

Akutna travmatska poškodba hrbtenjače – Patofiziologija in moderni koncepti zdravljenja

Acute traumatic spinal cord injury – Pathophysiology and modern treatment concepts

Marko Jug

Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Marko Jug,
e: jugmarko74@gmail.com

Ključne besede:

hrbtenjača; poškodba; patofiziologija; zdravljenje; dekompresija

Key words:

spinal cord; injury; pathophysiology; treatment; decompression

Prispelo: 3. 1. 2019

Sprejeto: 12. 6. 2019

Izveček

Travmatska poškodba hrbtenjače (PH) je nepričakovan dogodek, ki lahko trajno zaznamuje bolnika in predstavlja veliko obremenitev moderne družbe. Kljub napredkom v razumevanju patofiziologije poškodbe in obetavnim napredkom na predklinični ravni je uspešnost prenosa različnih modelov zdravljenja v klinično prakso izredno omejena. Prevladuje napačno prepričanje, da je zdravnik v borbi s tovrstno poškodbo nemočen. Novejše raziskave so namreč pokazale, da takojšnja dekompresija hrbtenjače in zagotavljanje ustrezne perfuzije hrbtenjače izboljšata nevrološki izid zdravljenja. Dodatni terapevtski ukrepi zaenkrat ostajajo še eksperimentalne narave, vendar se pričakuje, da bodo nadaljnje raziskave in poglobljeno razumevanje vseh patofizioloških procesov vodilo v nadgradnjo terapevtskih ukrepov. V preglednem članku so predstavljene osnove patofiziologije poškodbe, ki predstavljajo temelj razumevanja akutnega zdravljenja, ter moderni pristopi k zdravljenju PH, ki se uveljavljajo v klinični praksi.

Abstract

Traumatic spinal cord injury (tSCI) is a devastating event with a huge impact on modern society. Despite recent advances in different therapeutic strategies in preclinical models, the transition of these approaches into the clinical setting remains elusive. However, recent studies have shown that urgent spinal cord decompression and adequate spinal cord perfusion have a positive effect on neurologic recovery. Additional treatment strategies that try to address the complexity of tSCI are under clinical investigation, based on an in-depth understanding of pathophysiological processes involved in tSCI. Therefore, in this review we present a comprehensive understanding of pathophysiological processes involved in tSCI with emerging and evolving concepts of modern treatment.

Citirajte kot/Cite as: Jug M. [Acute traumatic spinal cord injury – Pathophysiology and modern treatment concepts]. Zdrav Vestn. 2019;88(9–10):444–57

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2911

1 Uvod

Travmatska poškodba hrbtenjače (PH) je nepričakovan, katastrofalen dogodek, ki lahko trajno zaznamuje bolnika in njegovo socialno okolje. Nevrološka okvara lahko povzroči dolgotrajno motnjo v delovanju vseh or-

ganskih sistemov in telesnih funkcij pod ravnijo poškodbe, posledica pa so zmanjšana mobilnost in kakovost življenja, večja obolevnost in krajša življenjska doba (1). Travmatska PH tako predstavlja hudo telesno, psihično, socialno in finančno breme za bolnika in njegovo okolje (2). Pojavlja se z incidenco od 20–40 primerov na 1.000.000 prebivalcev letno in je najpogosteje posledica prometnih nesreč (42 %), padcev (27 %), nasilja (15 %) ter športnih (8 %) in drugih poškodb (9 %) (3). Najpogosteje je PH posledica zlomov hrbtenice s pridruženim izpahom vretenca (40 %) ali zelo nestabilnih oblik kompresijskih zlomov hrbtenice s t.i. »eksplozivnim« (angl. burst) zlomom vretenca (30 %). Manj pogosto je PH posledica »čistega« izpaha vretenca (5 %) ali manj nestabilnega zloma vretenc (10 %). Občasno pa je PH prisotna tudi brez radioloških znakov poškodbe hrbtenice. Pri otrocih v tem primeru govorimo o SCIWORA (angl. Spinal Cord Injury Without Obvious Radiologic Abnormality) (5 %), ki je lahko posledica natega hrbtenjače zaradi večje elastičnosti hrbtenice kot hrbtenjače; pri starejši populaciji ob pridruženih degenerativnih spremembah (predvsem vratne hrbtenice) pa PH brez radioloških znakov poškodbe hrbtenice imenujemo SCIWORET (angl. Spinal Cord Injury Without Obvious Radiologic Evidence of Trauma) (10 %), ko degenerativna zožitev spinalnega kanala lahko privede do PH že ob trivialnih poškodbah (4). Poškodbe vratnega dela hrbtenjače predstavljajo 50 % vseh PH in zaradi večje nevrološke okvare in funkcijske prizadetosti povzročajo veliko večjo obolevnost kot poškodbe prsne ali ledvene hrbtenjače (4,5). Stroški dolgotrajne oskrbe bolnika s poškodbo vratnega dela hrbtenjače se v primerjavi s stroški oskrbe bolnika s prizadetostjo

prsne ali ledvene predela podvojijo. V ZDA tako stroške celotne oskrbe mlajšega bolnika s tetraplegijo ocenjujejo na približno 4 milijone EUR. Ker PH pogosto prizadene prav mlajše ljudi, socialno-ekonomske posledice poškodbe čuti celotna družba (4,6). Novejše epidemiološke raziskave sicer odkrivajo porast incidence in prevalence bolnikov s poškodbo zgornjega dela vratne hrbtenjače (C1–C4) ter pogostejšo prizadetost starejših ljudi (> 65 let). Vzrok gre iskati predvsem v boljšem preživetju bolnikov s poškodbami zgornjega dela vratne hrbtenjače in uspešnejšemu dolgotrajnemu zdravljenju na eni strani ter staranju prebivalstva na drugi (7,8). Kljub velikim naporom, vloženim v izboljšanje zdravljenja bolnikov s tako katastrofalno poškodbo in obetavnim predkliničnim raziskavam, ki predlagajo številne nove strategije oskrbe, klinične raziskave zaenkrat prinašajo le omejene rezultate in so usmerjene predvsem v omejevanje nevrološke okvare, PH pa ostaja pereč problem sodobne družbe (9).

Namen prispevka je predstavitev najnovejših dognanj o patofiziologiji PH ter predstavitev preverjenih in trenutno najbolj obetavnih konceptov zdravljenja, ki bodo morda kmalu našli pot do klinične rabe.

2 Patofiziologija travmatske poškodbe hrbtenjače

Akutna travmatska PH je posledica neposrednega delovanja mehanskih sil, ki povzročijo primarno poškodbo hrbtenjače (PPH) in kaskado žilnih, celičnih in biokemičnih dogodkov, ki se med seboj prepletajo in dodatno povečajo okvaro ter jih s skupnim imenom imenujemo sekundarna poškodba hrbtenjače (SPH) (10,11).

2.1 Primarna poškodba hrbtenjače

Primarna poškodba hrbtenjače (PPH) nastane zaradi delovanja mehanskih sil, ki povzročijo prekinitev aksonov in/ali njihovih ovojníc, okvaro ožilja hrbtenjače in smrt prizadetih celic. Poznamo različne morfološke vzorce PPH:

- udarnino hrbtenjače s trajno kompresijo hrbtenjače,
- udarnino hrbtenjače z začasno kompresijo hrbtenjače,
- nateg hrbtenjače in
- pretrganje hrbtenjače.

Udarnino in kompresijo hrbtenjače navadno povzročajo kostni odlomki in/ali izpahnjeno vretence in/ali popoškodbeni epiduralni hematomi, ostale oblike poškodbe pa so navadno posledica delovanja distrakcijskih ali strižnih sil (12). Žal na obseg PPH ne moremo vplivati, vzorec poškodbe pa pomembno vpliva na nevrološki izid. Čeprav je po PPH pogosto prisotna popolna funkcionalna okvara hrbtenjače, pri večini primerov ne pride do prekinitve vseh aksonov hrbtenjače. Del aksonov ostane ohranjen, vendar le-ti niso zmožni prevajanja impulzov zaradi poškodb ali spinalnega šoka. Njihov potencial regeneracije ali reaktivacije ni znan, njihova usoda pa je odvisna tudi od kaskade nadaljnjih dogodkov med SPH (11). Natančen način prehoda med primarno in sekundarno poškodbo sicer ni jasen, znano pa je, da hujša PPH sproži hujšo SPH.

2.2 Sekundarna poškodba hrbtenjače

Primarni poškodbi hrbtenjače v nekaj sekundah sledijo lokalni in sistemski procesi. Lokalno se lahko pojavi vazospazem, ishemija, motnja delovanja celičnih membran in vzdrževanja elektrolitskega

ravnotežja ter kopičenje nevrotansmiterjev na mestu poškodbe, sistemski odgovor pa lahko vključuje sistemsko hipotenzijo ter spinalni šok. Temu procesu v nekaj minutah sledi subakutna faza, ki vodi v sekundarno okvaro hrbtenjače, ko se že prisotnim motnjam homeostaze pridružijo še motnje lokalne perfuzije, poškodba s prostimi radikali, glutamata ekscitotoksičnost, znotrajcelična hiperkalcemija in vnetje ter apoptoza. Vsi ti procesi so medsebojno prepleteni v začarani krog, ki se sam vzdržuje in celo pogloblja (10,11,13). Pomembno vlogo v subakutni fazi SPH igrajo tudi ishemija in ishemično-reperfuzijska poškodba, motnja lokalne vaskularne avtoregulacije, sistemska hipotenzija in lokalna krvavitev (11). Posledica motenj perfuzije na mestu poškodbe so namreč motnje v celični homeostazi in nastanek kisikovih in dušikovih prostih radikalov, ki povzročajo lipidno peroksidacijo ter okvaro beljakovin in nukleinskih kislin, ki vodijo v propad celice preko nekroze ali apoptoze (13). Primarni PH sledi tudi močno povečanje sproščanja glutamata na mestu poškodbe hrbtenjače in v njeni neposredni bližini, kjer pride do t.i. glutamatne ekscitotoksičnosti s tvorbo radikalov, sekundarne ishemije in vdora kalcija v celico ter s tem do t.i. ekscitotoksične smrti celice preko nekroze ali apoptoze (14). Imunski odziv na PH poteka tako na celični kot molekularni ravni in povzroča vnetje na mestu poškodbe. Vnetje nastopi takoj po poškodbi in traja od nekaj tednov do mesecev ter igra ključno vlogo v SPH (15). Vnetni proces je po eni strani nepogrešljiv za odstranitev razpadnih produktov živčevja, ki bi lahko ovirali regeneracijo aksonov, po drugi strani pa vodi pretirano rekrutiranje in aktiviranje vnetnih celic na mestu poškodbe do nekontroliranega sproščanja vnetnih mediatorjev, posebno tumor nekrotizirajočega faktorja α (TNF- α)

in eksacerbacije vnetja ter tvorbe prostih radikalov. Posledica nekontroliranega vnetnega procesa je SPH, medtem ko bi natančno zunanje modeliranje imunskega sistema lahko imelo ugodne učinke (12). Apoptoza po PH je posledica različnih mehanizmov sekundarne celične okvare in pomeni programirano smrt številnih vrst celic v hrbtenjači. Lahko nastopi v nekaj urah po PH in lahko prizadene tudi celice, ki niso v neposrednem stiku z mestom poškodbe. Rezultat vseh teh procesov je lahko napredujoča demielinizacija aksonov in motnja prevajanja preko mesta poškodbe ter propad nevrona in napredujoča kavitacija na mestu poškodbe (12,15).

3 Zdravljenje poškodbe hrbtenjače

Ker na PPH lahko vplivamo samo s preventivnimi ukrepi, SPH pa pomembno poslabša nevrološki izid po poškodbi, je zamejitev SPH zaenkrat edina terapevtska priložnost za zmanjšanje končne nevrološke okvare in funkcionalne prizadetosti. V prispevku so predstavljeni tako moderni koncepti zdravljenja, ki sestavljajo strategijo moderne oskrbe poškodovanca s PH, kot tudi metode, ki bi v prihodnosti lahko postale pomemben člen v verigi oskrbe PH, zaenkrat pa ostajajo še predmet predkliničnih in/ali kliničnih raziskav. Glede na kompleksnost PH gre namreč pričakovati, da bo le usklajeno uvajanje različnih ukrepov lahko sestavilo mozaik zdravljenja, ki bo uspešno rešil enega največjih problemov moderne medicine.

3.1 Splošna načela

Zdravljenje akutnih poškodb hrbtenjače se prične na terenu z zagotavljanjem ustrezne perfuzije in oksigenacije hrbtenjače ter imobilizacijo hrbtenice za

zmanjšanje premikov med odlomki in pritiska na živčevje (9,16). Sledi takojšen prevoz poškodovanca v zdravstveno ustanovo, kjer je možna dokončna oskrba poškodovanca s PH (16), saj hitra kirurška dekompresija in vzdrževanje ustreznega krvnega tlaka ter s tem izboljšana perfuzija hrbtenjače zaenkrat ostaja edina dokazano učinkovita metoda zdravljenja (9). Poškodovanec z akutno PH v prvih dneh po poškodbi potrebuje zdravljenje na oddelku intenzivne terapije z natančnim nadzorom življenjskih funkcij in vzdrževanjem srednjega arterijskega krvnega tlaka nad 85 mmHg (9,17). Posebno pomemben je tovrsten nadzor v primeru poškodbe vratnega dela hrbtenjače in spremljajočih poškodb. Po stabiliziranju bolnika in morebitni kirurški oskrbi bolnik takoj prične z zgodnjo fizikalno rehabilitacijo v bolnišnici, ki ji sledi kompleksna rehabilitacija v specializirani ustanovi, ki omogoča multidisciplinarni pristop k bolniku.

3.2 Farmakološko moduliranje SPH

V predkliničnih raziskavah se posveča veliko pozornosti preizkušanju številnih učinkovin z namenom zamejiti SPH in zagotoviti dodatno zaščito živčevja, t. i. nevroprotekcijo (18). Strategije zaščite živčevja so usmerjene v moduliranje lokalnega vnetja (19,20,21,22), zmanjšanje ekscitotoksične in oksidativne okvare (23,24,25), izboljšanje prekrvitve hrbtenjače (26), krpanje poškodovanih celičnih membran (27), urejanje elektrolitske homeostaze (28) itn. Rezultati večine raziskav na živalskih modelih so obetavni, vendar prenos predkliničnih modelov v klinično prakso zaenkrat ni uspešen (29).

Tudi terapija z metilprednizolonom, edino doslej registrirano učin-

kovino za zdravljenje akutne PH s strani Ameriškega urada za varnost hrane in zdravil (*angl.* Food and Drug Administration, FDA) po shemi, ki jo priporočata raziskavi NASCIS II in III (29,30,31) v strokovni javnosti izgublja podporo, saj so dokazi o stranskih učinkih (povečana incidenca krvavitev iz prebavil in vnetij, sicer brez povečane smrtnosti) bolj trdni od dokazov o učinku na zmanjšanje SPH in o boljšem končnem nevrološkem izidu (32,33,34). Uporaba metilprednizolona tako ne sodi več v protokole oskrbe poškodovancev s PH, odločitev o morebitni uporabi pa se prepušča lečečemu zdravniku. Po drugi strani pa se z naraščajočim zavedanjem, da gre pri PH za heterogeno poškodbo z morebiti različnim odzivom na terapevtske ukrepe, krepi podpora selektivni uporabi metilprednizolona pri poškodbi vratnega dela hrbtenjače in/ali nepopolne PH (33).

V novejših raziskavah se največji potencial za klinično pomemben učinek pri zamejitvi SPH in izboljšanju nevrološkega izida bolnikov trenutno pripisuje zdravilu Riluzole, blokatorju natrijevih kanalčkov, ki se sicer že uporablja pri zdravljenju amiotrofične lateralne skleroze. Riluzol trenutno prestaja fazo II/III testiranj v multicentrični raziskavi klinične učinkovitosti pri poškodbi vratnega dela hrbtenjače (Riluzole in Acute Spinal Cord Injury Study: RISCIS) (35). Riluzole zniža znotrajcelično koncentracijo natrija in s tem vdor kalcija v celico, slednji pa je odgovoren za aktiviranje znotrajcelične kaskade dogodkov, ki lahko vodijo v smrt celice, dodatno pa zmanjša tudi glutamatno ekscitotoksičnost na mestu poškodbe (35). Čeprav so začetni rezultati obetavni, nedvomnih dokazov o klinični učinkovitosti zaenkrat še ni. V predkliničnih raziskavah se trenutno posveča vedno več pozornosti tudi zdravilu glibenclamide, ki je že

dolgo v uporabi za zdravljenje sladkorne bolezni tipa II (36,37). Glibenclamide deluje preko inhibiranja nedavno odkritih kanalčkov Sur1-Trpm4 podobno kot Riluzole, ki blokira samo podenoto Trpm4, vendar so morfološke in funkcionalne raziskave pokazale večji učinek glibenclamide kot Riluzole-a pri ohranjanju tkiva in funkcije hrbtenjače po PH pri glodavcih (38,39). Inhibicija Sur1-Trpm4 ščiti endotel mikrožilja in zmanjšuje edem ter sekundarne krvavitve, ima močan protivnetni učinek in zavira nekrotično smrt celic v sklopu progresivne hemoragične nekroze ter spodbuja nevronegenezo. Trenutno potekajo klinične raziskave o učinkovitosti glibenclamide pri bolnikih s travmatško poškodbo možganov in bolnikih z ishemično okvaro možganov, morebitni klinični učinek pri bolnikih s PH pa se zaenkrat ne preverja.

3.3 Celično in gensko zdravljenje PH

Celično zdravljenje PH pomeni presaditev celic na mesto poškodbe hrbtenjače, gensko zdravljenje pa vnos genov z vektorji v celice in tako usmeritev celic v tvorjenje različnih molekul oz. v reprogramiranje celice. Z napredovanjem tehnoloških zmožnosti za pridobivanje in vzgojo različnih celičnih vrst ter z izboljšanjem tehnologij genskega zdravljenja postajata celično in gensko zdravljenje vedno bolj obetavni možnosti zdravljenja PH v prihodnosti. Cilji presaditve celic in genskega zdravljenja so omilitev vnetnega odziva, inhibicija apoptoze ali nekroze nevronov ter spodbujanje regeneracije in remielinizacije aksonov (40). Glede na vrsto transplantiranih celic lahko »celično« zdravljenje delimo na zdravljenje s pluripotentnimi zarodnimi celicami, fetalnimi zarodnimi celicami, progenitornimi celicami in diferencira-

nimi celicami živčevja (41). Ob celičnem zdravljenju pa je izredno pomembno tudi ustrezno moduliranje delovanja tako morebitnih presajenih in/ali celic, ki se naravno nahajajo na mestu poškodbe. Z genskim zdravljenjem lahko namreč celice usmerimo v želeno funkcijo; npr. v izražanje genov transkripcijskih dejavnikov (Ngn2), nevrotrofičnih dejavnikov (NT3, BDNF, GDNF in MNTS1), rastnih dejavnikov (bFGF, HGF), receptorja tirozin kinaze (TrKC) in celične adhezijske molekule (L1CAM) (41). Drugi način uporabe genskega zdravljenja pa predvideva reprogramiranje celic, ki se naravno nahajajo v hrbtenjači, v pluripotentne celice, oz. celice, ki lahko služijo regeneraciji (42). Rezultat celičnega in genskega zdravljenja je lahko sekrecija parakrinih dejavnikov, ki služijo kot kalup za regeneriranje aksonov, nadomeščanje izgubljenih nevronov in/ali nevrnalnih progenitornih celic (43), zaščita nevronov pred sekundarno okvaro, izboljšanje prevajanja impulzov preko mesta poškodbe, uspešnejša regeneracija aksonov zaradi zmanjšane izvotlitve hrbtenjače, večje remielinizacije aksonov, večje trofične podpore in modulacije do regeneracije neprijaznega mikrookolja na mestu poškodbe (44).

Številne predklinične raziskave o učinku transplantacije različnih progenitornih celic (44,45), celic ovojnice olfaktornega živca (*angl.* olfactory nerve ensheathing cells) (45) ter Schwannovih celic (46) na mesto poškodbe hrbtenjače so sicer dokazale učinkovitost tovrstnega posega v živalskih modelih, opozorile pa so tudi na potencialne nevarnosti prehitrega prenosa nedodelanih poskusnih modelov v klinično prakso (41).

V zadnjih letih je prišlo do napredka v zdravljenju s krvotvornimi matičnimi celicami. Predvsem uporaba mezenhimske matične celice (MMC) se neredko omenja pri zdravljenju imunskih bole-

ni ter v regenerativni medicini, vključno s poškodbo hrbtenjače (47,48). Poznan je ugoden vpliv MMC na vnetni odgovor organizma po presaditvi (48), po drugi strani pa ni opisanih pomembnih stranskih učinkov sistemskega intravenijskega vnosa (49,50,51,52), zaradi česar je preaditev MMC trenutno ena najbolj atraktivnih opcij celične terapije po PH. Imunomodulacijsko delovanje MMC je posledica sposobnosti sproščanja številnih imunosupresivnih citokinov in biomolekul (interlevkin-10, transformirajoči rastni dejavnik- β , prostaglandin E2 in drugi), površinsko vezanih inhibicijskih molekul (HLA-G) ter imunosupresivnih encimov, kot sta indolamin-2,3-dioksidogenaza in arginaza (53). Preko naštetih mehanizmov MMC delujejo zaviralno na številne celične tipe prirojene in pridobljene imunosti, vključujoč limfocite T in B, makrofage, dendritične celice, celice naravne ubijalke in ostale ter s tem zmanjšujejo pretiran vnetni odgovor. Sproščanje številnih ostalih trofičnih dejavnikov pa bistveno prispeva k regeneriranju poškodovanega tkiva z antiapoptotskimi, angiogenetskimi ter mitogenimi učinki (54). Dodatno je za MMC dokazana sposobnost diferenciacije v številne celične linije, med drugimi tudi Schwannove celice in nevrone, brez teratogenega učinkovanja, ter parakrino nevrotrofično delovanje v primeru presaditve MMC po PH. Slednje v predkliničnih modelih predstavlja zadostno osnovo za prenos terapije s presaditvijo MMC tudi v klinične raziskave PH. Prenos v klinične modele zdravljenja PH so sicer že dosegli in rezultati glede vpliva na končni nevrološki izid so zaenkrat vzpodbudni (55). Zagotovo je trenutno iluzorno pričakovati, da bi sistemski ali intratekalni vnos MMC pri človeku lahko spodbudila kompletno regeneracijo tkiva hrbtenjače, možno pa je, da se z opisanimi sistemskimi in parakrinimi

učinki ter tudi z diferenciacijo v ustrezne celične linije pomembno izboljša nevrološki izid tako z ohranjanjem poškodovanega, a ne popolnoma uničenega tkiva, kot s spodbujanjem remielinizacije demieliniziranih aksonov. Zaenkrat klinične študije opisujejo ugoden učinek na nevrološki izid v smislu izboljšanja kontrole sfinktrov in zmanjšane nevro-patske bolečine ter spastičnosti in šibek, a vendar ugoden učinek na motorični in senzibitni status pri poškodovancih s PH (55). Trenutno potekajo klinične raziskave o najučinkovitejšemu načinu in času ter številu transplantacij, nejasno pa je, kolikšna je tudi idealna količina transplantiranih celic (56). Predpogoj za uspešno zdravljenje pa se zdi morfološko vsaj delno ohranjena struktura hrbtenjače na mestu poškodbe (57).

Čeprav bosta v prihodnosti celična in genska terapija zagotovo našli mesto v oskrbi PH, je bilo do danes opravljenih premalo predkliničnih in kliničnih raziskav, da bi lahko odgovorili na ključna vprašanja, povezana s presaditvijo celic po PH, tako glede vrste in števila presajenih celic kot ciljnega mesta presaditve in načina moduliranja presajenih celic. Nejasni so tudi primerni časovni okviri presaditve, stopnja varnosti samega posega in morebitne dolgoročne posledice (povečano brazgotinjenje, izvotlitev, vnetje, imunosupresija, neoplazme) (41).

3.4 Hipotermija v boju s SPH

Hipotermija upočasni številne reakcije in procese v organizmu ter z zmanjšanjem vnetja, ekscitotoksičnosti, tvorbe prostih radikalov in nekroze omili SPH (58,59). Pozitiven vpliv hipotermije na nevrološki izid po PH so opisali tako na živalskih modelih (47,60) kot kliničnih študijah (61,62). Batchelor in sod. so v raziskavi o vplivu sistemske hipotermije (33 °C) na nevrološki izid po PH pri

podganah dokazali, da je pozitiven učinek hipotermije sorazmeren s časom trajanja kompresije hrbtenjače. Sistemska hipotermija, sprožena 30 minut po poškodbi, je upočasnila napredovanje SPH, saj so hipotermične živali z osem ur trajajočo kompresijo hrbtenjače izkazovale enak nevrološki in morfološki izid kot normotermične živali z dve uri trajajočo kompresijo hrbtenjače. Podatki iz te raziskave nakazujejo možnost klinične uporabe hipotermije predvsem v času do kirurške dekompresije hrbtenjače (KDH), saj hipotermija omili uničujoči učinek kompresije hrbtenjače, ki se s trajanjem povečuje (63). Učinek hipotermije, predvsem v zmanjšanju oksidativnega stresa celic, so dokazali tudi v *in vitro* poskusih na humanih celičnih linijah (6 ur po inzultu) (64).

Dididze in sod. so poročali o ugodnem vplivu hipotermije na nevrološki izid pri bolnikih s poškodbo vratne hrbtenice in hrbtenjače, pri katerih so v 8 urah po PH uvedli sistemska hipotermijo (33 °C) (52). Od skupno 35 bolnikov s popolno PH so pri 43 % bolnikov ugotavljali nevrološko izboljšanje za vsaj eno stopnjo na petstopenjski lestvici American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale (65), kar je bolje od prej poznanih vrednosti (26 %). Večina bolnikov je bila operirana znotraj 24 ur po poškodbi (povpečno 16 ur po poškodbi), število in vrsta zapletov pa se nista bistveno razlikovala od zapletov pri bolnikih z normalno temperaturo. Čeprav Dididze ni ugotavljal pomembne povezave med hipotermijo in pooperativnimi zapleti, je lahko sistemska hipotermija ob hkratnih motnjah koagulacije in acidozi del začaranega kroga usodne triade pri politravmatiziranem bolniku (66). Znana je tudi povezava med večjo verjetnostjo oboperativnih okužb ter oboperativno sistemska hipotermija (67). Če je zaradi neželenih sistemskih



Slika 1: Zlom vratne hrbtenice z izpahom na ravni C6–C7 in kompresija hrbttenjače. 40-letni moški, padec z višine. Levo: MRI vratne hrbtenice, na kateri je viden izpah na ravni C6–C7 s kompresijo hrbttenjače na tej ravni. Desno: Rentgenogram vratne hrbtenice po odprti naravnavi izpaha hrbtenice in dekompresiji hrbttenjače ter 360° stabilizaciji z osteosintetskim materialom.

učinkov hipotermije sistemsko ohlajanje tvegano, je lokalno hlajenje poškodovane hrbttenjače varnejša metoda. Novejša raziskava, ki so jo opravili Hansebout in sod., je namreč pokazala ugoden vpliv lokalnega ohlajanja hrbttenjače na nevrolški izid pri bolnikih s popolno PH, pri katerih je bila dosežena dekompresija in lokalna ohladitev hrbttenjače v prvih osmih urah po poškodbi (68). Čeprav sta Hansebout in Dididze primerjala svoje rezultate s historičnimi izidi zdravljenja in je boljši nevrolški izid lahko bolj posledica hitrejše KDH kot samega ohlajanja hrbttenjače (v primerjavi s historičnimi rezultati), se njuni rezultati ujemajo z ugotovitvami raziskav *in vitro*, da je pri človeku hipotermija uspešna pri omejevanju SPH tudi, če je inducirana več ur po PH. Zaenkrat ni natančnih protokolov o uporabi hipotermije pri PH in zagotovo bodo potrebne dodatne raziskave za končno določitev pomena tako sistemske kot lokalne hipotermije v sklopu oskrbe akutne travmatske PH (69).

3.5 Prehrana kot modulator SPH

Raziskave na živalih so pokazale znaten nevroprotektivni pomen prehrane ob poškodbi živčevja (predvsem omega-3 polinenasičenih maščobnih kislin). Kombinacija intravenskega vnosa dokosaheksaenoična kisline – DHA v prvih urah po poškodbi in kasneje prehrana, bogata z DHA, je vodila v manjšo izgubo aksonov, nevronov in oligodendroglije po PH pri podganah (70,71). Ugoden vpliv na nevrolški izid po PH je bil potrjen tudi v modelu na glodalcih ob prehrani z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov in visoko vsebnostjo maščob – t.i. ketonski prehrani (72), ali ob intermitentnem stradanju (73). Čeprav se pomen prilagojene prehrane vedno bolje opredeljuje, primanjkuje kliničnih raziskav, ki bi natančno opredelile pomen prehrane pri bolnikih s PH.

3.6 Kirurška modulacija SPH z dekompresijo hrbttenjače

Kljub obetavnim rezultatom farmakološke in celične terapije PH v predkliničnih raziskavah prenos teh modelov v klinično prakso zaenkrat ni uspešen (74). Ker v strokovni javnosti vedno bolj upada podpora tudi uporabi metilprednizolona (33), drugi farmakološki in ostali konzervativni ukrepi v oskrbi akutne PH pa še nimajo preverjene učinkovitosti, se lečeči zdravnik ob soočanju s tako težko poškodbo znajde v nezavidljivem položaju, saj bolniku ne more ponuditi učinkovitega medikamentnega zdravljenja.

Vale in sod. (17) so v klinični raziskavi o vplivu izdatnega nadomeščanja tekočin in zagotavljanja zadostnega krvnega tlaka pri bolnikih z akutno PH sicer pokazali, da zagotavljanje srednjega arterijskega tlaka nad 85 mmHg pomembno vpliva na nevrolški izid zdravljenja.

Njihova hipoteza, da ustrezna perfuzija hrbtenjače lahko zagotovi boljše nevrološki izid, se ujema z živalskimi modeli, ki kažejo na neposredno povezavo med zgodnjo reperfuzijo hrbtenjače (v prvih urah po poškodbi) in boljšim nevrološkim izidom (75,76).

Iz predkliničnih raziskav je namreč razvidno, da PPH sproži sekundarno okvaro, ki jo trajanje kompresije hrbtenjače še dodatno pogloblja (75,76,77), nestabilnost poškodovane hrbtenice pa pri bolniku lahko povzroči dodatne premike vretenc in/ali odlomkov in dodaten pritisk na hrbtenjačo. Kirurška dekompresija hrbtenjače ter naravna in stabilizacija poškodovane hrbtenice z osteosintetskim materialom tako predstavlja predpogoj za uspešno reperfuzijo hrbtenjače in uspešno zdravljenje bolnikov s PH in nestabilno poškodbo hrbtenice (Slika 1) (78). Kljub jasnim patofiziološkim procesom, na katerih temelji tovrstna hipoteza, nekatere starejše raziskave ugodnega učinka KDH niso potrdile (17,79).

Van Middendorp je v svojem sistematskem pregledu in metaanalizi vseh raziskav o učinku časa KDH po PH zaključil, da ima »zgodnja« KDH sicer ugodne učinke tako na nevrološki izid kot skrajšanje hospitalizacije, vednar zaradi heterogenosti tako znotraj samih raziskav kot med različnimi raziskavami zanesljivi zaključki zaenkrat niso možni (80). V zadnjem času sicer prevladuje mnenje, da je KDH med 8. in 24. uro po poškodbi idealen čas za kirurško oskrbo (78), kar podpirajo tudi nedavne raziskave, ki so pokazale boljši nevrološki izid pri bolnikih s PH, ki so bili kirurško oskrbljeni znotraj 24 ur po poškodbi (81,82) kot pa pri bolnikih, ki so bili oskrbljeni kasneje. Najnovejše smernice za oskrbo akutne poškodbe hrbtenjače tako priporočajo dekompresijo hrbtenjače znotraj prvih 24 ur po poškodbi, čeprav avtorji obe-

nem priznavajo, da 24-urno okno verjetno predstavlja bolj praktičen kot pa idealen časovni okvir (83). Raziskave, ki so raziskovale vpliv urgentne dekompresije v različnih časovnih oknih znotraj prvih 24 ur po poškodbi, so namreč pokazale, da je nevrološko izboljšanje značilno večje, če se KDH opravi znotraj prvih 8 ur po poškodbi kot pa med 8. in 24. uro po poškodbi (84), oz. znotraj prvih 8 ur kot pa kasneje (85); verjetnost izboljšanja pa se z vsako preteklo uro od poškodbe statistično značilno zmanjšuje (84). Ugoden vpliv tovrstne urgentne KDH gre pripisati predvsem izboljšanju prekrvitve poškodovane hrbtenjače po dekompresiji (75,84). Rezultati raziskav zagovarjajo takojšen prevoz bolnika s poškodbo hrbtenjače v center, kjer je možna takojšnja dokončna oskrba, saj bolniki, ki v primarnem sprejemnem centru ne prejmejo dokončne oskrbe, niso deležni KDH v času, ki zagotavlja boljši nevrološki izid zdravljenja.

Kljub hitri kirurški oskrbi poškodovancev s PH pa je rezultat zdravljenja pri številnih bolnikih zelo omejen, posebno v primeru kompletnih poškodb. Čeprav gre pri kompletnih poškodbah lahko za nepovratno primarno poškodbo, natančni vzroki za omejeno nevrološko okrevanje niso povsem jasni. V zadnjem času pridobiva pomembno podporo hipoteza, da je slab nevrološki izid predvsem posledica povečanja intraspinalnega tlaka (IST) na mestu PH (86). Po PPH se v sklopu SPH na mestu poškodbe namreč razvije oteklina hrbtenjače, ki zaradi omejenega intraduralnega prostora lahko privede do povečanja IST. Posledica je lahko padec perfuzijskega tlaka hrbtenjače (PTH) na mestu poškodbe in slabši nevrološki izid (86). Papadopoulos in sod. so s postavitvijo elektrode v subduralni prostor na mestu PH spremljali IST, ne da bi s tem povzročali škodo bolniku. Pri bolni-

kih s poškodbo hrbtenice in hrbtenjače so opravili zgodnjo KDH znotraj prvih 72 ur po poškodbi in ugotovili, da je IST zaradi izrazite otekline hrbtenjače in nekompliantnosti duralne vreče povišan kljub kostni dekompresiji, posledica pa je, analogno poškodbam možganov, slabša perfuzija hrbtenjače (87). Še več, s pomočjo ekspanzijske duroplastike (ED) po kostni dekompresiji so uspešno povečali intraduralni prostor in s tem uspešno znižali IST ter ugodno vplivali na PTH. Čeprav je vpliv ED na nevrolški izid težko ovrednotiti, so prvi rezultati tovrstne metode obetavni (88). Ta ugotovitev postavlja pod vprašaj učinkovitost urgentne KDH, pri kateri ostane duralna vreča nedotaknjena in se opravi le kostna dekompresija ter odpira novo perspektivo na zdravljenje PH. Trenutno nimamo podatkov o tem, kako urgentna KDH vpliva na IST. Glede na rezultate dosedanjih kliničnih raziskav, ki kažejo na boljši nevrolški izid pri poškodovancih z urgentno KDH kot kasnejšo dekompresijo (84,85), lahko sklepamo, da urgentna KDH ugodno vpliva na IST in PTH. Glede na omejeno nevrolško okrevanje kljub urgentni KDH pa lahko tudi sklepamo, da pri nekaterih bolnikih kljub urgentni oskrbi pride do pretiranega porasta IST in bi s pomočjo ED morda lahko izboljšali PTH in nevrolški izid.

Zanesljivo predstavlja urgentna dekompresija hrbtenjače v prvih urah po poškodbi predpogoj za uspešno nevrolško okrevanje, saj ni mogoče pričakovati, da bi kateri koli drug ukrep lahko bistveno prispeval k zmanjšanju SPH, če ne zagotovimo hitre in zadostne perfuzije hrbtenjače po poškodbi. Potrebne pa so dodatne raziskave, ki bodo pokazale, ali kostna dekompresija zadostuje ali pa bodo potrebni dodatni ukrepi za uravnavanje intraspinalnega tlaka in izboljšanje perfuzije na mestu poškodbe.

4 Zaključek

Poškodba hrbtenjače je še vedno pereč problem sodobne družbe. Kljub poznavanju patofizioloških mehanizmov so možnosti zdravljenja omejene. Novejše raziskave kažejo, da igra hitra dekompresija poškodovane hrbtenjače v prvih urah po poškodbi ključno vlogo pri zmanjševanju končne nevrolške okvare, zato je nujen takojšen prevoz poškodovanca v center, kjer poškodovanec lahko prejme hitro in dokončno oskrbo. Vzporedno s hitro KDH mora potekati natančen nadzor krvnega tlaka za zagotavljanje zadostne perfuzije poškodovanih tkiv. Zanesljivo ni možno pričakovati, da bi posamezna farmakološka učinkovina ali nek drug posamezen ukrep rešil tako kompleksen problem, kot ga predstavlja PH. Prav tako pa ne gre pričakovati uspešnosti katerega koli modela, če s KDH ne bo razbremenjen pritisk na hrbtenjačo v ustreznem času in s tem omogočena ustrezna prekrvitev in oksigenacija poškodovanih tkiv, ki bi sploh omogočila dostop in delovanje farmakološke učinkovine na tarčnem mestu. Ob tem pa bodo potrebne še dodatne raziskave, ki bi lahko vodile v razvoj kompleksnih protokolov komplementarnega multimodalnega zdravljenja PH, ki bi ob hitri KDH zajemali trenutno še eksperimentalne modele oskrbe, kot so npr. hipotermija, farmakološka in prehranska modulacija sekundarne okvare ter celično in gensko zdravljenje akutne in/ali kronične poškodbe hrbtenjače. Opisane strategije namreč izkazujejo uspešnost v predkliničnih raziskavah, njihov prenos v klinično prakso pa zenkrat še ni uspešen. Čeprav PH za nekatere bolnike zenkrat predstavlja še nerešljivo ugancko, gre pričakovati, da bomo v prihodnosti povečali uspešnost prenosa obetavnih

predkliničnih raziskav v klinično prakso in postopoma zgradili piramido oskrbe, ki bo pomembno spremenila napoved izida te katastrofalne poškodbe.

Literatura

1. Branco F, Cardenas DD, Svircev JN. Spinal cord injury: a comprehensive review. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007 Nov;18(4):651–79.
2. Post MW, van Leeuwen CM. Psychosocial issues in spinal cord injury: a review. *Spinal Cord*. 2012 May;50(5):382–9.
3. Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol*. 2014 Sep;6:309–31.
4. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine*. 2001 Dec;26(24 Suppl):S2–12.
5. Pirouzman F. Epidemiological trends of spine and spinal cord injuries in the largest Canadian adult trauma center from 1986 to 2006. *J Neurosurg Spine*. 2010 Feb;12(2):131–40.
6. Chamberlain JD, Deriaz O, Hund-Georgiadis M, Meier S, Scheel-Sailer A, Schubert M, et al. Epidemiology and contemporary risk profile of traumatic spinal cord injury in Switzerland. *Inj Epidemiol*. 2015;2(1):28.
7. Jabbour P, Fehlings M, Vaccaro AR, Harrop JS. Traumatic spine injuries in the geriatric population. *Neurosurg Focus*. 2008;25(5):E16.
8. McCaughey EJ, Purcell M, McLean AN, Fraser MH, Bewick A, Borotkanics RJ, et al. Changing demographics of spinal cord injury over a 20-year period: a longitudinal population-based study in Scotland. *Spinal Cord*. 2016 Apr;54(4):270–6.
9. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MR, Druschel C, Curt A, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Apr;3(1):17018.
10. Fehlings MG, Sekhon L. Cellular, ionic and biomolecular mechanisms of the injury process. In: Benzel E, Tator CH, editors. *Contemporary Management of Spinal Cord Injury: From Impact to Rehabilitation*. Chicago (IL): American Association of Neurological Surgeons; 2000. pp. 33–50.
11. Tator CH. Pathophysiology and pathology of spinal cord injury. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York (NY): McGraw-Hill; 1996. pp. 2847–59.
12. Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2011;71(2):281–99.
13. Sullivan PG, Krishnamurthy S, Patel SP, Pandya JD, Rabchevsky AG. Temporal characterization of mitochondrial bioenergetics after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2007 Jun;24(6):991–9.
14. Xu GY, Hughes MG, Zhang L, Cain L, McAdoo DJ. Administration of glutamate into the spinal cord at extracellular concentrations reached post-injury causes functional impairments. *Neurosci Lett*. 2005b Aug;384(3):271–6.
15. Fehlings MG, Nguyen DH. Immunoglobulin G: a potential treatment to attenuate neuroinflammation following spinal cord injury. *J Clin Immunol*. 2010 May;30(S1 Suppl 1):S109–12.
16. Resnick DK. Updated guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2013 Mar;72 Suppl 2:1.
17. Vale FL, Burns J, Jackson AB, Hadley MN. Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. *J Neurosurg*. 1997 Aug;87(2):239–46.
18. Kwon BK, Okon E, Hillyer J, Mann C, Baptiste D, Weaver LC, et al. A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2011 Aug;28(8):1545–88.
19. Popovich PG, Guan Z, Wei P, Huitinga I, van Rooijen N, Stokes BT. Depletion of hematogenous macrophages promotes partial hindlimb recovery and neuroanatomical repair after experimental spinal cord injury. *Exp Neurol*. 1999 Aug;158(2):351–65.
20. Wells JE, Hurlbert RJ, Fehlings MG, Yong VW. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain*. 2003 Jul;126(Pt 7):1628–37.
21. Gris D, Marsh DR, Oatway MA, Chen Y, Hamilton EF, Dekaban GA, et al. Transient blockade of the CD11d/CD18 integrin reduces secondary damage after spinal cord injury, improving sensory, autonomic, and motor function. *J Neurosci*. 2004 Apr;24(16):4043–51.
22. Schwartz M, Yoles E. Immune-based therapy for spinal cord repair: autologous macrophages and beyond. *J Neurotrauma*. 2006 Mar-Apr;23(3-4):360–70.
23. Hirbec H, Gaviria M, Vignon J. Gacyclidine: a new neuroprotective agent acting at the N-methyl-D-aspartate receptor. *CNS Drug Rev*. 2001;7(2):172–98.
24. Hall ED, Braughler JM. Glucocorticoid mechanisms in acute spinal cord injury: a review and therapeutic rationale. *Surg Neurol*. 1982 Nov;18(5):320–7.
25. Golding JD, Rigley MacDonald ST, Juurlink BH, Rosser BW. The effect of glutamine on locomotor performance and skeletal muscle myosins following spinal cord injury in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Oct;101(4):1045–52.
26. Faden AI, Jacobs TP, Mougey E, Holaday JW. Endorphins in experimental spinal injury: therapeutic effect of naloxone. *Ann Neurol*. 1981 Oct;10(4):326–32.

27. Luo J, Borgens R, Shi R. Polyethylene glycol immediately repairs neuronal membranes and inhibits free radical production after acute spinal cord injury. *J Neurochem*. 2002 Oct;83(2):471–80.
28. Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma*. 2006 Mar-Apr;23(3-4):318–34.
29. Bracken MB, Holford TR, Springer JE. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *J Neurosurg*. 1993 Oct;79(4):500–7.
30. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, 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 May;322(20):1405–11.
31. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, 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;277:1597–604. How might we step forward? *Pharmacol Ther*. 2011;132:15–29.
32. Evaniew N, Noonan VK, Fallah N, Kwon BK, Rivers CS, Ahn H, et al.; RHSCIR Network. Methylprednisolone for the Treatment of Patients with Acute Spinal Cord Injuries: A Propensity Score-Matched Cohort Study from a Canadian Multi-Center Spinal Cord Injury Registry. *J Neurotrauma*. 2015 Nov;32(21):1674–83.
33. Fehlings MG, Wilson JR, Cho N. Methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury: counterpoint. *Neurosurgery*. 2014 Aug;61 Suppl 1:36–42.
34. Druschel C, Schaser KD, Schwab JM. Current practice of methylprednisolone administration for acute spinal cord injury in Germany: a national survey. *Spine*. 2013 May;38(11):E669–77.
35. Nagoshi N, Nakashima H, Fehlings MG. Riluzole as a neuroprotective drug for spinal cord injury: from bench to bedside. *Molecules*. 2015 Apr;20(5):7775–89.
36. Popovich PG, Lemeshow S, Gensel JC, Tovar CA. Independent evaluation of the effects of glibenclamide on reducing progressive hemorrhagic necrosis after cervical spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2012 Feb;233(2):615–22.
37. Simard JM, Tsybalyuk O, Keledjian K, Ivanov A, Ivanova S, Gerzanich V. Comparative effects of glibenclamide and riluzole in a rat model of severe cervical spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2012 Jan;233(1):566–74.
38. Hosier H, Peterson D, Tsybalyuk O, Keledjian K, Smith BR, Ivanova S, et al. A Direct Comparison of Three Clinically Relevant Treatments in a Rat Model of Cervical Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2015 Nov;32(21):1633–44.
39. Kurland DB, Tosun C, Pampori A, Karimy JK, Caffes NM, Gerzanich V, et al. Glibenclamide for the treatment of acute CNS injury. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013 Oct;6(10):1287–303.
40. Garbossa D, Boido M, Fontanella M, Fronza C, Ducati A, Vercelli A. Recent therapeutic strategies for spinal cord injury treatment: possible role of stem cells. *Neurosurg Rev*. 2012 Jul;35(3):293–311.
41. Sabapathy V, Tharion G, Kumar S. Cell Therapy Augments Functional Recovery Subsequent to Spinal Cord Injury under Experimental Conditions. *Stem Cells Int*. 2015;2015:132172.
42. Tso D, McKinnon RD. Cell replacement therapy for central nervous system diseases. *Neural Regen R* Pearse DD, Bunge B. Designing cell- and gene-based regeneration strategies to repair the injured spinal cord. *J Neurotraum* 2006;23:438–52. *es* 2015;10:1356–8.
43. Pearse DD, Bunge MB. Designing cell- and gene-based regeneration strategies to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma*. 2006 Mar-Apr;23(3-4):438–52.
44. Thuret S, Moon LD, Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Aug;7(8):628–43.
45. Li Y, Decherchi P, Raisman G. Transplantation of olfactory ensheathing cells into spinal cord lesions restores breathing and climbing. *J Neurosci*. 2003 Feb;23(3):727–31.
46. Papastefanaki F, Chen J, Lavdas AA, Thomaidou D, Schachner M, Matsas R. Grafts of Schwann cells engineered to express PSA-NCAM promote functional recovery after spinal cord injury. *Brain*. 2007 Aug;130(Pt 8):2159–74.
47. Dalamagkas K, Tsintou M, Seifalian A, Seifalian AM. Translational Regenerative Therapies for Chronic Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun;19(6):E1776.
48. Ayala-Cuellar AP, Kang JH, Jeung EB, Choi KC. Roles of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration and Immunomodulation. *Biomol Ther (Seoul)*. 2019 Jan;27(1):25–33.
49. Saito F, Nakatani T, Iwase M, Maeda Y, Murao Y, Suzuki Y, et al. Administration of cultured autologous bone marrow stromal cells into cerebrospinal fluid in spinal injury patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30(2):127–36.
50. Mendonça MV, Larocca TF, de Freitas Souza BS, Villarreal CF, Silva LF, Matos AC, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther*. 2014 Nov;5(6):126.
51. Oraee-Yazdani S, Hafizi M, Atashi A, Ashrafi F, Seddighi AS, Hashemi SM, et al. Co-transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells and Schwann cells through cerebral spinal fluid for the treatment of patients with chronic spinal cord injury: safety and possible outcome. *Spinal Cord*. 2016 Feb;54(2):102–9.
52. Karamouzian S, Nematollahi-Mahani SN, Nakhaee N, Eskandary H. Clinical safety and primary efficacy of bone marrow mesenchymal cell transplantation in subacute spinal cord injured patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Sep;114(7):935–9.

53. Gao F, Chiu SM, Motan DA, Zhang Z, Chen L, Ji HL, Tse HF, Fu QL, Lian Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.327>. Review. PubMed PMID: 26794657; PubMed Central PMCID: PMC4816164.
54. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.158>. Epub 2013 Nov 1. Review. PubMed PMID: 24185619; PubMed Central PMCID: PMC3890955.
55. Vaquero J, Zurita M, Rico MA, Bonilla C, Aguayo C, Fernández C, et al.; Neurological Cell Therapy Group. Repeated subarachnoid administrations of autologous mesenchymal stromal cells supported in autologous plasma improve quality of life in patients suffering incomplete spinal cord injury. *Cytherapy*. 2017 Mar;19(3):349–59.
56. Spinal Cord Outcomes Partnership Endeavor. (SCOPE, www.scope-sci.org) Current SCI Clinical Trials of Rehabilitation and Technological Interventions to Improve Functional Outcomes. Revised September 6, 2018 Listing 82 Trials.
57. Vaquero J, Zurita M. Cell transplantation in paraplegic patients: the importance of properly assessing the spinal cord morphology. *Clin Transplant*. 2013 Nov-Dec;27(6):968–71.
58. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7 Suppl):S186–202.
59. Dietrich WD, Levi AD, Wang M, Green BA. Hypothermic treatment for acute spinal cord injury. *Neurotherapeutics*. 2011 Apr;8(2):229–39.
60. Lo TP Jr, Cho KS, Garg MS, Lynch MP, Marcillo AE, Koivisto DL, et al. Systemic hypothermia improves histological and functional outcome after cervical spinal cord contusion in rats. *J Comp Neurol*. 2009 Jun;514(5):433–48.
61. Levi AD, Casella G, Green BA, Dietrich WD, Vanni S, Jagid J, et al. Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2010 Apr;66(4):670–7.
62. Dididze M, Green BA, Dietrich WD, Vanni S, Wang MY, Levi AD. Systemic hypothermia in acute cervical spinal cord injury: a case-controlled study. *Spinal Cord*. 2013 May;51(5):395–400.
63. Batchelor PE, Kerr NF, Gatt AM, Aleksoska E, Cox SF, Ghasem-Zadeh A, Wills TE, Howells DW. Hypothermia prior to decompression: buying time for treatment of acute spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2010 Aug;27(8):1357–68.
64. Antonic A, Dottori M, Leung J, Sidon K, Batchelor PE, Wilson W, et al. Hypothermia protects human neurons. *Int J Stroke*. 2014 Jul;9(5):544–52.
65. American Spinal Injury Association. Chicago: American Spinal Injury Association; 2000.
66. Gerecht R. The lethal triad. Hypothermia, acidosis & coagulopathy create a deadly cycle for trauma patients. *JEMS*. 2014 Apr;39(4):56–60.
67. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest*. 2008 May;133(5):1267–74.
68. Hansebout RR, Hansebout CR. Local cooling for traumatic spinal cord injury: outcomes in 20 patients and review of the literature. *J Neurosurg Spine*. 2014 May;20(5):550–61.
69. Alkabe S, Boileau AJ. The role of therapeutic hypothermia after traumatic spinal cord injury—a systematic review. *World Neurosurg*. 2015;15:1247–54.
70. Huang WL, King VR, Curran OE, Dyllal SC, Ward RE, Lal N, et al. A combination of intravenous and dietary docosahexaenoic acid significantly improves outcome after spinal cord injury. *Brain*. 2007 Nov;130(Pt 11):3004–19.
71. Lim SN, Huang W, Hall JC, Michael-Titus AT, Priestley JV. Improved outcome after spinal cord compression injury in mice treated with docosahexaenoic acid. *Exp Neurol*. 2013 Jan;239:13–27.
72. Streijger F, Plunet WT, Lee JH, Liu J, Lam CK, Park S, et al. Ketogenic diet improves forelimb motor function after spinal cord injury in rodents. *PLoS One*. 2013 Nov;8(11):e78765.
73. Jeong MA, Plunet W, Streijger F, Lee JH, Plemel JR, Park S, et al. Intermittent fasting improves functional recovery after rat thoracic contusion spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2011 Mar;28(3):479–92.
74. Rabchevsky AG, Patel SP, Springer JE. Pharmacological interventions for spinal cord injury: where do we stand? How might we step forward? *Pharmacol Ther*. 2011 Oct;132(1):15–29.
75. Carlson GD, Minato Y, Okada A, Gorden CD, Warden KE, Barbeau JM, et al. Early time-dependent decompression for spinal cord injury: vascular mechanisms of recovery. *J Neurotrauma*. 1997a Dec;14(12):951–62.
76. Carlson GD, Warden KE, Barbeau JM, Bahniuk E, Kutina-Nelson KL, Biro CL, et al. Viscoelastic relaxation and regional blood flow response to spinal cord compression and decompression. *Spine*. 1997b Jun;22(12):1285–91.
77. Dimar JR 2nd, Glassman SD, Raque GH, Zhang YP, Shields CB. The influence of spinal canal narrowing and timing of decompression on neurologic recovery after spinal cord contusion in a rat model. *Spine*. 1999 Aug;24(16):1623–33.
78. Furlan JC, Noonan V, Cadotte DW, Fehlings MG. Timing of decompressive surgery of spinal cord after traumatic spinal cord injury: an evidence-based examination of pre-clinical and clinical studies. *J Neurotrauma*. 2011 Aug;28(8):1371–99.
79. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, Vital JM, Lassié P, Thicoipé M, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord*. 2000 Feb;38(2):71–6.
80. van Middendorp JJ, Hosman AJ, Doi SA. The effects of the timing of spinal surgery after traumatic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*. 2013 Nov;30(21):1781–94.

81. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, W Cadotte D, Harrop JS, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One*. 2012;7(2):e32037.
82. Wilson JR, Singh A, Craven C, Verrier MC, Drew B, Ahn H, et al. Early versus late surgery for traumatic spinal cord injury: the results of a prospective Canadian cohort study. *Spinal Cord*. 2012 Nov;50(11):840–3.
83. Wilson JR, BSc LT, Aarabi B, Anderson PA, Arnold PM, Brodke DS, et al. BSc LT, Aarabi B, Anderson PA, Arnold PM, Brodke DS, Burns A, Chen R, Chiba K, Dettori J, Furlan JC, Harrop JS, Holly LT, Jeji T, Kalsi-Ryan S, Kotter M, Kurpad SN, Kwon BK, Marino R, Martin AR, Massicotte EM, Merli G, Middleton J, Nakashima H, Nagoshi N, Palmieri K, Shamji MF, Singh A, Skelly A, Yee A, Fehlings M. 181 Guidelines for the Management of Patients With Spinal Cord Injury: The Optimal Timing of Decompression. *Neurosurgery*. 2016 Aug;63 Suppl 1:172.
84. Jug M, Kejžar N, Vesel M, Al Mawed S, Dobravec M, Herman S, et al. Neurological Recovery after Traumatic Cervical Spinal Cord Injury Is Superior if Surgical Decompression and Instrumented Fusion Are Performed within 8 Hours versus 8 to 24 Hours after Injury: A Single Center Experience. *J Neurotrauma*. 2015 Sep;32(18):1385–92.
85. Grassner L, Wutte C, Klein B, Mach O, Riesner S, Panzer S, et al. Early Decompression (< 8 h) after Traumatic Cervical Spinal Cord Injury Improves Functional Outcome as Assessed by Spinal Cord Independence Measure after One Year. *J Neurotrauma*. 2016 Sep;33(18):1658–66.
86. Saadoun S, Chen S, Papadopoulos MC. Intraspinial pressure and spinal cord perfusion pressure predict neurological outcome after traumatic spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 May;88(5):452–3.
87. Phang I, Zoumprouli A, Saadoun S, Papadopoulos MC. Safety profile and probe placement accuracy of intraspinal pressure monitoring for traumatic spinal cord injury: Injured Spinal Cord Pressure Evaluation study. *J Neurosurg Spine*. 2016 Sep;25(3):398–405.
88. Phang I, Werndle MC, Saadoun S, Varsos G, Czosnyka M, Zoumprouli A, et al. Expansion duroplasty improves intraspinal pressure, spinal cord perfusion pressure, and vascular pressure reactivity index in patients with traumatic spinal cord injury: injured spinal cord pressure evaluation study. *J Neurotrauma*. 2015 Jun;32(12):865–74.