 mM ασβεστίου. Η καλπαΐνη-I ενεργοποιείται σε 15 λεπτά από την OKNM και φτάνει στο αποκορύφωμα σε 2 ώρες [160]. Οι καλπαΐνες εμπλέκονται στη διαδικασία της απόπτωσης, δρώντας καταβολικά σε κυτταροσκελετικές δομικές πρωτεΐνες και σε πρωτεΐνες της μυελίνης. Η τοπική προ-χορήγηση του CEP-4143 ενός ανταγωνιστή της καλπαΐνης-I, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση της νευρικής καταστροφής και διατήρηση της κινητικής λειτουργίας σε πειραματικό μοντέλο [161]. Οι Zhang et al το 2003 έδειξαν ότι η ενδοσκληρίδια χορήγηση των ανταγωνιστών καλπαϊνών έχει μεγαλύτερη δράση σε σχέση με την i.v. έγχυση [162].

Απενεργοποίηση Κασπασών

Οι *Κασπάσες* (Caspase) αποτελούν μια οικογένεια από 14 πρωτεολυτικά ένζυμα, η ενεργοποίηση των οποίων παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της απόπτωσης. Τα ένζυμα αυτά παραμένουν ανενεργά, μέχρι που κάποιο stress που διέρχεται το κύτταρο τα ενεργοποιεί [163]. Διαιρούνται σε δύο ομάδες. Στη πρώτη ομάδα ανήκουν τα ένζυμα εκείνα όπου η ενεργοποίησή τους, ενεργοποιεί τα ένζυμα της δεύτερης ομάδας τα οποία εμπλέκονται στην εκτελεστική φάση της απόπτωσης [163]. Ο Emery το 1998, έδειξε ότι η απόπτωση των ολιγονδρετικών κυττάρων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στη δράση της κασπάσης-3 [164]. Διάφοροι αναστολείς κασπασών έχουν μελετηθεί ως προς την αντι-αποπτωτική τους δράση.

Το τριπεπτιδίο Z-VAD-fmk είναι ευρέος φάσματος αναστολέας, ενώ το Z-YVAD-fmk και το Z-DEVD-fmk είναι εκλεκτικοί αναστολείς των της κασπάσης-1 και 3 αντίστοιχα. Οι Li et al έδειξαν ότι τοπική χορήγηση Z-VAD-fmk σε τραυματισμένο μυελό ποντικών είχε σαν αποτέλεσμα καλύτερη νευρική λειτουργία με σημαντική ελάττωση της απόπτωσης νευρικών και μη κυττάρων [165]. Ωστόσο σε αντίστοιχα πειράματα του Ozawa et al, η χορήγηση Z-VAD-fmk δεν παρείχε νευροπροστασία [166]. Η διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων του Ozawa πιθανότατα οφείλεται σε διαφορά μεγέθους της νευρικής βλάβης και της δοσολογίας του φαρμάκου. Εξωγενής χορήγηση ερυθροποιητίνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης σε ποντίκια με OKNM έδειξε ότι αναστέλλει τη δράση της κασπάσης- 3 και βελτιώνει τη νευρική λειτουργία [167].

Ανοσοκατασταλτικά

Φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι καταστέλλουν τη ανοσολογική-φλεγμονώδη αντίδραση, έχουν δείξει θετική δράση σε κακώσεις νωτιαίου μυελού. Η κυκλοσπορίνη και του FK506 (Tacrolimus) έχουν θετική επίδραση σε κακώσεις περιφερικών νεύρων [168,169]. Συστηματική χορήγηση κυκλοσπορίνης-A σε χαμηλή δόση (2.5 mg/kg) έδειξε να μειώνει την οξείδωση λιπιδίων όταν χορηγείται εντός 6 ωρών από OKNM σε ποντίκια [170]. Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να αναστέλλει αυτοάνοσες κυτταρικές αντιδράσεις εντός του τραυματισμένου μυελού, με αποτέλεσμα μείωση της απομυελινοποίησης και της απώλειας νευρικών κυττάρων [171]. Το FK506 φαίνεται να ευοδώνει την αξονική αναγέννηση μετά από πειραματική OKNM [172,173].

Βελτιωτικά της Αιματικής Κυκλοφορίας

Η Αδενοσίνη είναι μία πουρίνη που ευοδώνει την ιστική αιμάτωση και εμποδίζει την ενεργοποίηση των ουδετεροφύλων. Αυξάνει τα επίπεδα της αγγειοδιασταλτικής PGE2 και ελαττώνει τα επίπεδα της αγγειοσυσπαστικής LTC4.

Η Ζελατινάση-B (Gelatinase-B) είναι μια μεταλλοπρωτεϊνάση που παίζει σημαντικό ρόλο στην εμβρυική αγγειογένεση. Σε πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια φαίνεται ότι αυξάνει σημαντικά μετά από OKNM και έχει σημαντικό ρόλο στην βατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και την φλεγμονώδη αντίδραση. Εφαρμογή αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνολυσών είχε σαν αποτέλεσμα βελτίωση της κινητικής λειτουργίας [174].



Αποδόμηση Γλοιακής Ουλής

Εντός ημερών-εβδομάδων μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού στην περιοχή του τραυματισμού αναπτύσσεται γλοιακή ουλή, η οποία εμποδίζει τη δίοδο των αναγεννόμενων νευραξόνων. Η θεμέλια ουσία της ουλής αυτής αποτελείται κυρίως από NG-2, μία χονδροϊτίνη θειϊκή πρωτεογλυκάνη. Σε πειραματικό μοντέλο ποντικού, η ενζυματική αφαίρεση της ουλής με τοπική χορήγηση χονδροϊτινάσης ABC, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της κινητικής λειτουργίας [175].

Εμβόλια

Οι πρωτεΐνες σχετιζόμενες με τη μυελίνη, όπως η Nogo-A, έχουν ταυτοποιηθεί σαν αναστολείς της νευρικής αναγέννησης [176]. Είναι επίσης γνωστό ότι τα μακροφάγα κύτταρα όπως και τα T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται στην OKNM με σκοπό την έναρξη της επιδιόρθωσης και την αναγέννηση των τραυματισμένων ιστών. Συστηματική χορήγηση T λεμφοκυττάρων ειδικών για την βασική πρωτεΐνη της μυελίνης (MBP), έδειξε ότι έχει νευροπροστατευτική δράση. Φαίνεται ότι αντιγόνα μυελίνης ενεργοποιούν T λεμφοκύτταρα με προστατευτικό ρόλο μετά από OKNM [177]. Επίσης παθητική ανοσοποίηση φάνηκε ευοδωτική της λειτουργικής αποκατάστασης ακόμα και όταν η θεραπεία καθυστέρησε 1 εβδομάδα από την OKNM [178]. Επιπλέον, ενεργητική ανοσοποίηση με MBP, 1 εβδομάδα πριν τη πρόκληση κάκωσης, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική λειτουργική βελτίωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [177]. Πιο πρόσφατα πειράματα με εμβολιασμό δενδριτικών κυττάρων με MBP πεπτίδια, έδειξε ότι παρέχουν νευροπροστασία ακόμα και όταν χορηγηθούν 12 ημέρες μετά την κάκωση [178].

Ωστόσο, η εργασία του Jones et al το 2001, δεν επιβεβαίωσε την αναμενόμενη νευροπροστατευτική δράση από τον εμβολιασμό T λεμφοκυττάρων έναντι μυελίνης [179].

Μονοκλωνικά Αντισώματα

Μετά από μια κάκωση νωτιαίου μυελού, υπάρχει μικρό δυναμικό αναγέννησης των νευραξόνων κατά μήκος της τραυματισμένης περιοχής. Τα ολιγοδενδρικά κύτταρα της λευκής ουσίας παράγουν πρωτεΐνες σχετιζόμενες με τη μυελίνη, οι οποίες εμποδίζουν την αξονική αναγέννηση. Το μονοκλωνικό αντίσωμα IN-1 ουδετεροποιεί αυτές τις πρωτεΐνες όπως η NI-250, οδηγώντας σε σημαντική αναγέννηση νευραξόνων σε ποντίκια [180].



Ενεργοποιημένα Μακροφάγα Κύτταρα

Τα μακροφάγα κύτταρα συμμετέχουν στη νευρική αναγέννηση μέσω της φαγοκυττάρωσης των υπολειμμάτων της μυελίνης που εμποδίζουν την ανάπτυξη των αναγεννώμενων νευραξόνων [181]. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα διαμορφώνουν ένα εξωκυττάριο περιβάλλον που περιέχει λαμινίνη που είναι ιδιαίτερα σημαντική στη νευρική αναγέννηση. Επίσης παράγουν κυτοκίνες που μπορούν να διεγείρουν τα τοπικά γλοιακά κύτταρα να παράγουν νευροτροφικούς παράγοντες [182]. Οι Heumann et al έδειξαν ότι τα ενεργοποιημένα μακροφάγα έχουν τη δυνατότητα να συνθέτουν νευρικό αυξητικό παράγοντα (NGF) μετά από κάκωση ισχιακού νεύρου [183]. Η μεταμόσχευση ενεργοποιημένων μακροφάγων στο τραυματισμένο νωτιαίο μυελό, αποτελεί μια νέα μορφή πιθανής θεραπείας [184]. Ενοφθαλμισμός αυτόλογων ενεργοποιημένων μακροφάγων κυττάρων σε τραυματισμένο νωτιαίο μυελό ποντικών, είχε σαν συνέπεια την αύξηση της παραγωγής προστατευτικών και τροφικών παραγόντων όπως ιντερλευκίνη IL-1 β και BDNF, με ταυτόχρονη μείωση της σύνθεσης νευροτοξικού TNF-a [185].

Νευροτροφίνες

Οι νευροτροφίνες είναι αυξητικοί παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν την επιβίωση των νευρικών κυττάρων και την ανάπτυξη των νευραξόνων. Τέτοιοι παράγοντες είναι ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων (NGF), ο νευροτροφικός παράγοντας προερχόμενος από τον εγκέφαλο (BDNF) και η νευροτροφίνη-3 (NT-3). Ο νευροτροφικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF) έχει και αυτός νευροτροφικές ιδιότητες και διεγείρει την νεοαγγειογένεση. Τόσο οι νευροτροφίνες και ο FGF, όσο και οι υποδοχείς τους, αυξάνονται μετά από κάκωση του κεντρικού νευρικού συστήματος [186]. Χορήγησή τους μετά από πειραματική κάκωση στο νωτιαίο μυελό, οδήγησε σε σημαντική μείωση του μεγέθους της βλάβης και καλύτερη λειτουργικότητα [187,188].

Μεταμοσχεύσεις

Υπάρχουν δύο στρατηγικές μεταμόσχευσης στις κακώσεις νωτιαίου μυελού. Η πρώτη τεχνική, συμπληρώνει τις κύστες που σχηματίζονται στην περιοχή της κάκωσης, με ιστούς με σκοπό να λειτουργήσουν σαν ικρίωμα που θα καθοδηγήσει τους αναγεννώμενους νευράξονες. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται κύτταρα του Schwann, οσφρητικά επενδυματικά γλοιακά κύτταρα (OEG) και ινοβλάστες. Τα OEG είναι μοναδικά στο ότι, το οσφρητικό νεύρο είναι το μόνο νεύρο που αναγεννάται στον άνθρωπο. Τώρα οι εξελίξεις

εστιάζουν στο συνδυασμό αυξητικών παραγόντων όπως του FGF και κυττάρων του Schwann που φαίνεται ότι ευοδώνουν την αναγέννηση των νευραξόνων [189].

Η δεύτερη μέθοδος αποσκοπεί εις το να αντικαταστήσει την απώλεια του νευρικού ιστού χρησιμοποιώντας αρχέγονα κύτταρα (stem cells), εμβρυικά κύτταρα και περιφερικά νεύρα. Η εμφύτευση stem cells σε τραυματικές και εκφυλιστικές νευρικές βλάβες μυελό ποντικών, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της κινητικής τους λειτουργίας [190,191]. Επίσης και η εμφύτευση εμβρυικών κυττάρων έχει φανεί αποτελεσματική σε πειραματικό επίπεδο [192,193].

Οι Cheng και Olsen χρησιμοποίησαν μεσοπλεύρια νευρικά μοσχεύματα για να γεφυρώσουν έλλειμμα στο νωτιαίο μυελό ποντικών με αποτέλεσμα βελτίωση της κινητικότητας των οπίσθιων άκρων [194-196].

Μινοκυκλίνη

Η Μινοκυκλίνη είναι ένα λιπόφιλο ημισυνθετικό προϊόν της τετρακυκλίνης που έχει τη δυνατότητα να διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Εκτός από αντιμικροβιακή δράση έχει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η χρήση της σε πειραματικό επίπεδο έχει δείξει νευροπροστατευτικές ιδιότητες, ελαττώνοντας την απόπτωση των ολιγοδενδριτικών κυττάρων, ελαττώνοντας την ενεργοποίηση των κυττάρων της μικρογλοίας και μειώνοντας το μέγεθος της τελικής βλάβης [197-198]. Ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η μινοκυκλίνη παρέχει νευροπροστασία στον τραυματισμένο μυελό, είναι μέσω αύξησης των επιπέδων mRNA για το σχηματισμό της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10 μαζί με μείωση του TNF- α [198].

Πολυεθυλική Γλυκόλη

Η πολυεθυλική γλυκόλη (PEG) είναι ένα υδρόφιλο επιφάνειο-δραστικό πολυμερές με νευροπροστατευτική δράση σε πειραματικά μοντέλα OKNM [199,200]. Η εφαρμογή PEG σε τραυματισμένο νωτιαίο μυελό δείχνει ότι συμμετέχει στην επιδιόρθωσή του και στην αποκατάσταση της νευρικής αγωγιμότητας. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στην ικανότητα της PEG να αφυδατώνει τις κυτταρικές μεμβράνες αποκαθιστώντας την διαπερατότητά τους [199]. Το P-188, είναι ένα άλλο ανάλογο πολυμερές που εμποδίζει τη νέκρωση των νευρικών κυττάρων, δρώντας σε επίπεδο κυτταρικής μεμβράνης και εμποδίζοντας την οξειδωση των λιπιδίων. Παρότι η PEG και το P-188 επιδρούν στην επιδιόρθωση του τραυματισμένου



μυελού, η PEG φαίνεται ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα στην επιβίωση των νευραξόνων σε πειράματα σε χοίρους Γουινέας [200].

Rho Ανταγωνιστές

Η ανάπτυξη ουλώδους ιστού, όπως και η παρουσία ανασταλτικών πρωτεϊνών από τη μυελίνη, εμποδίζει την ανάπτυξη των αναγεννώμενων νευραξόνων. Στους νευράξονες η παρουσία της Rho πρωτεΐνης είναι σημαντική στην αναστολή της νευρικής αναγέννησης. Η οικογένεια των πρωτεϊνών Rho, Rac, και Cdc42, δρουν μέσω σύνδεσης με GTPase υποδοχείς. Η ενεργοποίηση της Rho, στα νευρικά κύτταρα προκαλεί καταστολή του αυξητικού κώνου και ρίκνωση του νευράξονα [201].

Πειραματική διατομή νωτιαίου μυελού σε ποντίκια έδειξε σημαντική αύξηση της δραστηριότητας των Rho πρωτεϊνών [202].

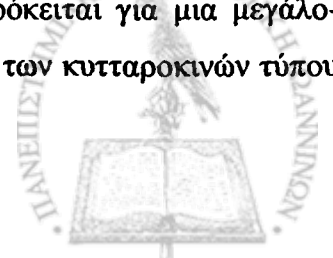
Η *in vitro* χορήγηση ενός Rho αναστολέα, της C3 τρανσφεράσης, σε καλλιέργειες κυττάρων σε ανασταλτικό υπόστρωμα όπως αυτό της γλοιακής ουλής, έδειξε ότι είναι αποτελεσματική στην αναγέννηση των νευραξόνων. Επίσης η χορήγηση της C3 τρανσφεράσης εντός 24 ωρών σε ποντίκια με διατομή νωτιαίου μυελού, οδήγησε σε γρήγορη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας [203].

Εκτός από την ευνοϊκή δράση της C3 τρανσφεράσης στην νευρική αναγέννηση, φαίνεται ότι έχει και νευροπροστατευτική δράση. Ο πιθανός μηχανισμός αποδίδεται στην ικανότητα της C3 τρανσφεράσης να αυξάνει το χρόνο ημίσειας ζωής του mRNA της συνθετάσης του αγγειακού ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου (eNOS), με αποτέλεσμα αύξηση της αιματικής παροχής σε ισχαιμικές περιοχές [204].

Το Cethrin είναι ένα φαρμακευτικό σκεύασμα που περιέχει C3 σε μορφή που μπορεί να διαπερνά κυτταρικές μεμβράνες. Το Cethrin έχει λάβει έγκριση να συμμετέχει σε πολυκεντρικές μελέτες I/IIa επιπέδου. Η μελέτη θα περιλαμβάνει ασθενείς 16-70 ετών με OKNM στην αυχενική ή θωρακική μοίρα με ASIA-A κάκωση που θα χειρουργηθούν εντός 2 εβδομάδων.

Ερυθροποιητίνη

Έχει περάσει ένας αιώνας από τότε που οι Carnot και Deflandre, υπέθεσαν ότι πρέπει να υπάρχει ένας παράγοντας που ρυθμίζει την ερυθροποίηση [205]. Σήμερα γνωρίζουμε πολύ καλά ότι ο παράγοντας αυτός είναι η ερυθροποιητίνη (EPO). Πρόκειται για μια μεγάλομοριακή γλυκοπρωτεΐνη 30kDa, που ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των κυτταροκινών τύπου



I. Διαθέτει τέσσερεις γλυκοζυλιωμένες περιοχές που καθορίζουν το βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής στο αίμα. Παράγεται κυρίως από τους περιωληνιαριακούς ινοβλάστες των νεφρών στους ενήλικες και στα εμβρυικά ηπατοκύτταρα [206]. Ωστόσο mRNA-EPO έχει βρεθεί και στον σπλήνα, στους πνεύμονες, τους όρχεις, τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό, το οποίο σημαίνει ότι και άλλα όργανα μπορούν και συνθέτουν ερυθροποιητίνη επίσης [207].

Η δράση της ερυθροποιητίνης στην ερυθροποίηση είναι γνωστή και ευρέως μελετημένη. Το κύριο ερέθισμα ενεργοποίησης της έκφρασης των γονιδίων (EPO) είναι η υποξία. Ο Hypoxia-Inducible Factor 1a (HIF-1a) είναι ένας παράγοντας ο οποίος παράγεται διαρκώς και διασπάται, αλλά σε συνθήκες υποξίας σταθεροποιείται και αθροίζεται και αυξάνει το επίπεδο έκφρασης της ερυθροποιητίνης [208,210]. Η σύνδεση της ερυθροποιητίνης (EPO) στους υποδοχείς (EPO-R) ελαττώνει την απόπτωση των πρόδρομων κυττάρων της ερυθρής σειράς, επιτρέποντας την τελική ωρίμανσή τους [208,211]. Ο αριθμός των EPO-R ελαττώνεται καθώς εξελίσσεται η διαδικασία της διαφοροποίησης, μέχρι που στο ώριμο ερυθροκύτταρο δεν ανιχνεύονται EPO-R [212, 213].

Ωστόσο η EPO έχει και πληθώρα έξω-ερυθροποιητικών δράσεων κυρίως στο νευρικό ιστό, αλλά και σε άλλους όπως στο μυοκάρδιο. Μελέτες επί της εγκεφαλικής ισχαιμίας και της OKNM, έδειξαν αύξηση της ενδογενούς έκφρασης mRNA EPO και EPO-R [214]. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η ρύθμιση της δραστηριότητας των EPO γονιδίων φαίνεται ότι ρυθμίζεται από την ισχαιμία μέσω του παράγοντα HIF-1a [215,216]. Ανάλογα με τη βαρύτητα της υποξίας, η έκφραση mRNA EPO στον εγκέφαλο μπορεί να αυξηθεί 3-20 φορές [217]. Επίσης, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός δεν φαίνεται να αποτελεί εμπόδιο στη διακίνηση της EPO, παρά το μεγάλο μέγεθος του βιομορίου. Έχει ανιχνευθεί η παρουσία EPO στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ενήλικες και σε νεογνά [218,219]. Πιθανώς η εξωγενώς χορηγούμενη EPO μεταφέρεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς συνδέεται με EPO-R στην επιφάνεια του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων [220].

Ο ρόλος της ενδογενούς παραγωγής EPO από το κεντρικό νευρικό σύστημα ήταν άγνωστος, αλλά πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι έχει ιδιαίτερη σημασία στην φυσιολογική ανάπτυξη των ανατομικών δομών του εγκεφάλου. Η EPO και οι EPO-R, εκφράζονται σε αφθονία στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό [221,222]. Ποντίκια τα οποία στερούνται EPO-R, εμφανίζουν αυξημένη απόπτωση νευρικών κυττάρων και υποπλασία της τέταρτης εγκεφαλικής κοιλίας [223]. Επίσης έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα ότι η EPO αυξάνει την επιβίωση πρόδρομων νευρικών κυττάρων [224,225].



Ένας άλλος φυσιολογικός μηχανισμός της EPO στο κεντρικό νευρικό σύστημα, είναι η αγγειογένεση. Τα τριχοειδή αγγεία του εγκεφάλου εμφανίζουν δύο τύπους mRNA EPO-R και η χρήση EPO έχει δείξει δόσο-εξαρτώμενη μιτωτική δραστηριότητα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων [226]. Τα ενδοθηλιακά και τα ερυθροποιητικά κύτταρα πιστεύεται ότι προέρχονται από το ίδιο πρόδρομο κύτταρο την αιμαγγειοβλάστη. Αυτό εξηγεί γιατί τα ενδοθηλιακά κύτταρα φέρουν EPO-R και διεγείρονται από την EPO [227].

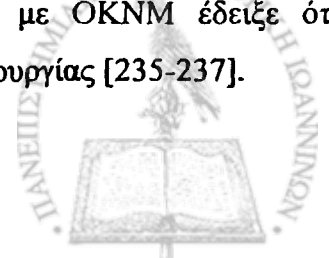
Ο ακριβής μοριακός μηχανισμός δράσης της EPO δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένος. Φαίνεται όμως ότι η νευροπροστατευτική δράση που ασκεί επάγεται μέσω ενεργοποίησης αντι-αποπτωτικών μηχανισμών, όπως συμβαίνει και στην διαδικασία της ερυθροποίησης. Η EPO ενεργοποιεί αντι-αποπτωτικά γονίδια όπως bcl-2 το bcl-xL το XIAP και το c-IAP2 [228,229].

Η σύνδεση της EPO στον EPO-R που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων, ενεργοποιεί ένα ένζυμο που εντοπίζεται στη εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, το Janus-tyrosine kinase-2 (JAK2) το οποίο στη συνέχεια επάγει την φωσφορυλίωση άλλων βιομορίων όπως το MAPK (Ras-mitogen-activated protein kinase), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt και το Stat-5 (signal transducer and activator of transcription) [230]. Οι ίδιοι μηχανισμοί ενεργοποιούνται τόσο στην διαδικασία αναστολής της απόπτωσης των ερυθροκυττάρων, όσο και των νευρικών κυττάρων [231,232]. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η EPO εμποδίζει την απόπτωση των νευρικών κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του cross-talk μεταξύ Janus-tyrosine-kinase-2 (JAK2) και nuclear factor kappa B (NF-kB) [229].

Συνολικά φαίνεται ότι η πρόσδεση της EPO στον EPO-R στους νευρώνες φωσφορυλιώνει το JAK2 και το Stat-5 και ενεργοποιεί το NF-kB και το Stat-5, τα οποία μεταφέρονται στον πυρήνα και επάγουν τη λειτουργία αντι-αποπτωτικών γονιδίων [233].

Βέβαια υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί που εμπλέκονται και που είναι λιγότερο γνωστοί. Η EPO εμποδίζει τη δράση της γλουταμίνης. Όπως ξέρουμε η ενεργοποίηση κυρίως των NMDA υποδοχέων μέσω της γλουταμίνης έχει σαν συνέπεια την είσοδο εντός του κυττάρου μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου, όπου φυσιολογικά βρίσκεται σε μικρές ποσότητες. Έτσι η EPO αναστέλλει τη διαδικασία καταστροφής νευρώνων που επάγεται από τη διαταραχή ομοιαστασίας του ασβεστίου [234].

Επίσης η EPO δρα και μέσω αναστολής των πρωτεολυτικών πρωτεϊνών, των κασπασών, που έχουν βασικό ρόλο στην εκτελεστική διαδικασία της απόπτωσης. Εξωγενής χορήγηση ερυθροποιητίνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης σε ποντίκια με OKNM έδειξε ότι αναστέλλει τη δράση της κασπάσης-3 και βελτιώνει τη νευρική λειτουργία [235-237].



Πλέον έχουν κατασκευαστεί παράγωγα ερυθροποιητίνης, τα οποία διατηρούν τις νευροπροστατευτικές ιδιότητες χωρίς όμως να ασκούν ερυθροποιητική δράση, η οποία μπορεί να είναι ανεπιθύμητη όταν είναι έντονη.

Για παράδειγμα η asialo-EPO προκύπτει μετά από ενζυματική αφαίρεση της ασιαλικής ομάδας, στερείται ερυθροποιητικών ιδιοτήτων, αλλά ασκεί νευροπροστατευτική δράση σε πειραματικά μοντέλα κάκωσης εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού [238,239].

Η καρβαμυλική ερυθροποιητίνη, carbamylated EPO (CEPO), είναι παράγωγο της EPO, το οποίο δεν συνδέεται με τους ερυθροποιητικούς υποδοχείς. Όμως, διατηρεί νευροπροστατευτική δράση σε ισχαιμικό εγκεφαλικό και κάκωση περιφερικών νεύρων [240,241]. Ωστόσο οι Brines et al. ισχυρίζονται ότι η EPO και η CEPO μπορούν να συνδέονται σε ένα σύμπλοκο υποδοχέων που περιλαμβάνει EPO-R, και τον b common receptor (bc_r), υποδοχέα (IL)-3 και IL-5 και υποδοχείς granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) [242].

Συνολικά λοιπόν φαίνεται ότι η EPO ασκεί νευροπροστατευτική δράση σε αρκετές καταστάσεις όπως σε λοίμωξη ΚΝΣ, σε ισχαιμικό εγκεφαλικό [243], σε βλάβη περιφερικών νεύρων [244], και σε κάκωση νωτιαίου μυελού [245,246].



2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



2.1 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΚΩΣΗΣ

Για την πρόκληση οξείας κάκωσης νωτιαίου μυελού, έχουν επινοηθεί διάφοροι μέθοδοι. Διακρίνονται σε αυτές που προκαλούν διατομή του μυελού (όπου όμως δεν χρησιμοποιούνται αρκετά καθώς οι αντίστοιχες κακώσεις σε ανθρώπους είναι σπάνιες) και σε αυτές που προκαλούν αμβλείες κακώσεις. Τα μοντέλα διατομής του νωτιαίου μυελού είναι πιο κατάλληλα για μελέτη της αναγέννησης των νευραξόνων, ενώ αυτά της αμβλείας βλάβης είναι χρήσιμα για τη μελέτη των δευτερογενών βλαβών στο νωτιαίο μυελό.

Τα μοντέλα αμβλείας κάκωσης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες. Σε αυτά που προκαλούν συμπίεση (**compression injury**) και σε αυτά που προκαλούν θλάση (**contusion injury**). Τα μοντέλα που προκαλούν συμπίεση προσομοιάζουν περισσότερο προς τους μηχανισμούς που προκαλούν τραυματική βλάβη νωτιαίου μυελού σε ανθρώπους.

Τα μοντέλα συμπίεσης προκαλούν βλάβη στο νωτιαίο μυελό ασκώντας σταθερή πίεση σε αυτόν, όπως με την εφαρμογή μιας αγγειολαβίδας που συμπιέζει το μυελό ανάμεσα στα δύο σκέλη της για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (*aneurysm clip model*) ή με την παρεμβολή ενός αεροθαλάμου μεταξύ σπονδυλικού σωλήνα και νωτιαίου μυελού που τον πιέζει καθώς διατείνεται ο αεροθάλαμος (*balloon compression*) ή με τη χρήση συσκευών που ασκούν μέσω μιας πλατφόρμας, συγκεκριμένη πίεση στην ραχιαία επιφάνεια του μυελού [247,248].

Τα μοντέλα θλάσης χρησιμοποιούν ένα μικρό βάρος το οποίο πέφτει από συγκεκριμένο ύψος πάνω στην ραχιαία επιφάνεια του αποκαλυμμένου μυελού όπως το New York University και το Ohio State University impactor. Η πρόσκρουση του βάρους καταστρέφει μηχανικά τη λευκή και φαιά ουσία, προκαλεί βλάβη στη μικροκυκλοφορία και δημιουργεί σημαντική ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία [249]. Ο θάνατος των νευρικών κυττάρων παρατηρείται κυρίως μέσα στις πρώτες 24 ώρες. Στο επίκεντρο της κάκωσης σχηματίζονται κύστεις από την 7^η μετατραυματική ημέρα και στο τέλος της 2^{ης} εβδομάδας σχηματίζεται μια μεγάλη κεντρική κυστική περιοχή [250].

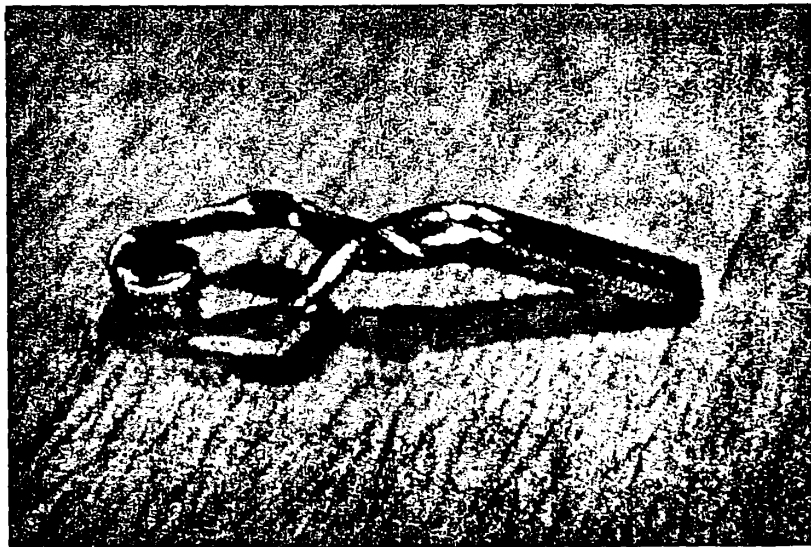
Τα μοντέλα συμπίεσης (*aneurysm clip model*) προκαλούν σχετικά σοβαρή βλάβη στο νωτιαίο μυελό, με χαρακτηριστική αγγειακή βλάβη και μικρή αιμορραγία. Η απώλεια νευρικών κυττάρων παρατείνεται μέχρι και μια εβδομάδα μετά την κάκωση, ενώ κύστεις εμφανίζονται στον ένα μήνα και είναι μικρές σε μέγεθος [251-253].



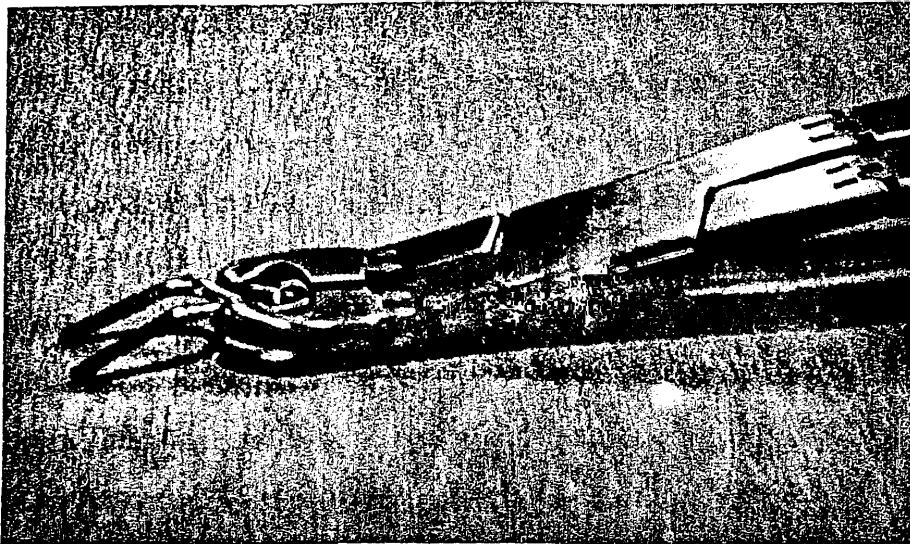
2.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Προκειμένου να μελετήσουμε τη δράση της ερυθροποιητίνης στις ΟΚΝΜ, χρησιμοποιήσαμε το πειραματικό μοντέλο της αγγειολαβίδας ανευρύσματος (aneurysmal clip model) σε ποντίκια, για να προκαλέσουμε οξεία, ελεγχόμενη και αναπαραγωγήσιμη κάκωση νωτιαίου μυελού.

Στο πειραματικό αυτό μοντέλο χρησιμοποιείται μία αγγειολαβίδα που τοποθετείται στη μέση εγκεφαλική αρτηρία για να προκαλέσει προσωρινή διακοπή της αιματικής παροχής σε χειρουργεία αφαίρεσης ανευρύσματος της εγκεφαλικής αρτηρίας Εικ. 1. Το βασικό της χαρακτηριστικό είναι ότι ασκεί σταθερή γνωστή πίεση κατά μήκος της επιφανείας των δύο σκελών της. Λόγω του μικρού μεγέθους της, η ακρίβεια στο χειρισμό της αγγειολαβίδας επιτυγχάνεται με τη χρήση ειδικού συλληπτικού εργαλείου Εικ. 2. Το μοντέλο αυτό κάκωσης, προκαλεί στην περιοχή που εφαρμόζεται η αγγειολαβίδα, μια σοβαρή συνθλιπτική κάκωση στο νευρικό ιστό και στα αγγεία του νωτιαίου μυελού με συνοδό μικρή σχετικά αιμορραγία [251].



Εικ. 1: Αγγειολαβίδα ανευρύσματος (aneurysmal clip)



Εικ. 2: Συλληπτικό εργαλείο χειρισμού αγγειολαβίδας.

Η ερυθροποιητίνη που χρησιμοποιήθηκε είναι ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (rhEPO) (Eprex[®], Cilag). Χρησιμοποιήθηκαν προγεμισμένες σύριγγες του 1ml, περιεκτικότητας 2000IU/ml. Προτιμήσαμε την υποδόρια οδό χορήγησης (sc) καθώς έχει φανεί ότι έχει τα καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς υπό αιμοδιάλυση.

Φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν δείξει ότι η rhEPO έχει χρόνο ημίσειας ζωής $T_{1/2}$ μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 4-9 ώρες, ενώ μετά από υποδόρια έγχυση, περισσότερο από 24 ώρες [254].

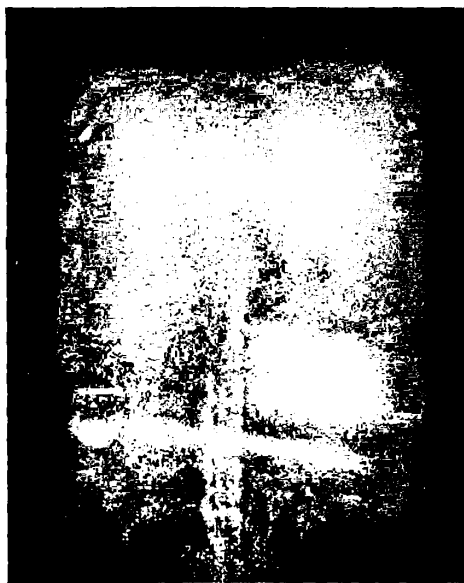
Συνολικά, η υποδόρια (sc) χορήγηση είναι πιο αποτελεσματική στην ερυθροποίηση από την ενδοφλέβια ή την ενδοπεριτονιακή χορήγηση, παρότι μόνο το 25% της sc δόσης απορροφάται [255].

Όλα τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν στις εγκαταστάσεις του Εργαστηρίου Μικροχειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με την υπ' αριθμόν 3961 άδεια της Κτηνιατρικής Υπηρεσίας Νομαρχίας Ιωαννίνων.

Τριάντα θηλυκά Wistar ποντίκια βάρους 250-300 gr, και ηλικίας περίπου 3 μηνών, διέμεναν ανά δύο σε κλουβιά με ελεύθερη παροχή τροφής και νερού. Πριν την ημέρα του χειρουργείου έγινε διακοπή της χορήγησης τροφής για 12 ώρες. Επαρκής αναλγησία και αναισθησία επιτεύχθηκε με ενδομυϊκή χορήγηση διαλύματος κεταμίνης 5mg, διαζεπάμης 5mg και ατροπίνης 0,05mg. Η περιοχή του χειρουργικού πεδίου ξυρίστηκε. Τα πειραματόζωα χειρουργήθηκαν υπό άσηπτες συνθήκες. Για την αντισηψία του χειρουργικού πεδίου χρησιμοποιήθηκε διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης (Betadine 5%) και στη συνέχεια καθαρισμός με αλκοολούχο διάλυμα (Hibidane).

2.3 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Υπό ακτινολογικό έλεγχο έγινε ταυτοποίηση του Θ9-Θ10 σπονδύλου Εικ. 3. Τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση Εικ. 4. Με μέση ραχιαία προσπέλαση και τομή μήκους 2 εκ επί της σπονδυλικής ακρολοφίας, γινόταν αποχωρισμός των οπίσθιων παρασπονδυλικών μυών και παρασκευή των οπίσθιων σπονδυλικών τόξων των Θ9-Θ10 σπονδύλων. Ακολουθούσε πεταλεκτομή του Θ-10 τόξου μέχρι το μισό του εύρους των οπίσθιων σπονδυλικών αρθρώσεων Εικ. 5-6. Συμπληρωματικά αφαιρέθηκε και το κάτω χείλος του πετάλου του Θ9 μέχρι να αποκαλυφθεί επαρκώς ο νωτιαίος σωλήνας. Για την πρόκληση της βλάβης του νωτιαίου μυελού χρησιμοποιούσαμε μια αγγειολαβίδα εγκεφαλικού ανευρύσματος, που ασκεί σταθερή πίεση 0,7 Newton κατά μήκος της επιφάνειας των δύο σκελών της. Στη συνέχεια, με τη βοήθεια του ειδικού εργαλείου χειρισμού της αγγειολαβίδας, ανοίγαμε τα δύο σκέλη της και την εισαγάγαμε στο χειρουργικό πεδίο Εικ. 7. Προσεκτικά τοποθετούσαμε την αγγειολαβίδα κάθετα στο νωτιαίο μυελό (επί της σκληράς μήνιγγας), προσέχοντας να εφαρμόζει σε όλο το πάχος του μυελού Εικ. 8. Η αγγειολαβίδα ανευρύσματος εφαρμοζόταν για 60 δευτ. και αφαιρόταν πάλι με τη χρήση της ειδικής λαβίδας. Ακολουθούσε έκπλυση του τραύματος με μικρή ποσότητα φυσιολογικού ορού, συρραφή των μυικών μαζών με απορροφήσιμο ράμμα (Vicryl 3-0) και σύγκλειση της τομής με μεταλλικά clips.

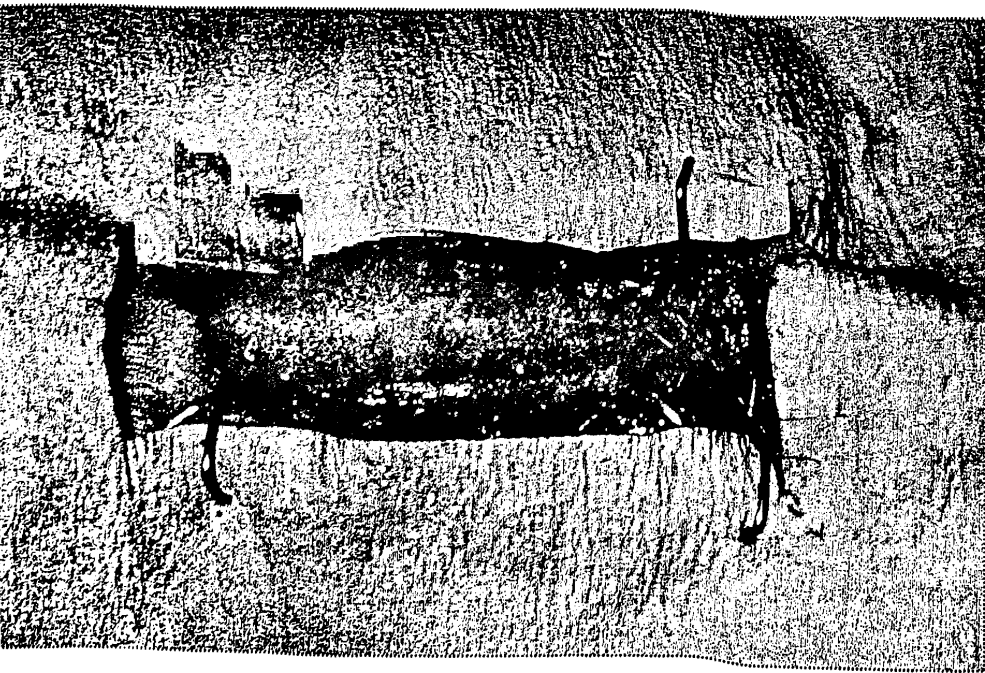


Εικ. 3: Ακτινολογικός έλεγχος για ταυτοποίηση του Θ9-Θ10 σπονδύλου.



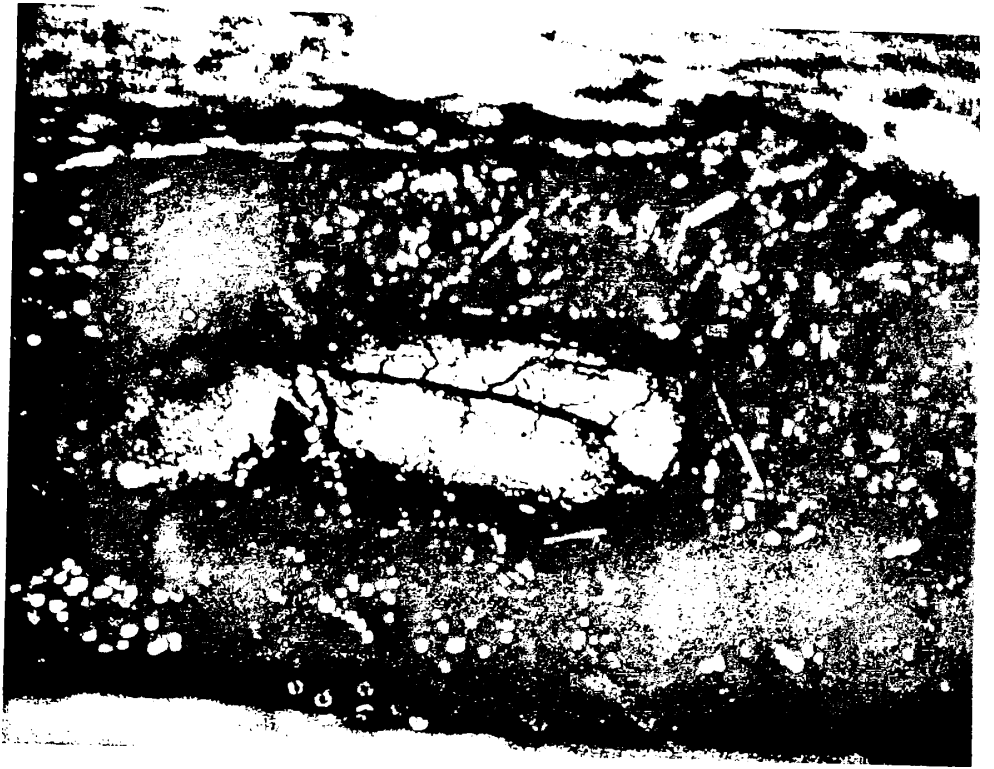


Εικ. 4: Πρηγής θέση πειραματοζώου και σχεδιασμός ανατομικών σημείων.

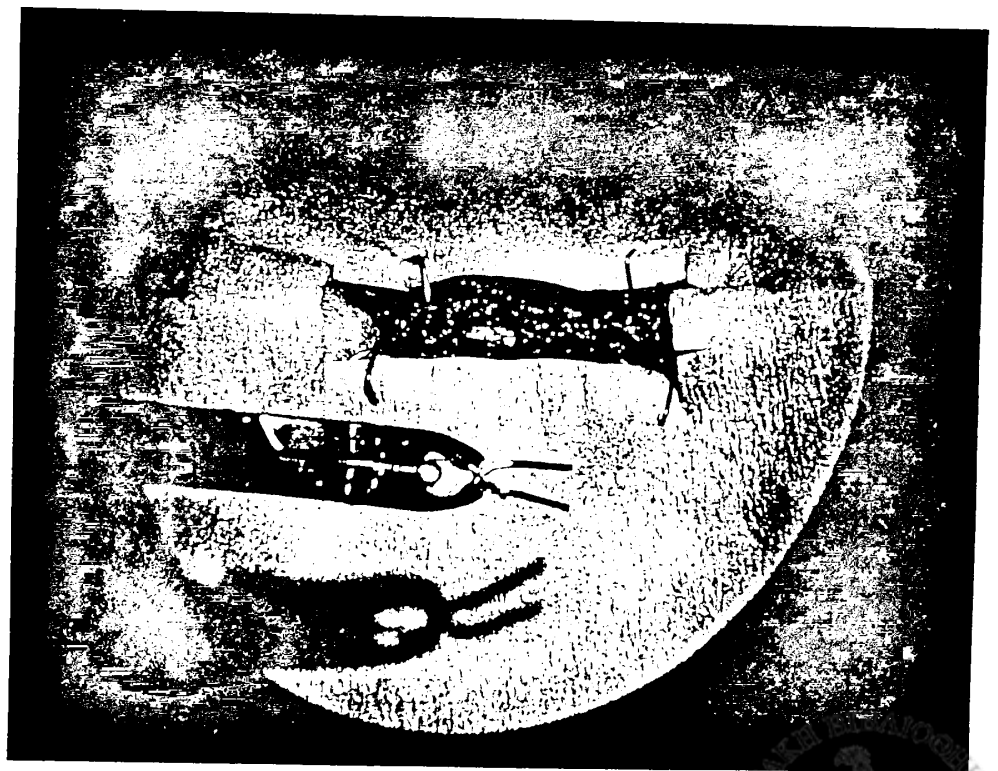


Εικ. 5: Πεταλεκτομή Θ-10 τόξου.





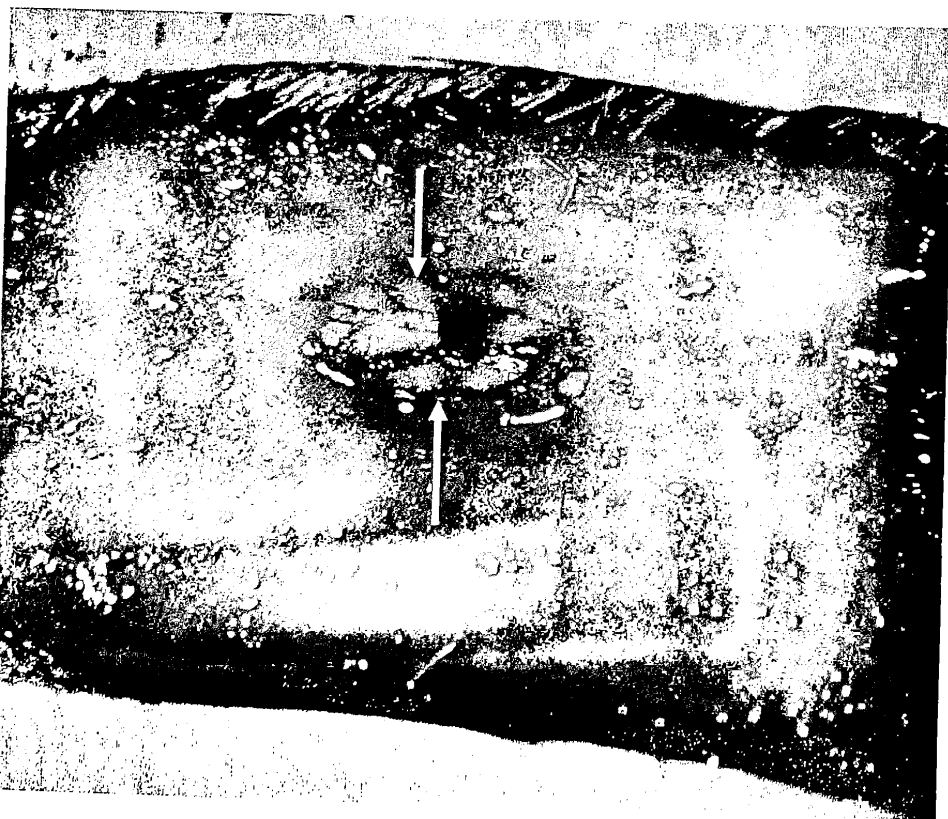
Εικ. 6: Ραχιαία επιφάνεια νωπταίου μυελού υπό μεγέθυνση.



Εικ. 7: Εισαγωγή αγγειολαβίδας στο χειρουργικό πεδίο.



Εικ. 8: Τοποθέτηση της αγγειολαβίδας στο νοτιαίο μυελό.



...ιση λεπτής μαύρης γραμμής στη θέση όπου είχε τοποθετηθεί η αγγειολαβίδα.

2.4 ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα πειραματόζωα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες από 10 πειραματόζωα η κάθε μία. Η πρώτη ομάδα (Ομάδα Α) ήταν η ομάδα που χορηγήθηκε η χαμηλή συνολική δόση. Έλαβε μία δόση 1000IU rhEPO sc άμεσα μετεγχειρητικά και μία ίδια δόση στις 24 ώρες. Συνολικά έλαβε 2 δόσεις.

Η δεύτερη ομάδα (Ομάδα Β) ήταν η ομάδα με την υψηλή δόση χορήγησης (rhEPO). Η ομάδα αυτή έλαβε μία δόση 1000IU sc άμεσα μετεγχειρητικά, μία ίδια δόση στις 24 ώρες και μετά κάθε δύο ημέρες μέχρι την 25^η μετεγχειρητική ημέρα. Συνολικά έλαβε 14 δόσεις.

Η τρίτη ομάδα (Ομάδα Γ) ήταν η ομάδα ελέγχου όπου χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός 0,5ml sc, όπως και στην Ομάδα Β.

2.5 ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Η εκτίμηση της κινητικής προόδου έγινε με την κλίμακα Basso et al. (BBB) [256]. Η πρώτη αξιολόγηση έγινε σε όλα τα πειραματόζωα στις 8 και μετά στις 24 ώρες μετά το χειρουργείο. Μετά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα η εκτίμηση της κινητικής εξέλιξης γινόταν κάθε 2 ημέρες (1^η , 3^η , 5^η ...κλπ.) μέχρι το τέλος της 6^{ης} εβδομάδας (41^η μετεγχειρητική ημέρα).

Η κλίμακα αξιολόγησης κατά (BBB) είναι ειδικά σχεδιασμένη για την εκτίμηση της αποκατάστασης της κινητικής λειτουργίας των οπίσθιων άκρων σε ποντίκια μετά από υψηλή κάκωση νωτιαίου μυελού. Πρόκειται για μια κλίμακα με λεπτομερή καταγραφή και βαθμολόγηση των κινήσεων που επιτελούνται στα οπίσθια άκρα. Αξιολογεί την σειρά με την οποία εμφανίζεται κίνηση σε κάθε μία άρθρωση, (δάχτυλα ποδιού, ποδοκνημική γόνατο, ισχίο και ουρά) το εύρος της κίνησης που επιτελείται, τη δυνατότητα στήριξης και μεταφοράς φορτίου και το συντονισμός των κινήσεων.

Στο τέλος πειραματικού πρωτοκόλλου όλα τα πειραματόζωα θανατώθηκαν με ενδομυϊκή χορήγηση υψηλής δόσης διαζεπάμης.



Basso, Beattie, and Bresnahan (BBB) Locomotor Rating Scale

- 0 No observable hind limb (HL) movement
- 1 Slight movement of one or two joints, usually the hip and/or knee
- 2 Extensive movement of one joint or extensive movement of one joint *and* slight movement of one other joint
- 3 Extensive movements of two joints
- 4 Slight movements of all three joints of the HL
- 5 Slight movement of two joints *and* extensive movement of the third
- 6 Extensive movement of two joints *and* slight movement of the third
- 7 Extensive movement of all three joints of the HL
- 8 Sweeping with no weight support or plantar placement of the paw with no weight support
- 9 Plantar placement of the paw with weight support in stance only (i.e., when stationary) or occasional, frequent, or consistent weight-supported dorsal stepping and no plantar stepping
- 10 Occasional weight-supported plantar steps; no FL–HL coordination
- 11 Frequent to consistent weight-supported plantar steps *and* no FL–HL coordination
- 12 Frequent to consistent weight-supported plantar steps *and* occasional FL–HL coordination
- 13 Frequent to consistent weight-supported plantar steps *and* frequent FL–HL coordination
- 14 Consistent weight-supported plantar steps, consistent FL–HL coordination, *and* predominant paw position during locomotion is rotated (internally or externally) when it makes *initial contact* with the surface as well as just before it is *lifted off* at the end of stance; or frequent plantar stepping, consistent FL–HL coordination, and occasional dorsal stepping.
- 15 Consistent plantar stepping and consistent FL–HL coordination *and* no toe clearance or occasional toe clearance during forward limb advancement; predominant paw position is parallel to the body at initial contact.
- 16 Consistent plantar stepping and consistent FL–HL coordination during gait *and* toe clearance occurs frequently during forward limb advancement; predominant paw position is parallel at initial contact and rotated at lift off.
- 17 Consistent plantar stepping and consistent FL–HL coordination during gait *and* toe clearance occurs frequently during forward limb advancement; predominant paw position is parallel at initial contact *and* lift off.



18 Consistent plantar stepping and consistent FL–HL coordination during gait *and* toe clearance occurs consistently during forward limb advancement; predominant paw position is parallel at initial contact and rotated at lift off.

19 Consistent plantar stepping and consistent FL–HL coordination during gait, toe clearance occurs consistently during forward limb advancement, predominant paw position is parallel at initial contact *and* lift off, and tail is down part or all of the time.

20 Consistent plantar stepping and consistent coordinated gait, consistent toe clearance, predominant paw position is parallel at initial contact and lift off, *and* trunk instability; tail consistently up.

21 Consistent plantar stepping and coordinated gait, consistent toe clearance, predominant paw position is parallel throughout stance, and consistent trunk stability; tail consistently up.

Note.

Slight: Partial joint movement through less than half the range of joint motion. **Extensive:** Movement through more than half of the range of joint motion.

Sweeping: Rhythmic movement of HL in which all three joints are extended and then fully flex and extend again; animal is usually sidelying and plantar surface of paw may or may not contact the ground; no weight support across the HL is evident.

No weight support: No contraction of the extensor muscles of the HL during plantar placement of the paw; or no elevation of the hindquarter.

Weight support: Contraction of the extensor muscles of the HL during plantar placement of the paw; or, elevation of the hindquarter.

Plantar stepping: The paw is in *plantar* contact with weight support and then the HL is advanced forward and *plantar* contact with weight support is reestablished.

Dorsal stepping: Weight is supported through the dorsal surface of the paw at some point in the step cycle.

FL–HL coordination: For every FL step a HL step is taken and the HLs alternate.

Occasional: Less than or equal to half; #50%.

Frequent: More than half but not always; 51–94%.

Consistent: Nearly always or always; 95–100%.

Trunk instability: Lateral weight shifts which cause waddling from side to side or a partial collapse of the trunk.



2.6 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Όλα τα αποτελέσματα καταγράφηκαν και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων για τη σύγκριση και εύρεση διαφορών μεταξύ των ομάδων, έγινε με τη χρήση Kruskal-Wallis (Ανοva) και Mann-Whitney U Test. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως $p < 0.05$. Όλες οι στατιστικές μετρήσεις διενεργήθηκαν με χρήση του SPSS, version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).



2.7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αμέσως μετά από την αφαίρεση της αγγειολαβίδας σε όλα τα πειραματόζωα διαπιστώσαμε την ύπαρξη μιας μαύρης γραμμής κάθετης στον επιμήκη άξονα του νωτιαίου μυελού που αντιστοιχούσε στην περιοχή που είχε τοποθετηθεί η αγγειολαβίδα. Εικ.5.

Στις 6 ώρες μετά το χειρουργείο όλα τα πειραματόζωα εμφάνιζαν πλήρη παραπληγία με ορθοκυστικές διαταραχές. Δεν μπορούσαν να πραγματοποιήσουν την παραμικρή κίνηση στα κάτω άκρα (score 0), ενώ η εκκένωση της κύστης πραγματοποιούνταν ημερησίως με μάλαξη της. Τα αποτελέσματα από τις 24 ώρες (1^η μετεγχειρητική ημέρα) ως την 41^η ημέρα απεικονίζονται στον πίνακα 1 (Πιν.1).

Στις 24 ώρες η Ομάδα Α είχε μέση τιμή βαθμολογίας 0.7 ± 0.48 , η Ομάδα Β 0.5 ± 0.52 και η Ομάδα Γ Ομάδα 0.4 ± 0.51 . Στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπήρξε ανάμεσα σε αυτές τις τιμές ($p > 0.05$). Ωστόσο, από την 3^η ημέρα οι ομάδες που ελάμβαναν ερυθροποιητίνη είχαν υψηλότερη μέση τιμή βαθμολόγησης, που συνεχίστηκε έως το τέλος της μελέτης με στατιστικά σημαντική διαφορά διαρκώς ($p < 0.05$).

Από την ημέρα 5 μέχρι την ημέρα 19, η Ομάδα Β παρουσίαζε καλύτερα αποτελέσματα (μεγαλύτερο score) σε σχέση με την Ομάδα Α, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα. Την 11^η ημέρα η Ομάδα Β είχε μέση τιμή 9.2 ± 1.98 , ενώ η Ομάδα Α επέτυχε την αντίστοιχη λειτουργική ικανότητα (9 ± 1.41) με καθυστέρηση 4 ημερών. Θεωρούμε ότι η επίτευξη βαθμολόγησης με 9 είναι σημαντικό σημείο στην εξέλιξη της νευρικής αποκατάστασης καθώς τότε το πειραματόζωο εκδηλώνει ικανότητα για στήριξη βάρους στα οπίσθια άκρα.

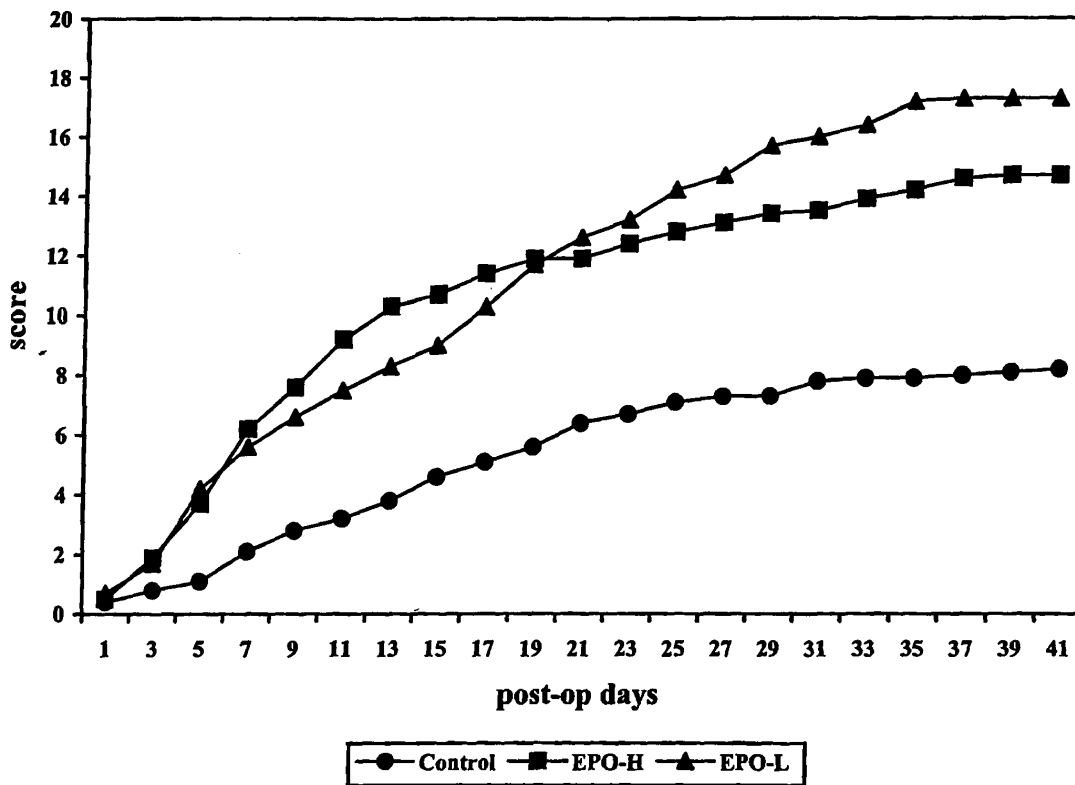
Την 13^η ημέρα υπήρξε η μεγαλύτερη διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες που έλαβαν ερυθροποιητίνη, που ήταν 2 βαθμοί. Μετά από αυτό το σημείο, η βελτιωνόταν με μικρότερο ρυθμό σε σχέση με την Ομάδα Α, η οποία διατήρησε σταθερό το ρυθμό προόδου της. Αυτό είχε σαν συνέπεια να εξισωθούν οι μέσες τιμές των δύο ομάδων την 19^η ημέρα (Ομάδα Α 11.7 ± 1.41 , Ομάδα Β 11.9 ± 2.33). Η Ομάδα Α συνέχισε να βελτιώνεται περισσότερο σε σχέση με την Ομάδα Β και πετύχαινε μεγαλύτερη βαθμολογία. Την 29^η ημέρα η διαφορά τους απέκτησε στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.05$) η οποία παρέμεινε μέχρι το τέλος της μελέτης.

Στις 6 εβδομάδες παρακολούθησης (41 ημέρες) το τελικό αποτέλεσμα για την Ομάδα Α ήταν 17.3 ± 1.15 ενώ για την Ομάδα Β 14.7 ± 1.82 ($p = 0.003$). Η βαθμολογία 17 περιλαμβάνει επιπλέον της 14, συχνό (περισσότερο από το μισό, αλλά όχι συνεχώς, 51-94%) έλεγχο και χρήση των δακτύλων του ποδιού του οπισθίου άκρου κατά την φάση της προώθησης.



Η Ομάδα ελέγχου Γ, την 5^η ημέρα είχε μέση τιμή 1.1 ± 0.31 και άρχισε να βελτιώνεται φτάνοντας την τελική τιμή 8.2 ± 0.78 στις 6 εβδομάδες. Οι τιμές που είναι μεγαλύτερες από 14 περιλαμβάνουν τη συνεχή στήριξη του βάρους και συντονισμό της λειτουργικότητας των πρόσθιων με των οπίσθιων άκρων. Η βαθμολογία 8 στερείται αυτής της σημαντικής δυνατότητας. Εάν συγκρίνουμε τις μέσες τελικές τιμές των ομάδων της ερυθροποιητίνης με την ομάδα ελέγχου θα δούμε ότι υπάρχει πολύ υψηλή στατιστική σημαντικότητα $p < 0.0001$.

Γραφική παράσταση αποτελεσμάτων



Group EPO-L: Ομάδα Α, μικρής συνολικής δόσης rh-EPO, -▲-

Group EPO-H: Ομάδα Β, μεγάλης συνολικής δόσης rh-EPO, -■-

Control: Ομάδα Ελέγχου, -◆-

Score: Μέση τιμή βαθμολόγησης

Post-op days: Μετεγχειρητική ημέρα



ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ

ΟΜΑΔΑ	MTX1	MTX 3	MTX 5	MTX 7	MTX 9	MTX 11
Γ	0,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00
	0,00	0,00	1,00	1,00	2,00	2,00
	0,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00
	0,00	0,00	1,00	1,00	2,00	2,00
	1,00	1,00	1,00	3,00	5,00	7,00
	1,00	1,00	1,00	3,00	5,00	5,00
	0,00	1,00	1,00	3,00	3,00	4,00
	1,00	1,00	2,00	3,00	3,00	3,00
	0,00	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00
	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	3,00
Μέση Τιμή	0,40	0,80	1,10	2,10	2,80	3,20
B	0,00	1,00	2,00	3,00	8,00	8,00
	0,00	1,00	2,00	8,00	8,00	8,00
	0,00	1,00	1,00	3,00	8,00	8,00
	1,00	3,00	4,00	7,00	7,00	13,00
	0,00	2,00	4,00	7,00	7,00	8,00
	0,00	1,00	3,00	5,00	6,00	7,00
	1,00	1,00	3,00	8,00	8,00	10,00
	1,00	3,00	7,00	7,00	8,00	8,00
	1,00	4,00	7,00	8,00	8,00	12,00
	1,00	2,00	4,00	6,00	8,00	10,00
Μέση Τιμή	0,50	1,90	3,70	6,20	7,60	9,20
A	1,00	2,00	4,00	6,00	7,00	8,00
	1,00	1,00	3,00	4,00	6,00	6,00
	0,00	1,00	3,00	4,00	4,00	5,00
	1,00	2,00	5,00	6,00	7,00	8,00
	0,00	1,00	4,00	6,00	7,00	8,00
	0,00	1,00	4,00	6,00	7,00	8,00
	1,00	1,00	4,00	6,00	6,00	7,00
	1,00	2,00	5,00	6,00	6,00	7,00
	1,00	3,00	5,00	6,00	8,00	9,00
	1,00	3,00	5,00	6,00	8,00	9,00
Μέση Τιμή	0,70	1,70	4,20	5,60	6,60	7,50

Ομάδα A: Ομάδα μικρής συνολικής δόσης rh-EPO

Ομάδα B: Ομάδα μεγάλης συνολικής δόσης rh-EPO

Ομάδα Γ: Ομάδα Ελέγχου

Μέση τιμή: Μέση τιμή βαθμολόγησης

MTX: Μετεγχειρητική ημέρα



ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ

MTX 13	MTX 15	MTX 17	MTX 19	MTX 21	MTX 23	MTX 25
2,00	3,00	3,00	3,00	5,00	5,00	7,00
4,00	5,00	5,00	7,00	7,00	7,00	8,00
2,00	4,00	5,00	6,00	7,00	7,00	7,00
3,00	5,00	5,00	6,00	6,00	6,00	7,00
7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	8,00	8,00
5,00	5,00	5,00	5,00	7,00	7,00	7,00
6,00	6,00	7,00	7,00	8,00	8,00	8,00
4,00	4,00	6,00	6,00	6,00	7,00	7,00
2,00	2,00	3,00	3,00	4,00	5,00	5,00
3,00	5,00	5,00	6,00	7,00	7,00	7,00
3,80	4,60	5,10	5,60	6,40	6,70	7,10
9,00	9,00	9,00	9,00	9,00	10,00	10,00
9,00	10,00	11,00	12,00	12,00	12,00	13,00
9,00	10,00	10,00	10,00	10,00	13,00	13,00
13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
10,00	10,00	12,00	13,00	13,00	13,00	14,00
7,00	8,00	8,00	9,00	9,00	10,00	10,00
12,00	12,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
9,00	9,00	10,00	10,00	10,00	10,00	11,00
14,00	15,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
11,00	11,00	12,00	14,00	14,00	14,00	15,00
10,30	10,70	11,40	11,90	11,90	12,40	12,80
8,00	9,00	10,00	12,00	13,00	13,00	14,00
7,00	9,00	10,00	12,00	13,00	13,00	14,00
5,00	6,00	7,00	9,00	11,00	12,00	13,00
8,00	9,00	12,00	13,00	15,00	15,00	16,00
10,00	10,00	11,00	12,00	13,00	14,00	15,00
10,00	10,00	11,00	12,00	13,00	14,00	15,00
7,00	8,00	9,00	10,00	11,00	11,00	12,00
7,00	8,00	10,00	11,00	11,00	12,00	13,00
10,00	10,00	11,00	12,00	12,00	13,00	14,00
11,00	11,00	12,00	14,00	14,00	15,00	16,00
8,30	9,00	10,30	11,70	12,60	13,20	14,20



ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ

ΟΜΑΔΑ	MTX 27	MTX 29	MTX 31	MTX 33	MTX 35
Γ	7,00	7,00	8,00	8,00	8,00
	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	8,00	8,00	10,00	10,00	10,00
	7,00	7,00	8,00	8,00	8,00
	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
	7,00	7,00	8,00	8,00	8,00
	6,00	6,00	6,00	7,00	7,00
	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Μέση Τιμή	7,30	7,30	7,80	7,90	7,90
B	10,00	11,00	11,00	12,00	12,00
	13,00	13,00	14,00	14,00	16,00
	13,00	13,00	13,00	15,00	15,00
	13,00	15,00	15,00	15,00	15,00
	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00
	14,00	14,00	14,00	15,00	15,00
	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00
	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
	15,00	15,00	15,00	15,00	16,00
Μέση Τιμή	13,10	13,40	13,50	13,90	14,20
A	14,00	16,00	16,00	17,00	18,00
	14,00	16,00	16,00	17,00	18,00
	15,00	15,00	15,00	16,00	17,00
	16,00	17,00	17,00	17,00	18,00
	14,00	16,00	16,00	16,00	18,00
	16,00	16,00	16,00	17,00	17,00
	13,00	13,00	14,00	14,00	15,00
	13,00	14,00	14,00	14,00	15,00
	15,00	17,00	17,00	17,00	17,00
	17,00	17,00	19,00	19,00	19,00
Μέση Τιμή	14,70	15,70	16,00	16,40	17,20

Ομάδα A: Ομάδα μικρής συνολικής δόσης rh-EPO

Ομάδα B: Ομάδα μεγάλης συνολικής δόσης rh-EPO

Ομάδα Γ: Ομάδα Ελέγχου

Μέση τιμή: Μέση τιμή βαθμολόγησης

MTX: Μετεγχειρητική ημέρα



ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ

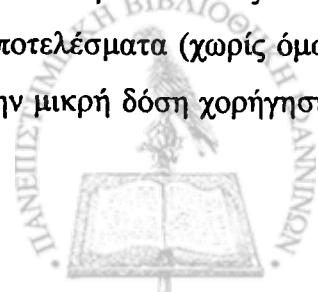
MTX 37	MTX 39	MTX 41
8,00	8,00	8,00
8,00	9,00	9,00
8,00	8,00	8,00
7,00	7,00	8,00
10,00	10,00	10,00
8,00	8,00	8,00
8,00	8,00	8,00
8,00	8,00	8,00
7,00	7,00	7,00
8,00	8,00	8,00
8,00	8,10	8,20
14,00	14,00	14,00
16,00	16,00	16,00
15,00	15,00	15,00
15,00	15,00	15,00
14,00	14,00	14,00
12,00	12,00	12,00
15,00	15,00	15,00
12,00	12,00	12,00
17,00	18,00	18,00
16,00	16,00	16,00
14,60	14,70	14,70
18,00	18,00	18,00
18,00	18,00	18,00
17,00	17,00	17,00
18,00	18,00	18,00
18,00	18,00	18,00
17,00	17,00	17,00
15,00	15,00	15,00
16,00	16,00	16,00
17,00	17,00	17,00
19,00	19,00	19,00
17,30	17,30	17,30



2.8 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι κακώσεις νωτιαίου μυελού επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη νευρική-κινητική λειτουργία και ικανότητα του ανθρώπου. Το γεγονός αυτό αυξάνει τη συνολική νοσηρότητα, επηρεάζει σημαντικά τη συμμετοχή και την αυτονομία του στις καθημερινές δραστηριότητες, έχοντας επίσης κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις. Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για να παρέμβουμε θεραπευτικά και να βελτιώσουμε την κινητική αποκατάσταση. Στη βιβλιογραφία βλέπουμε ότι αυξάνει διαρκώς ο όγκος των πληροφοριών σχετικά με τις έξω-ερυθροποιητικές ιδιότητες της ερυθροποιητίνης και ειδικότερα, οι νευροπροστατευτικές ιδιότητες που εμφανίζει στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα σε πειραματικό κυρίως επίπεδο [214,239,257]. Αρκετές πειραματικές εργασίες έχουν σαφώς δείξει ότι ακόμα και μικρές δόσεις ερυθροποιητίνης έχουν θετική επίδραση στην τραυματισμένο νωτιαίο μυελό [246,258]. Στην πειραματική μελέτη που πραγματοποιήσαμε, ερευνήσαμε όχι μόνο τη δράση της ερυθροποιητίνης σε ΟΚΝΜ σε ποντίκια, αλλά και τη σχετική αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των τριών ομάδων, όντως ανάδειξε τη διαφορά στην κινητική τους εξέλιξη. Οι ομάδες που έλαβαν ερυθροποιητίνη είχαν ανώτερη κινητική λειτουργία, στατιστικά πολύ σημαντική, σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι δύο ομάδες που έλαβαν ερυθροποιητίνη αρχικά είχαν παρόμοια εξελικτική πορεία, με την Ομάδα Β (υψηλή δόση) να υπερέχει σχετικά της Ομάδας Α, χωρίς όμως η διαφορά αυτή να αποκτά στατιστική σημαντικότητα. Η μεγαλύτερη διαφορά τους έφτασε την 19^η ημέρα όπου η Ομάδα Β προηγείτο κατά 2 βαθμούς. Την 19^η ημέρα οι βαθμολογίες των δύο ομάδων εξισώθηκαν και η Ομάδα Α συνέχισε να βελτιώνεται με μεγαλύτερο ρυθμό από την Ομάδα Β. Έτσι στις έξι εβδομάδες παρακολούθησης, η Ομάδα Α (μικρή συνολική δόση) σημείωσε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη μέση τιμή βαθμολόγησης.

Τα αποτελέσματα αυτά σχετίζονται με τα αποτελέσματα της μελέτης των Grasso et al [214]. Αυτοί μελέτησαν την εμφάνιση των υποδοχέων ερυθροποιητίνης (EPO-R) σε τραυματισμένο νωτιαίο μυελό. Παρατήρησαν ότι η έκφραση των υποδοχέων φτάνει στο μέγιστο την 8^η ημέρα και μετά σταδιακά ελαττώνεται παραμένοντας σχετικά υψηλή μέχρι την 14^η ημέρα. Αυτό σημαίνει ότι εάν χορηγηθεί εξωγενώς ερυθροποιητίνη σε αυτό το χρονικό διάστημα, θα υπάρχουν υποδοχείς για να συνδεθεί και να δράσει. Η Ομάδα Β έλαβε ερυθροποιητίνη μέχρι την 25^η ημέρα (14 δόσεις) ενώ η Ομάδα Α έλαβε 2 δόσεις. Έτσι αρχικά, η ομάδα με την υψηλή δόση επέτυχε καλύτερα σχετικά αποτελέσματα (χωρίς όμως να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα), αλλά τελικά η ομάδα με την μικρή δόση χορήγησης



βαθμολογήθηκε υψηλότερα ($p < 0.05$). Η διαφορά αυτή προφανώς οφείλεται στην ερυθροποιητική δράση της ερυθροποιητίνης. Όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις ερυθροποιητίνης, υπάρχει ο κίνδυνος της πολύ-ερυθραιμίας [259,260]. Η "υπερδοσολογία" προκαλεί μεγάλη αύξηση του αιματοκρίτη και τη γλοιότητα του αίματος που πιθανών αυξάνει την θρομβογένεση και ασκεί αρνητική επίδραση στην οξυγόνωση των ιστών [261]. Πρόσφατα έχουν συντεθεί ανάλογα ερυθροποιητίνης τα οποία διατηρούν τις έξω-ερυθροποιητικές ιδιότητες της ερυθροποιητίνης χωρίς όμως να ασκούν δράση στην ερυθροποίηση [239,241,262].

Προς το παρόν δεν υπάρχει άμεση μορφή αποτελεσματικής φαρμακευτικής θεραπείας. Η χρήση της μεθυλπρεδνιζολόνης, όπως έχει φανεί από τις National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS II and III) [137-139,263], καθώς επίσης και η χορήγηση γαγγλιοσιδών όπως προκύπτει από την Maryland and Sygen GM-1 ganglioside trials [144], φαίνεται να έχει θετική επίδραση στην εξέλιξη της νευρικής κάκωσης. Πλέον η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης (solu-Medrol) εντός των πρώτων 8 ωρών από την κάκωση, αποτελεί συνήθη κλινική πρακτική, η οποία έχει και νομικό χαρακτήρα. Ωστόσο το όφελος στη βελτίωση της νευρικής λειτουργίας, αντισταθμίζεται από τις παρενέργειες των υψηλών δόσεων κορτιζόνης [263]. Επίσης, η πρόσφατη βιβλιογραφία αμφισβητεί τη μεθοδολογία προηγούμενων μελετών αναφορικά με τη δράση της κορτιζόνης και αμφιβάλλει για την πραγματική αποτελεσματικότητα της μεθυλπρεδνιζολόνης στις κλειστές κακώσεις σπονδυλικής στήλης [213].

Οι Gorio et al., μελέτησαν την επίδραση της συγχορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης και ερυθροποιητίνης σε πειραματικό μοντέλο [214]. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μεθυλπρεδνιζολόνη ουδετεροποιεί τη δράση της ερυθροποιητίνης. Σε αντίθεση με αυτά τα αποτελέσματα, οι Cetin et al., (2006) χρησιμοποίησαν το aneurysmal clip model σε ποντίκια και παρατήρησαν κλινικά και ιστοπαθολογικά τη μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα που χορηγήθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη και ερυθροποιητίνη 3.000 IU [245].

Η σύγχρονη τάση των πειραματικών εργασιών με φαρμακευτικούς παράγοντες εστιάζεται σε μεθόδους που έχουν σκοπό να ελαττώσουν το δευτερογενή παθοφυσιολογικό μηχανισμό απώλειας νευρικών κυττάρων. Τέτοιοι φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν δοκιμαστεί σε πειραματικό επίπεδο και φαίνονται αρκετά υποσχόμενοι είναι η ερυθροποιητίνη [246], η ριζουλόλη [158], η μινοκυκλίνη [198] και η πολυεθυλική γλυκόλη [199]. Παρότι δεν υπάρχει ένα γενικά αποδεκτό μοριακό μονοπάτι δράσης της ερυθροποιητίνης, φαίνεται ότι τελικά έχει νευροπροστατευτική δράση μετά από κάκωση ή

ισχαιμία. Ο τελικός μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της ενεργοποίησης του συστήματος των κασπασών και ελάττωση της απόπτωσης των νευρικών και γλοιακών κυττάρων [264].

2.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η Ερυθροποιητίνη αναδεικνύεται ως ένας υποσχόμενος φαρμακευτικός παράγοντας, αλλά είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν κλινικές μελέτες για να ποσοτικοποιήσουν το κλινικό αποτέλεσμα σε κακώσεις του νευρικού συστήματος. Υπάρχουν πολλές παράμετροι που δεν μπορούν να ελεγχθούν, όπως η βαρύτητα και η διάρκεια της αρχικής κάκωσης, η σταθερότητα της σπονδυλικής στήλης, συνυπάρχουσες κακώσεις, το επίπεδο της κάκωσης, προϋπάρχουσα παθολογία, ο χρόνος που πέρασε μέχρι την έναρξη της θεραπείας και η επίδραση από άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Από αυτή την άποψη, οι πειραματικές μελέτες έχουν ιδιαίτερη αξία καθώς αναδυνκνείουν την εν δυνάμει ποιοτική και ποσοτική δράση της ερυθροποιητίνης στις νευρικές δομές. Περιορισμό στη μελέτη μας αποτελεί η έλλειψη ιστολογικής μελέτης. Ωστόσο, ακολουθήσαμε ένα λεπτομερές πρωτόκολλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης της εξέλιξης της ικανότητας βάδισης, δύο διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων. Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα άλλων εργασιών αναφορικά με την θετική δράση στις OKNM. Το καινούργιο στοιχείο που προέκυψε από τη μελέτη αυτή, είναι η σημαντικότητα των χορηγουμένων δόσεων, καθώς οι μεγάλες δόσεις ερυθροποιητίνης φαίνεται να έχουν λιγότερο καλό αποτέλεσμα στο τελικό λειτουργικό αποτέλεσμα.



3. ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ



Κοντογεωργάκος Βασίλειος

Διδακτορική Διατριβή

Τίτλος: Η Δράση της Ερυθροποιητίνης σε Κακώσεις του Νωτιαίου Μυελού σε Ποντίκια

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Πειραματικά δεδομένα αναφορικά με την μη ερυθροποιητική δράση της Ερυθροποιητίνης, αναδεικνύουν έναν πιθανώς σημαντικό ρόλο της, στις κακώσεις του νωτιαίου μυελού. Με σκοπό να μελετήσουμε την αποτελεσματικότητα της ερυθροποιητίνης, πραγματοποιήσαμε μια πειραματική μελέτη σε ποντίκια προκαλώντας βλάβη στο νωτιαίο μυελό.

Υλικό και Μέθοδοι: Τριάντα ποντίκια χειρουργήθηκαν με οπίσθια πεταλεκτομή στο ύψος του Θ10 σπονδύλου και προκλήθηκε βλάβη του νωτιαίου μυελού εφαρμόζοντας επισκληρίδια μια αγγειολαβίδα ανευρύσματος για 60 δευτ. Μετά το χειρουργείο τα πειραματόζωα εμφάνισαν παραπληγία με διαταραχές ούρησης. Τα ποντίκια χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες από 10 πειραματόζωα η κάθε μία. Η πρώτη ομάδα Α έλαβε 2 δόσεις rhEPO 1000IU sc η κάθε μια, η δεύτερη ομάδα Β έλαβε 14 δόσεις και τρίτη η ομάδα Γ ελέγχου που έλαβε φυσιολογικό ορό. Η εκτίμηση της κινητικής προόδου έγινε με την κλίμακα Basso et al. επί 6 εβδομάδες.

Αποτελέσματα: Τα ποντίκια που έλαβαν ερυθροποιητίνη παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στο τέλος της μελέτης. Η ομάδα Α επέτυχε τελικό score 17.3 ± 1.15 , η ομάδα Β 14.7 ± 1.82 και η ομάδα Γ 8.2 ± 0.78 .

Συμπέρασμα: Φαίνεται ότι η ερυθροποιητίνη ασκεί ευεργετική δράση στο τελικό νευρολογικό αποτέλεσμα, μετά από ελεγχόμενο τραύμα στο νωτιαίο μυελό σε ποντίκια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα ποντίκια με τη μικρή συνολικά δόση είχαν καλύτερο τελικό κινητικό αποτέλεσμα. Η ομάδα με τις πολλές δόσεις ενώ αρχικά παρουσίαζαν τάση για γρηγορότερη κινητική βελτίωση, τελικά δεν έδειξε τόσο καλά αποτελέσματα, όπως επέτυχε η ομάδα της μικρότερης δόσης. Οι χορηγούμενες δόσεις, η οδός χορήγησης και το κατάλληλο θεραπευτικό παράθυρο είναι παράμετροι που χρίζουν διευκρίνησης.



Vasileios Kontogeorgakos, MD

Doctoral Thesis

Title: the Efficacy of Erythropoietin on Spinal Cord Injury in a Rat Model

SUMMARY

Purpose: Experimental and clinical studies on erythropoietin (EPO) have revealed a potential neuroprotective action. In order to evaluate the efficacy of different doses of EPO, we conducted a study using the aneurysmal clip model to produce spinal cord injury on rats.

Material and Method: Thirty rats operated with posterior laminectomy at thoracic 10th vertebra. Spinal cord trauma produced by extradural placement of the aneurysm clip, for 1 min. Animals divided into three groups; the first group received a low total EPO dose (EPO-L), (2 doses of 1000 IU each s.c). The second group was the high total EPO dose (EPO-H), (14 doses of 1000 IU each s.c) and the third was the Control group which received normal saline in the same time fashion with EPO-H group . Follow up was for 6 weeks. Estimation of the functional progress of each rat was calculated using the locomotor rating scale of Basso et al, with a range from 0 to 21.

Results: After surgery the animals suffered paraplegia with urinary disturbances. Rats' which received EPO demonstrated statistically significant functional improvement compared to the Control group, through-out study interval. On the last follow up at six weeks the EPO-L rats achieved a mean score 17.3 ± 1.15 , the EPO-H 14.7 ± 1.82 , and the control group 8.2 ± 0.78 .

Conclusion: The study resulted that EPO administration has a positive impact on the clinical evolution after controlled spinal cord trauma in rats. However the most important finding is that large doses are not as beneficial as lower doses do. Probably the relative less favorable action of high EPO doses should be attributed to the erythroid function and hematocrit (Hct) increase. The clinical implication of the total amount of EPO, as well as the fragmentation of doses and the suitable therapeutic window must be further studied.

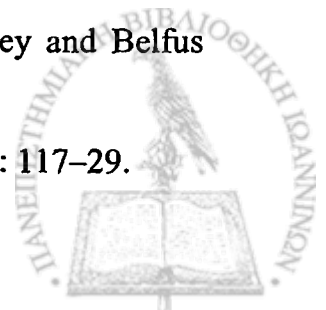


4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nobunaga AI, Go BK, Karunas RB. Recent demographic and injury trends in people served by the Model Spinal Cord Injury Care Systems. Arch Phys Med Rehabil 1999;80(11):1372-82
2. Stripling T. The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury. Paraplegia News 1990;8:50-4.
3. Eastwood EA, Hagglund KJ, Ragnarsson KT, Gordon WA, Marino RJ. Medical rehabilitation length of stay and outcomes for persons with traumatic spinal cord injury—1990-1997. Arch Phys Med Rehabil 1999;80(11):1457-63.
4. Kwon BK, Tetzlaff W. Spinal cord regeneration: from gene to transplants. Spine 2001;26(24 suppl):S13-22.
5. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. Lancet 2002; 359(9304):417-25.
6. DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1999;80(11):1411-9.
7. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W. Animal models used in spinal cord regeneration research. Spine 2002;27(14):1504-10.
8. Zwimpfer TJ, Bernstein M. Spinal cord concussion. J Neurosurg 1990;72(6):894-900.
9. Delamarter RB, Coyle J. Acute management of spinal cord injury. J Am Acad Orthop Surg 1999;7(3):166-75.
10. Licina P., Nowitzke A., Approach and considerations regarding the patient with spinal injury. Injury, Int. J. Care Injured (2005) 36, S-B2—S-B12
11. Σάββας Α. Επίτομη Ανατομική του Ανθρώπου και Άτλας. Δ έκδοση. Τομ Β. Το κεντρικό νευρικό σύστημα. 145-173
12. Grays Anatomy, Chapt 7, Neurology, 922-948, 37 Edition, Churchill Livingstone
13. Νευρολογία, Λογοθέτης Ι. Univrsity Studio Press. Θεσ/κη 1988, 104-105
14. Torr J.B.D. 1957, The blood supply to humans cord. M.D. Thesis University of Manchester
15. Gillilan L. 1958, The arterial blood supply of the human spinal cord. J. Comp. Neurol. 110, 75-104
16. Spine Secrets. Vincent J.Devlin. Regional Spinal Anatomy, 1-19, Hanley and Belfus INC. 2003
17. Kakulas BA. Pathology of spinal injuries. Cent Nerv Syst Trauma 1984; 1: 117-29.



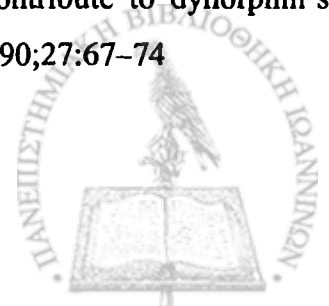
18. Tator CH. Spine-spinal cord relationships in spinal cord trauma. *Clin Neurosurg* 1983; 30: 479-94.
19. Collins WF. A review and update of experiment and clinical studies of spinal cord injury. *Paraplegia* 1983; 21: 204-19.
20. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 987-92
21. Allen, A.R., (1911). Surgery for experimental lesions of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. A preliminary report. *JAMA* 57, 878-80.
22. Baptiste D and Fehlings M. Pharmacological Approaches To Repair the Injured Spinal Cord. 2006, *Journal of neurotrauma*; 23,318-334
23. Casha, S., Yu, W.R., and Fehlings, M.G. (2001). Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat. *Neuroscience* 103, 203-218.
24. Balentine JD. Pathology of experimental spinal cord trauma: ultrastructure of axons and myelin. *Lab Invest* 1978;39:254-66.
25. Balentine JD, Hilton CW. Ultrastructural pathology of axons and myelin in calcium-induced myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1980;39:339
26. Dolan EJ, Tator CH, Endrenyi L. The value of decompression for acute experimental spinal cord compression injury. *J Neurosurg* 1980;53:749-55
27. Watanabe T, Yamamoto T, Abe Y, Saito N, Kumagai T, Kayama H. Differential activation of microglia after experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1999;16(3):255-65.
28. Ducker T. Experimental injury of the spinal cord. In: *Handbook of clinical neurology*. Vinken P, Bruyn GW, editors. New York: Elsevier, 1976:9-26.
29. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1971;35:700-8.
30. Dohrman G, Wagner FJ, Bucy P. Transitory traumatic paraplegia: electron microscopy of early alterations in myelinated nerve fibers. *J Neurosurg* 1972;36:407-15
31. Balentine JD. Pathology of experimental spinal cord trauma: ultrastructure of axons and myelin. *Lab Invest* 1978;39:254-66.
32. Means E, Anderson D. Neuronophagia by leukocytes in experimental spinal cord injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983;42:707-719.



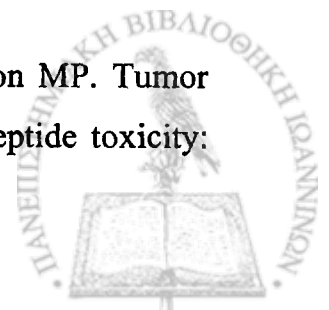
33. Blight A. Delayed demyelination and macrophage invasion: a candidate for secondary cell damage in spinal cord injury. *CNS Trauma* 1985;2:299-315.
34. Wagner F, Dhormann G, Bucy P. Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. *J Neurosurg* 1971;35:272-6.
35. Curat WL, Kingsley DP, Kendal BE, et al. MRI in chronic spinal cord trauma. *Neuroradiol.* 1992;35 30-35.
36. Kobrine A, Doyle T, Martins A. Autoregulation of spinal cord blood flow. *Clin Neurosurg* 1975;22:573-81.
37. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli HV. Experimental acute balloon compression of the spinal cord. Factors affecting disappearance and return of the spinal evoked response. *J Neurosurg* 1979;51: 841-45.
38. Senter HJ, Venes JL. Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1979;50:198-206.
39. Faden A, Jacobs P, Holaday J. Opiate antagonist improves neurologic recovery after spinal injury. *Science* 1981;211:493-4.
40. Faden AI, Jacobs TP, Mougey E, Holaday JW. Endorphins in experimental spinal injury: therapeutic effect of naloxone. *Ann Neurol* 1981;10:326-32.
41. Lukacova N, Halat G, Chavko M, Marsala J. Ischemia-reperfusion injury in the spinal cord of rabbits strongly enhances lipid peroxidation and modifies phospholipid profiles. *Neurochem Res* 1996; 21(8):869-73.
42. Basu S, Hellberg A, Ulus AT, Westman J, Karacagil S. Biomarkers of free radical injury during spinal cord ischemia. *FEBS Lett* 2001; 508(1):36-8.
43. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/ reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;53(1):135-59.
44. Braughler J, Hall E. Involvement of lipid peroxidation in CNS injury. *J Neurotrauma* 1992;9(Suppl):S1-7.
45. Demopoulos HB, Flamm E, Seligman M, Pietronigro D. Oxygen free radicals in central nervous system ischemia and trauma. In: Autor AP, editor. *Pathology of oxygen*. New York: Academic Press, 1982.
46. Choi D, Rothman S. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxicischemic neuronal death. *Ann Rev Neurosci* 1990;13:171-82.



47. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D. Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX, an antagonist of non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Exp Neurol* 1996;137(1):119–26.
48. Liu D, Xu GY, Pan E, McAdoo DJ. Neurotoxicity of glutamate at the concentration released upon spinal cord injury. *Neuroscience* 1999;93(4):1383–9.
49. Braughler JM, Duncan LA, Goodman T. Calcium enhances in vitro free radical-induced damage to brain synaptosomes, mitochondria, and cultured spinal cord neurons. *J Neurochem* 1985;45:1288–93.
50. Kwon B., Tetzlaff W., Grauer J., et al. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *J The Spine Journal* 4 (2004) 451–464
51. Chan SL, Mattson MP. Caspase and calpain substrates: roles in synaptic plasticity and cell death. *J Neurosci Res* 1999;58(1):167–90.
52. Banik NL, Shields DC, Ray S, et al. Role of calpain in spinal cord injury: effects of calpain and free radical inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 1998;844:131–7.
53. Wada S, Yone K, Ishidou Y, et al. 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.
54. Yanase M, Sakou T, Fukuda T. Role of N-methyl-D-aspartate receptor in acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 1995;83(5):884–8.
55. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D. Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX, an antagonist of non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Exper Neurol* 1996;137(1):119–26.
56. Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR. Effects of the sodium channel blocker tetrodotoxin on acute white matter pathology after experimental contusive spinal cord injury. *J Neurosci* 1999;19(14):6122–33.
57. Teng YD, Wrathall JR. Local blockade of sodium channels by tetrodotoxin ameliorates tissue loss and long-term functional deficits resulting from experimental spinal cord injury. *J Neurosci* 1997;17(11):4359–66.
58. Rosenberg LJ, Wrathall JR. Time course studies on the effectiveness of tetrodotoxin in reducing consequences of spinal cord contusion. *J Neurosci Res* 2001;66(2):191–202.
59. Faden A. Opioid and nonopioid actions mechanisms may contribute to dynorphin's pathophysiological actions in spinal cord injury. *Ann Neurol* 1990;27:67–74



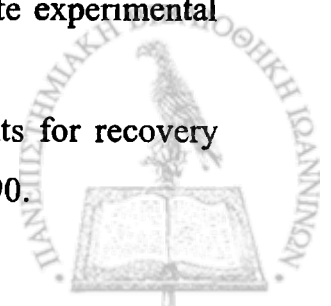
60. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med* 1990;322(20):1405-11.
61. Pitts LH, Ross A, Chase GA, Faden AI. Treatment with thyrotropinreleasing hormone (TRH) in patients with traumatic spinal cord injuries. *J Neurotrauma* 1995;12:235-43.
62. Hovda DA, Becker DP, Katayama Y. Secondary injury and acidosis. *J Neurotrauma* 1992;9(S1):S47-60.
63. Young W, Koreh I. Potassium and calcium changes in injured spinal cords. *Brain Res* 1986;365:42-53.
64. Anderson D, Means E, Waters T, Spears C. Spinal cord energy metabolism following compression trauma to the feline spinal cord. *J Neurosurg* 1980;53(3):375-80.
65. Anderson D, Prockop L, Means E, Hartley L. Cerebrospinal fluid lactate and electrolyte levels following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1976;44(6):715-22.
66. Watanabe T, Yamamoto T, Abe Y, Saito N, Kumagai T, Kayama H. Differential activation of microglia after experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1999;16(3):255-65.
67. Carlson SL, Parrish ME, Springer JE, Doty K, Dossett L. Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury. *Exper Neurol* 1998;151(1):77-88.
68. Wyss-Coray T, Borrow P, Brooker MJ, Mucke L. Astroglial overproduction of TGF-beta 1 enhances inflammatory central nervous system disease in transgenic mice. *J Neuroimmunol* 1997;77(1):45-50.
69. Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J Comp Neurol* 1997;377(3):443-64.
70. Bethea JR, Nagashima H, Acosta MC, et al. Systemically administered interleukin-10 reduces tumor necrosis factor-alpha production and significantly improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 1999;16(10):851-63.
71. Lavine SD, Hofman FM, Zlokovic BV. Circulating antibody against tumor necrosis factor-alpha protects rat brain from reperfusion injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18(1):52-8.
72. Barger SW, Horster D, Furukawa K, Goodman Y, Krieglstein J, Mattson MP. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity:



- evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca² accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(20):9328-32.
73. Cheng B, Christakos S, Mattson MP. Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron* 1994;12(1):139-153.
 74. Bethea JR. Spinal cord injury-induced inflammation: a dual-edged sword. *Prog Brain Res* 2000;128:33-42.
 75. Knoblach SM, Faden AI. Interleukin-10 improves outcome and alters proinflammatory cytokine expression after experimental traumatic brain injury. *Exp Neurol* 1998;153(1):143-51.
 76. Harada N, Taoka Y, Okajima K. Role of prostacyclin in the development of compression trauma-induced spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 2006 Dec;23(12):1739-49).
 77. Rosenblum W. Histopathologic clues to the pathways of neuronal death following ischemia/hypoxia. *J Neurotrauma* 1997;14: 313-26.
 78. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci* 1997;22(8):299-306.
 79. Raff M. Cell suicide for beginners. *Nature* 1998;396(6707):119-22.
 80. Emery E, Aldana P, Bunge MB, et al. Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg* 1998;89(6):911-20.
 81. Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, Masters JN, Beattie MS. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med* 1997;3(1):73-6.
 82. Springer JE, Azbill RD, Knapp PE. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. *Nat Med* 1999;5(8):943-6.
 83. Advance Trauma Life Support, ATLS, American College of Surgeons Committee on Trauma, Ελληνική Έκδοση, 1997, κεφ. 1, Αρχική Αξιολογήση και αντιμετώπιση. σελ. 41-83
 84. Freedman M.K, Vaccaro A, Daffner S, Fried G. Rehabilitation of the patient with tetraplegia and paraplegia. The adult and pediatric spine. pp 619-632, Vol.2, 3rd Ed. J. Frymoyer, S. Wiesel. Lippincot Williams & Wilkins, 2004.
 85. Advance Trauma Life Support, ATLS, American College of Surgeons Committee on Trauma, Ελληνική Έκδοση, 1997. Κεφ.7, Κακώσεις σπονδυλικής στήλης και νωτιαίου μυελού, σελ. 259-277.



86. Crosier KS, Graziani V, Dittuno JF Jr, et al. Spinal cord injury: prognosis for ambulation based on sensory examination in patients who are initially motor incomplete. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1991;72:119-121.
87. Katoh S, El Masry WS. Motor recovery of patients with motor paralysis and sensory sparing following cervical spinal cord injury. *Paraplegia* 1995;33:506-509.
88. *Νευρολογία*, Λογοθέτης Ι. Univrsity Studio Press. Θεσ/κη 1988, 293-296.
89. Sneider R.C. The syndrome of acute anterior spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1995;12:95-122
90. Bunge RP, Puckett WR, Becerra JL, Marcillo A, Quencer RM. Observations on the pathology of human spinal cord injury. A review and classification of 22 new cases with details from a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. *Adv Neurol* 1993;59:75-89.
91. Kakulas BA. The applied neuropathology of human spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999;37(2):79-88.
92. Kaelan C, Jacobsen P, Morling P, Kakulas BA. A quantitative study of motoneurons and cortico-spinal fibers related to function in human spinal cord injury (SCI). *Paraplegia* 1989;27(148):153.
93. Rivlin AS, Tator CH. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. *Surg Neurol* 1978; 10: 38-43.
94. Tarlov IM. Spinal cord injuries: early treatment. *Surg Clin North Am* 1955; 35: 591-607.
95. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli HV. Experimental acute balloon compression of the spinal cord: factors affecting disappearance and return of the spinal evoked response. *J Neurosurg* 1979; 51: 841-5.
96. Guha A, Tator CH, Endrenyi L, et al. Decompression of the spinal cord improves recovery after acute experimental spinal cord compression injury. *Paraplegia* 1987; 25: 324-39.
97. Carlson GD, Minato Y, Okada A, et al. Early time-dependent decompression for spinal cord injury: vascular mechanisms of recovery. *J Neurotrauma* 1997; 14: 951-62
98. Dolan EJ, Tator CH, Endrenyi L. The value of decompression for acute experimental spinal cord compression injury. *J Neurosurg* 1980; 53: 749-55.
99. Tarlov IM, Klinger H. Spinal cord compression studies: II. Time limits for recovery after acute compression in dogs. *Arch Neurol Psychiatry* 1954; 71: 271-90.



100. Tarlov I. Spinal cord compression studies. III. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. *Arch Neurol Psychiatry* 1954;71:588-97.
101. Dimar JR, Glassman SD, Raque GH, et al. The influence of spinal canal narrowing and timing of decompression on neurologic recovery after spinal cord contusion in a rat model. *Spine* 1999; 24: 1623-33
102. Heiden JS, Weiss MH, Rosenberg AW, Apuzzo ML, Kurze T. Management of cervical spine trauma in Southern California. 1975;43:732-736.
103. Marshall L, Knowlton S, Garfin S, et al. Deterioration following spinal cord injury: a multicenter study. *J Neurosurg* 1987;66:400-4.
104. Bohlman HH, Freehafer A. Late anterior decompression of spinal cord injuries. *J Bone Joint Surg Am* 1979; 57: 1025.
105. Bohlman HH, Kirkpatrick JS, Delamarter RB, et al. Anterior decompression for late pain and paralysis after fractures of the thoracolumbar spine. *Clin Orthop* 1994; 300: 24-9.
106. Transfeldt EE, White D, Bradford DS, et al. Delayed anterior decompression in patients with spinal cord and cauda equina injuries of the thoracolumbar spine. *Spine* 1990; 15: 953-7.
107. Bohlman HH, Anderson PA. Anterior decompression and arthrodesis of the cervical spine: long-term motor improvement: 1. Improvement in incomplete traumatic quadriplegia. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 671-82
108. Anderson PA, Bohlman HH. Anterior decompression and arthrodesis of the cervical spine: long-term motor improvement: II. Improvement in complete traumatic quadriplegia. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 683-92.
109. Burke DC, Berryman D. The place of closed manipulation in the management of flexion-rotation dislocations of the cervical spine. *J Bone Joint Surg Br* 1971; 53: 165-82
110. Tator CH, Fehlings MG, Thorpe K, et al. Current use and timing of spinal surgery for management of acute spinal cord injury in North America: results of a retrospective multicenter study. *J Neurosurg Spine* 1999; 71: 12-18.
111. Eismont FJ, Arena MJ, Green BA. Extrusion of an intervertebral disc associated with traumatic subluxation or dislocation of cervical facets. Case report. *J Bone Joint Surg* 1991;73A:1555-60.



112. Rizzolo SJ, Vaccaro AR, Cotler JM. Cervical spine trauma. *Spine* 1994;19(20):2288-98.
113. Darsaut TE, Ashforth R, Bhargava R. A pilot study of magnetic resonance imaging-guided closed reduction of cervical spine fractures. *Spine*. 2006 Aug 15;31(18):2085-90.
114. Aebi M, Mohler J, Zach GA, Morscher E. Indication, surgical technique, and results of 100 surgically-treated fractures and fracture locations of the cervical spine. *Clin Orthop* 1986;203:244-57
115. Levi L, Wolf A, Ragamonti D, Ragheb J, Mirvis S, Robinson W. Anterior decompression in cervical spine trauma: does the timing of surgery affect the outcome. *J Neurosurg* 1991;29:216-22.
116. Krengel W, Anderson P, Yuan H, et al. Early versus delayed stabilization after cervical spinal cord injury. *Orthop Trans* 1994;18:249-50.
117. Schlegel J, Bayley J, Yuan H, et al. Timing of surgical decompression and fixation of acute spinal fractures. *J Orthop Trauma* 1996;10:323-30.
118. Campagnolo D, Esquieres R, Kopacz K. Effect of timing of stabilization on length of stay and medical complications following spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1997;20:331-4.
119. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS, et al. Effect of surgery on motor recovery following traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 1996; 34: 188-92.
120. Waters RL, Meyer PR Jr, Adkins RH, et al. Emergency, acute, and surgical management of spine trauma. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1383-90.
121. The Role and Timing of Decompression in Acute Spinal Cord Injury: What Do We Know? What Should We Do? Fehlings M., Sekhon, L., Tator C. *Spine* 2001;26:S101-S110
122. Vaccaro AR, Daugherty RJ, Sheehan TP, et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury. *Spine* 1997; 22: 2609-13.
123. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. GM-1 ganglioside in human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992;9(2):S517-30.
124. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury—a randomized placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991;324(26):1829-38.



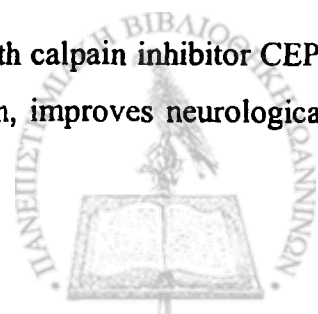
125. Bregman BS, Broude E, McAtee M, Kelley MS. Transplants and neurotrophic factors prevent atrophy of mature CNS neurons after spinal cord injury. *Exper Neurol* 1998;149(1):13-27.
126. Bregman BS, Diener PS, McAtee M, Dai HN, James C. Intervention strategies to enhance anatomical plasticity and recovery of function after spinal cord injury. *Adv Neurol* 1997;72:257-75.
127. Bregman BS, McAtee M, Dai HN, Kuhn PL. Neurotrophic factors increase axonal growth after spinal cord injury and transplantation in the adult rat. *Exper Neurol* 1997;148(2):475-94.
128. Cheng H, Cao Y, Olson L. Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function [see comments]. *Science* 1996;273(5274):510-3.
129. Diener PS, Bregman BS. Fetal spinal cord transplants support the development of target reaching and coordinated postural adjustments after neonatal cervical spinal cord injury. *J Neurosci* 1998;18(2):763-78.
130. Dohrman G, Wagner FJ, Bucy P. The microvasculature in transitory traumatic paraplegia. An electron microscopic study of the monkey. *J Neurosurg* 1971;35:263-71.
131. Ducker TB, Hamit HF. Experimental treatments of acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 1969;30(6):693-7.
132. Ducker TB, Zeidman SM. Spinal cord injury. Role of steroid therapy. *Spine* 1994;19(20):2281-7.
133. Young W. Molecular and cellular mechanisms of spinal cord injury therapies. In: Kalb RG, Strittmatter SM, editors. *Neurobiology of spinal cord injury*. Totowa: Humana Press, 2000:241-76.
134. Xu J., Fan G., Chen S., et al., Methylprednisolone inhibition of TNF-alpha expression and NF- κ B activation after spinal cord injury in rats. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 59,; 135-142.
135. Bracken M.B., and Holford, T.R.. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *J. Neurosurg.* 1993;79, 500-507.
136. Bracken M.B., Collins, W.F., Freeman, D.F., et al.. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984 ;251, 45-52.



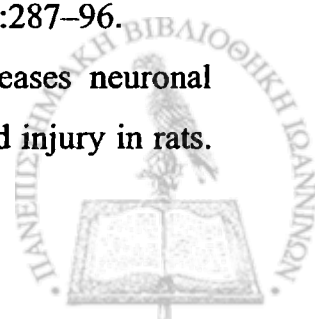
137. Bracken M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study.. *J. Neurosurg.* 1992;76, 23–31.
138. Bracken M.B., Shepard, M.J., Holford, T.R., et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997;277, 1597–1604.
139. Sayer F.T., Kronvall E., Nilsson O.G. Methylprednisolone treatment in acute spinal cord injury: the myth challenged through a structured analysis of published literature. *Spine J.* 2006;6, 335-343.
140. Fhelings M.G. (2001). Editorial: recommendations regarding the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: making sense out of the controversy. *Spine* 26, S56–S57
141. Hulbert R. J. (2001). The role of steroids in acute spinal cord injury: an evidence-based analysis. *Spine* 26, S39–S46.
142. Hall E.D. (1993). Lipid antioxidants in acute central nervous system injury. *Ann. Emerg. Med.* 22, 1022–1027.
143. Geisler F.H., Dorsey F.C. and Coleman W.P.. Recovery of motor function after spinal cord injury—a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N. Engl. J. Med.* 1991;324, 1829–1838.
144. Geisler F.H., Dorsey F.C., Coleman W.P, and Poonian, D.. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine* 2001;26, S87–S98.
145. Long J.B., Martinez-Arizala A., Petras J.M., and Holaday J.W. Endogenous opioids in spinal cord injury: a critical evaluation. *Cent. Nerv. Syst. Trauma* 1986;3, 295–315.
146. Bracken M.B., Shepard M.J., Collins W.F., et al.. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N. Engl. J. Med.* 1990;322, 1405–1411.
147. Gaviria M., Privat A., D'Arbigny P., Kamenka J., Haton, H., Ohanna F. Neuroprotective effects of a novel NMDA antagonist, gacyclidine, after experimental contusive spinal cord injury in adult rats. *Brain Res.* 2000;874, 200–209.



148. Lipton SA. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2006 2:160-70
149. Tadić M., D'Arbigny P., Mathu J.F., et al. 1999. Acute spinal cord injury: early care and treatment in a multicenter study with gacyclidine. *Society for Neuroscience. Abstract No. 444.2, 25 part 1, 1090.*
150. Dumont R.J., Verma S., Okonkwo D.O., et al. Acute spinal cord injury. Part II: contemporary pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacol.* 2001;24, 265–279.
151. Hashimoto T., and Fukuda N. Effect of thyrotropin-releasing hormone on the neurologic impairment in rats with spinal cord injury: treatment starting 24 h and 7 days after injury. *Eur. J. Pharmacol.* 1991;203, 25–32.
152. Pitts L.H., Ross A., Chase G.A., and Faden A.I. Treatment with thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with traumatic spinal cord injuries. *J. Neurotrauma* 1995;12,235–243.
153. Sekhon L.H., Fehlings M.G. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine* 2001;26, S2–S12.
154. Fehlings M.G., Tator C.H., Linden R.D. The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *J. Neurosurg.* 1989;71, 403–416.
155. Petitjean M.E., Pointillart V., Dixmerias, F., et al. Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1998 ;17, 114–122.
156. Rosenberg L.J., Teng Y.D, Wrathall J.R. Effects of the sodium channel blocker tetrodotoxin on acute white matter pathology after experimental contusive spinal cord injury. *J. Neurosci.* 1999;19:6122–6133.
157. Schwartz G., Fehlings M.G. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J. Neurosurg. Spine* 2001;94:245–256.
158. Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *ALS/Riluzole Study Group. N. Engl. J. Med.* 1994;330, 585–591.
159. Schumacher P.A., Eubanks J.H., Fehlings M.G. Increased calpain I-mediated proteolysis, and preferential loss of dephosphorylated NF200 following traumatic spinal cord injury. *Neuroscience* 1999;1:733–744.
160. Schumacher P.A., Siman R.G., Fehlings M.G. Pretreatment with calpain inhibitor CEP-4143 inhibits calpain I activation and cytoskeletal degradation, improves neurological



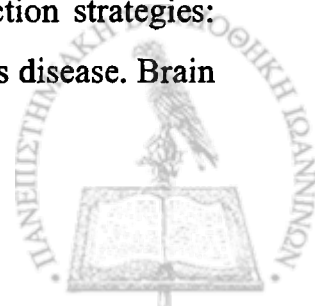
- function, and enhances axonal survival after traumatic spinal cord injury. *J. Neurochem* 2000;74:1646–1655.
161. Zhang S.X., Bondada V., Geddes J.W. Evaluation of conditions for calpain inhibition in the rat spinal cord: effective postinjury inhibition with intraspinal MDL28170 microinjection. *J. Neurotrauma* 2003;20:59–67.
162. Tenneti L., Lipton S.A. Involvement of activated caspase-3-like proteases in *N*-methyl-D-aspartate-induced apoptosis in cerebrocortical neurons. *J. Neurochem.* 2000;74:134–142.
163. Emery E., Aldana P., Bunge M.B., et al. Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J. Neurosurg.* 1998;89:911–920.
164. Li M., Ona V.O., Chen M., et al. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience* 2000;99:333–342.
165. Ozawa H., Keane R.W., Marcillo A.E., Diaz P.H., Dietrich W.D. Therapeutic strategies targeting caspase inhibition following spinal cord injury in rats. *Exp. Neurol.* 2002;177, 306–313.
166. Okutan O, Solaroglu I, Beskonakli E, Taskin Y. Recombinant human erythropoietin decreases myeloperoxidase and caspase-3 activity and improves early functional results after spinal cord injury in rats. *J Clin Neurosci.* 2007 Apr;14(4):364-8.
167. Bain JR. Peripheral nerve and neuromuscular allotransplantation: current status. *Microsurgery* 2000;20(8):384–8.
168. Gold BG. FK506 and the role of immunophilins in nerve regeneration. *Mol Neurobiol* 1997;15(3):285–306.
169. Diaz-Ruiz A., Rios C., Duarte I., et al. Cyclosporin-A inhibits lipid peroxidation after spinal cord injury in rats. *Neurosci. Lett.* 1999;266, 61–64.
170. Ibarra A., Correa D., Willms K., et al. Effects of cyclosporin-A on immune response, tissue protection and motor function of rats subjected to spinal cord injury. *Brain Res.* 2003;979, 165–178.
171. Wang MS, Gold BG. FK506 increases the regeneration of spinal cord axons in a predegenerated peripheral nerve autograft. *J Spinal Cord Med* 1999;22(4):287–96.
172. Madsen JR, MacDonald P, Irwin N, et al. Tacrolimus (FK506) increases neuronal expression of GAP-43 and improves functional recovery after spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 1998;154(2): 673–83.



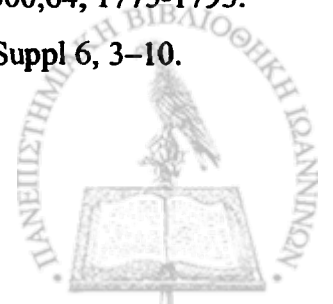
173. Hsu JY, McKeon R, Goussev S, et al, Matrix metalloproteinase-2 facilitates wound healing events that promote functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2006;26:9841-5980.
174. Barritt AW, Davies M, Marchand F, et al, Chondroitinase ABC promotes sprouting of intact and injured spinal systems after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2006 Oct 18;26(42):10856-67.
175. Jacobs W.B., and Fehlings M.G. The molecular basis of neural regeneration. *Neurosurgery* 53, 2003;943-949.
176. Hauben E., Butovsky O., Nevo U., et al. Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J. Neurosci.* 2000;20, 6421-6430.
177. Hauben E., Gothilf A., Cohen A., et al. Vaccination with dendritic cells pulsed with peptides of myelin basic protein promotes functional recovery from spinal cord injury. *J. Neurosci.* 2003;23, 8808-8819.
178. Jones T.B., Ankeny D.P., Guan Z., et al. Passive or active immunization with myelin basic protein impairs neurological function and exacerbates neuropathology after spinal cord injury in rats. *J. Neurosci.* 2004;24, 3752-3761.
179. Tatagiba M, Breosamle C, Schwab ME. Regeneration of injured axons in the adult mammalian central nervous system. *Neurosurgery* 1997;40(3):541-7.
180. Perry V.H., Brown M.C., Gordon S. The macrophage response to central and peripheral nerve injury. A possible role for macrophages in regeneration. *J. Exp. Med.* 1987;165, 1218-1223.
181. Franzen R, Schoenen J, Leprince P, Joosten E, Moonen G, Martin D. Effects of macrophage transplantation in the injured adult rat spinal cord: a combined immunocytochemical and biochemical study. *J Neurosci Res* 1998;51(3):316-27.
182. Heumann R., Lindholm D., Bandtlow C., et al. Differential regulation of mRNA encoding nerve growth factor and its receptor in rat sciatic nerve during development, degeneration, and regeneration: role of macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1987;84, 8735-8739.
183. Prewitt CM, Niesman IR, Kane CJ, Houlae JD. Activated macrophage/ microglial cells can promote the regeneration of sensory axons into the injured spinal cord. *Exper Neurol* 1997;148(2):433-43.



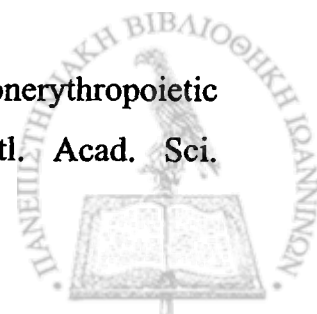
184. Bomstein Y., Marder J.B., Vitner K., et al. Features of skin-coincubated macrophages that promote recovery from spinal cord injury. *J. Neuroimmunol.* 2003;142, 10–16.
185. Mocchetti I, Wrathall JR. Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *J Neurotrauma* 1995;12(5):853–70.
186. Lee TT, Green BA, Dietrich WD, Yeziarski RP. Neuroprotective effects of basic fibroblast growth factor following spinal cord contusion injury in the rat. *J Neurotrauma* 1999;16(5):347–56.
187. Baffour R, Achanta K, Kaufman J, et al. Synergistic effect of basic fibroblast growth factor and methylprednisolone on neurological function after experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1995;83(1):105–10.
188. Guha A, Tator C, Smith C, Piper I. Improvement in posttraumatic spinal cord blood flow with a combination of a calcium channel blocker and a vasopressor. *J Trauma* 1989;29:1440–7.
189. McDonald JW, Liu XZ, Qu Y, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med* 1999;5(12):1410–2.
190. Lee JP, Jeyakumar M, Gonzalez R, et al, Stem cells act through multiple mechanisms to benefit mice with neurodegenerative metabolic disease. *Nat Med.* 2007;4:439-47
191. Bregman BS, Broude E, McAtee M, Kelley MS. Transplants and neurotrophic factors prevent atrophy of mature CNS neurons after spinal cord injury. *Exper Neurol* 1998;149(1):13–27.
192. Giovanini MA, Reier PJ, Eskin TA, Wirth E, Anderson DK. Characteristics of human fetal spinal cord grafts in the adult rat spinal cord: influences of lesion and grafting conditions. *Exper Neurol* 1997;148(2):523–43.
193. Cheng H, Cao Y, Olson L. Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function [see comments]. *Science* 1996;273:510–3.
194. Cheng H, Olson L. A new surgical technique that allows proximodistal regeneration of 5-HT fibers after complete transection of the rat spinal cord. *Exper Neurol* 1995;136:149–61.
195. Olson L, Cheng H, Zetterstrom RH, et al. On CNS repair and protection strategies: novel approaches with implications for spinal cord injury and Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 1998;26:302–5.



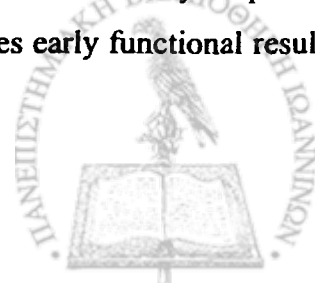
196. Wells J.E., Hurlbert R.J., Fehlings M.G., Yong V.W. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain* 2003;126, 1628–1637.
197. Stirling D.P., Khodarahmi K., Liu J., et al. Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury. *J. Neurosci.* 2004;24,2182–2190.
198. Shi R., Borgens R.B. Anatomical repair of nerve membranes in crushed mammalian spinal cord with polyethylene glycol. *J. Neurocytol.* 2000;29, 633–643.
199. Borgens R.B., Bohnert D., Duerstock B., Spomar D., Lee R.C. Subcutaneous tri-block copolymer produces recovery from spinal cord injury. *J. Neurosci. Res.* 2004;76, 141–154.
200. Jalink K, VAan Corven EJ, Hengeveld T, Morii N, Narumiya S, Moolenaar WH. Inhibition of lysophosphatidate- and thrombin-induced neurite retraction and neuronal cell rounding by ADP ribosylation of the small GTP-binding protein Rho. *J. Cell Biol.* 1994;126, 801–810.
201. Madura T, Yamashita T, Kubo T, Fujitani M, Hosokawa K, Tohyama M. Activation of Rho in the injured axons following spinal cord injury. *EMBO Rep.* 2004;5, 412–417.
202. Dergham P, Ellezam B, Essagia C, Avedissian H, Lubell WD, Mckerracher L. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J. Neurosci.* 2002;22, 6570–6577.
203. Laufs U, Endres M, Stagliano N, et al. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J. Clin. Invest.* 2000;106, 15–24.
204. Carnot, P. and Deflandre, C. Sur l'activité hémopoïétique des différents organes au cours de la régénération du sang. *C. R. Acad. Sci. Paris* 1906;143, 432-435.
205. Fisher, J. W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp. Biol. Med.* 2003;228, 1-14.
206. Tan, C. C., Eckardt, K.-U., Firth, J. D. and Ratcliffe, P. J. Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1992;263, F474-F481.
207. Sasaki R., Masuda S, and Nagao M. Erythropoietin: multiple physiological functions and regulation of biosynthesis. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2000;64, 1775-1793.
208. Jelkmann W. Biology of erythropoietin. *Clin. Invest.* 1994;72, Suppl 6, 3–10.



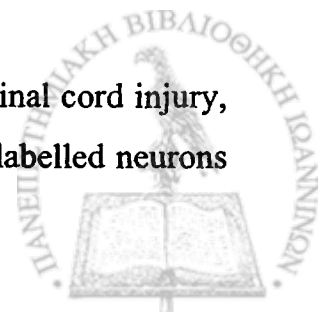
209. Semenza G. L., Wang G. L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol. Cell. Biol.* 1992;12, 5447-5454.
210. Gassmann M., Heinicke K., Soliz J., et al. Non-erythroid functions of erythropoietin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003;543, 323-330.
211. Wickrema A, Krantz SB, Winkelmann JC, Bondurant MC. Differentiation and erythropoietin receptor gene expression in human erythroid progenitor cells. *Blood* 80:1940-1949, 1992.
212. Sawyer ST, Koury MJ. Erythropoietin requirement during terminal erythroid differentiation: the role of surface receptors for erythropoietin (Abs). *J Cell Biol* 105:1077, 1987.
213. Grasso G., Sfacteria A., Passalacqua M., et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression after experimental spinal cord injury encourages therapy by exogenous erythropoietin. *Neurosurgery* 2005;56:821-827.
214. Chavez J. C., Agani F., Pichiule P. LaManna J. C. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α in the brain of rats during chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89:1937-1942.
215. Stroka D.M., Burkhardt T., Desbaillets I., Wenger R.H., Bauer C., Gassmann M., Candinas D. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J.* 2001;15:2445-2453.
216. Marti H.H., Wenger R.H., Rivas L.A., Straumann U., Digicaylioglu M., Henn V., Yonekawa Y., Bauer C. Gassmann, M. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur. J. Neurosci.* 1996;8:666-676.
217. Marti H.H., Gassmann M., Wenger R.H., et al. Detection of erythropoietin in human liquor: intrinsic erythropoietin production in the brain. *Kidney Int.* 1997;51:416-418
218. Juul S.E., Harcum J., Li Y. Christensen R. D. Erythropoietin is present in the cerebrospinal fluid of neonates. *J. Pediatr.* 1997;130:428-430.
219. Brines M.L., Ghezzi P., Keenan S., et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000;97:10526-10531.
220. Erbayraktar S., Grasso G., Sfacteria A., et al. Asialoerythropoietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003;100:6741-6746.



221. Dame C., Juul S.E., Christensen R D. The biology of erythropoietin in the central nervous system and its neurotrophic and neuroprotective potential. *Biol. Neonate* 2001;79:228-235.
222. Yu X., Lin C.-S., Costantini F. Noguchi C.T. The human erythropoietin receptor gene rescues erythropoiesis and developmental defects in the erythropoietin null mouse. *Blood* 2001;98:475-477.
223. Shingo T., Sorokan S. T., Shimazaki T. Weiss, S. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J. Neurosci.* 2001;21:9733-9743.
224. Studer L., Csete M., Lee S. H., et al, Enhanced proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen. *J. Neurosci.* 2000;20:7377-7383.
225. Yamaji R., Okada T., Moriya M., et al, Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur. J. Biochem.* 1996;239:494-500.
226. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-674.
227. Silva M., Grillot D., Benito A., Richard C., Nunez G. Fernandez-Luna J. L. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through bcl-xL and bcl-2. *Blood* 1996;88:1576-1582.
228. Digicaylioglu M. and Lipton S. A. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kB signalling cascades. *Nature* 2001;412:641-647.
229. Ihle J. N. Cytokine receptor signalling. *Nature* 1995 ;377:591-594.
230. Chong Z.Z., Kang J.Q. Maiese, K. Erythropoietin: cytoprotection in vascular and neuronal cells. *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* 2003;3:141-154.
231. Chong Z.Z., Kang J.Q. Maiese, K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation* 2002;106:2973-2979.
232. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatr.* 2002Suppl.91:36-42.
233. Kawakami M., Sekiguchi M., Sato K., Kozaki S. Takahashi M., Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia. *J. Biol. Chem.* 2001;276:39469-39475
234. Okutan O, Solaroglu I, Beskonakli E, Taskin Y. Recombinant human erythropoietin decreases myeloperoxidase and caspase-3 activity and improves early functional results after spinal cord injury in rats. *J Clin Neurosci.* 2007; 4:364-8.



235. Digicaylioglu M, Garden G, Timberlake S, Fletcher L, Lipton SA Acute neuroprotective synergy of erythropoietin and insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:9855-60.
236. Bianchi R, Buyukakilli B, Brines M, et al. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:823-8.
237. Wang X., Zhu C., Wang X., et al, The nonerythropoietic asialoerythropoietin protects against neonatal hypoxia-ischemia as potently as erythropoietin. *J.Neurochem* 2004;9:900-910.
238. Grasso, G., Sfacteria, A., Erbayraktar, S., et al, Amelioration of spinal cord compressive injury by pharmacological preconditioning with erythropoietin and a nonerythropoietic erythropoietin derivative. *J. Neurosurg Spine*, 2006;4:310-318.
239. Leist, M., Ghezzi, P., Grasso, G., Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 2004;305:239-242.
240. Villa, P., van Beek, J., Larsen, A.K., Reduced functional deficits, neuroinflammation, and secondary tissue damage after treatment of stroke by nonerythropoietic erythropoietin derivatives. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007;25:52-63.
241. Brines, M., Grasso, G., Fiordaliso, F., Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 2004;101:14907-14912
242. Hasselblatt, M., Ehrenreich, H. & Siren, A.L. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. *J. Neurosurg Anesthesiol* 2006,18, 132-138.
243. Hoke, A., Keswani, S.C. Neuroprotection in the PNS: erythropoietin and immunophilin ligands. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2005;1053: 491-501.
244. Cetin, A., Nas, K., Buyukbayram, H., Ceviz, A., Olmez, G. The effects of systemically administered methylprednisolone and recombinant human erythropoietin after acute spinal cord compressive injury in rats. *Eur. Spine J.* 15, 1539-1544.
245. Gorio, A., Gokmen, N., Erbayraktar, S., Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2002;99:9450-9455
246. Fehlings, M.G., Tator, C.H. The relationships among the severity of spinal cord injury, residual neurological function, axon counts, and counts of retrogradely labelled neurons after experimental spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 1995;132:220-228.



247. Nystrom, B., Berglund, J.E., Bergquist, E. Methodological analysis of an experimental spinal cord compression model in the rat. *Acta Neurol. Scand.* 1988;78:460–466.
248. Khan, M. & Griebel, R. *Can. J. Neurol. Sci.* 1983;10: 161–165.
249. Liu, X.Z., Xu, X.M., Du, C., et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J. Neurosci* 1997;17:5395–5406.
250. Khan, M., Griebel, R., Rozdilsky, B. & Politis, M. *Can. J. Neurol. Sci.* 1985;12: 259–262.
251. Morino, T., Ogata, T., Horiuchi, H., Takeba, J., Okumura, H., Miyazaki, T. & Yamamoto, H. Delayed neuronal damage related to microglia proliferation after mild spinal cord compression injury. *Neurosci. Res.* 2003;46:309–318.
252. Huang WL., George KJ, Ibba V., et al. The characteristics of neuronal injury in a static compression model of spinal cord injury in adult rats. *European Journal of Neuroscience* 2007;25:362–372.
253. Egrie JC, Eschbach JW, McGuire T, Adamson JW. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin administered to hemodialysis (HD) patients. *Kidney Int* 1988;33:262
254. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb D, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous versus intravenous administration of erythropoietin in hemodialysis patients. *N Engl J Med* 1998; 339:578–583
255. Basso, D.M., Beattie M.S., Bresnahan J.C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J. Neurotrauma* 1995;12, 1-21.
256. Lykissas, M.G., SAKellariou, E., Vekris, M.D., et al. Axonal regeneration stimulated by erythropoietin: An experimental study in rats. *J Neurosci Methods* 2007;164:107-115
257. Kaptanoglu, E., Solaroglu, I., Okutan, O., Surucu, H.S, Akbiyik, F., Beskonakli E.. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings. *Neurosurg. Rev.* 2004;27:113-120.
258. Gassmann, M., Heinicke, K., Soliz, J., et al. Non-erythroid functions of erythropoietin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003;543:323-330.
259. Bianchi R, Buyukakilli B, Brines M, et al, , Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. *PNAS* 2003;101:823-828.
260. Fisher, J. W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp. Biol. Med.* 2003;228, 1-14.



261. King VR, Averill SA, Hewazy D, Priestley JV, Torup L, Michael-Titus AT. Erythropoietin and carbamylated erythropoietin are neuroprotective following spinal cord hemisection in the rat. *Eur J Neurosci*. 2007;26:90-100.
262. Baptiste, D., Fehlings, M. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J. Neurotrauma* 2006;23:318-334.
263. Arishima, Y., Takao, S., Ichiro, Y., Kazunori, Y., Setsuro K. Preventive Effect of Erythropoietin on Spinal Cord Cell Apoptosis Following Acute Traumatic Injury in Rats. *Spine* 2006;31:2432-2438.

