

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 02.03.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 21.04.2021

© Akademia Medycyny

### Urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego – patofizjologia i leczenie – część I

### *Traumatic spinal cord injury – pathophysiology and treatment – part I*

**Miłosz Miedziaszczyk<sup>1</sup>, Aleksander Bajon<sup>2</sup>, Jacek Beutler<sup>2</sup>,  
Michał Siwek<sup>2</sup>, Zofia Staniszc<sup>2</sup>, Izabella Stawicka<sup>2</sup>, Kacper Wojtala<sup>2</sup>,  
Roman Jankowski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurotraumatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



## Streszczenie

Następstwa uszkodzenia rdzenia kręgowego (ang. Spinal Cord Injury; SCI) powodują trwałe inwalidztwo i mają negatywny wpływ społeczno – ekonomiczny. Główną przyczyną urazów kręgosłupa i rdzenia kręgowego są wypadki komunikacyjne. Dysponujemy szeregiem metod leczenia SCI, a te obejmują: zabiegi chirurgiczne, leczenie farmakologiczne czy rehabilitację. Uraz mechaniczny rdzenia kręgowego zapoczątkowuje jego wtórne uszkodzenie, które prowadzi do upośledzenia mikrokrążenia, niedokrwienia, obrzęku, w następstwie do złożonego rozregulowania procesów biochemicznych, między innymi zapalenia. Celem leczenia jest zminimalizowanie obrażeń wtórnych rdzenia kręgowego. Interwencja operacyjna podejmowana jest w przypadkach ucisku na rdzeń kręgowy poprzez przemieszczone do kanału struktury kostne, więzadłowe kręgosłupa. Najskuteczniejsze działanie ograniczające stan zapalny wykazuje metyloprednizolon. Terapia hemodynamiczna skupia się na ograniczeniu niedokrwienia i hipoksji uszkodzonych tkanek poprzez zapewnienie właściwego ciśnienia tętniczego krwi. Farmakoterapia znajduje także zastosowanie w leczeniu późnych następstw uszkodzenia rdzenia kręgowego - spastyczności oraz dolegliwości bólowych czy dysrefleksji autonomicznej. Rehabilitacja jest istotnym elementem leczenia chorych z pourazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 70-77. doi:10.53139/AIR.20211508*

*Słowa kluczowe: urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego, metyloprednizolon, gangliozydy, komórki macierzyste*

## Abstract

The consequences of spinal cord injury (SCI) cause permanent disability and have a negative socio-economic impact. Traffic accidents are the main cause of vertebral column and spinal cord injuries. We have a number of SCI treatment methods, including: surgery procedures, pharmacological treatment and rehabilitation. Mechanical trauma of the spinal cord initiates its secondary damage, which leads to impaired microcirculation, ischemia, edema, causing complex dysregulation of biochemical processes, including inflammation. The aim of treatment is to reduce secondary injuries of spinal cord. Surgical intervention is undertaken in cases of pressure on the spinal cord through the bone and ligaments structures of the vertebral column. Methylprednisolone is the most effective in reducing inflammation. Hemodynamic therapy focuses on reducing ischemia and hypoxia in damaged tissues by ensuring appropriate blood pressure. Pharmacotherapy is also used in the treatment of late consequences of spinal

cord injury - spasticity and pain or autonomic dysreflexia. Rehabilitation is an important element of the treatment of patients with traumatic spinal cord injury. *Anestezjologia i Ratownictwo 2021; 15: 70-77. doi:10.53139/AIR.20211508*

*Keywords: traumatic spinal cord injury, methylprednisolone, gangliosides, stem cells*

## Wstęp

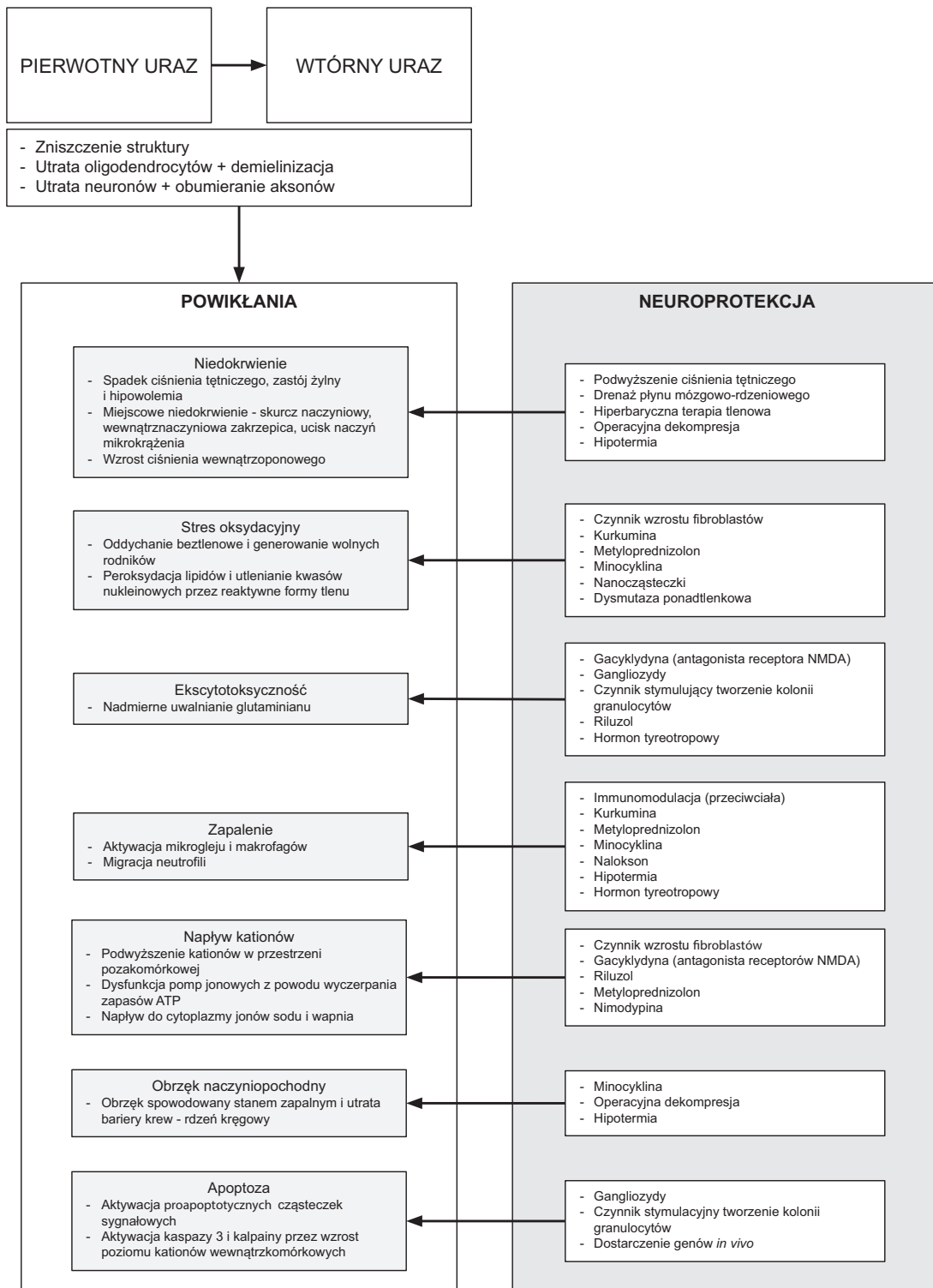
Uszkodzenie rdzenia kręgowego (ang. *Spinal Cord Injury*; SCI) jest ciężkim następstwem urazu prowadzącym do ciężkiego inwalidztwa. SCI głównie jest spowodowane przez wypadki drogowe. Inne przyczyny to upadki, przemoc czy urazy sportowe [1, 2, 3]. Najczęściej ma miejsce uszkodzenie kręgosłupa szyjnego (60%), a następnie piersiowego (32%) i lędźwiowo-krzyżowego (9%) [4]. SCI w aspekcie patofizjologicznym dzieli się na pierwotne i wtórne, a przebieg w czasie na fazę: ostrą (<48 godzin), podostrą (48 godzin do 14 dni), pośrednią (14 dni do 6 miesięcy) i przewlekłą (>6 miesięcy).

W ostatnich latach odnotowano niewielki postęp w zakresie leczenia urazów rdzenia kręgowego, w aspekcie powrotu funkcji [5]. Badacze poczynili znaczne wysiłki, aby wyjaśnić patofizjologię SCI i odkryć leżące u podstaw komórkowe i molekularne mechanizmy degeneracji tkanek i naprawy uszkodzonego rdzenia kręgowego [1]. W tym artykule przedstawiamy przegląd pourazowych zmian w rdzeniu kręgowym i możliwości leczenia.

## Pierwotne i wtórne uszkodzenie rdzenia kręgowego

Pierwotne uszkodzenie spowodowane jest natychmiastowym mechanicznym urazem. Dochodzi do uszkodzenia neuronów, oligodendrocytów, naczyń krwionośnych - zostaje naruszona bariera krew-rdzeń kręgowy. Razem wydarzenia te natychmiast inicjują kaskadę wtórnego urazu, co prowadzi do dalszego uszkodzenia rdzenia kręgowego i nasilenia dysfunkcji neurologicznej. Obrażenia wtórne, które następują w ciągu kilku minut, są spowodowane uszkodzeniem niedokrwiennym z powodu zahamowania lub ograniczenia dopływu krwi do rdzenia kręgowego, przepuszczalnością błon komórkowych oraz proapoptotyczną sygnalizacją i często są poważniejsze niż te pierwotne. Okres ten, od ostrego charakteryzuje się wewnątrzkomórkowym rozregulowaniem gospodarki wapnia zarówno w neuronach, jak i gleju, które odpowiada

za śmierć komórki, a czego przyczyną jest nie tylko niedokrwienie, a również ekscytotoksyczność [4,6]. Wysoki poziom glutaminianu – neuroprzekaźnika który jest uwalniany z umierających neuronów i astrocytów i jest słabo wchłaniany przez przeżywające astrocyty. Glutaminian aktywując receptory jonotropowe (receptor kwasu N-metylo-D-asparaginowego; NMDA, receptor kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metyloizoksazolo-4-propionianowego; AMPA i receptor kwasu kainowego; KA) może indukować również białka proapoptotyczne, takie jak p53, prowadząc do uszkodzenia i śmierci neuronów poprzez apoptozę i autofagię [4,7]. Śmierć neuronalna z powodu ekscytotoksyczności cyklicznie propaguje kaskadę wtórnego uszkodzenia rdzenia. Przerwana bariera krew-rdzeń kręgowy z późniejszą reakcją zapalną w ostrych i podostrych fazach urazu stopniowo zwiększa obrzęk rdzenia kręgowego. Obrzęk rdzenia nasila ciasnotę w kanale kręgowym i może rozprzestrzeniać się na kilka segmentów rdzenia kręgowego, pogarszając rokowanie. Wraz z upływem czasu mechaniczny ucisk nasila zaburzenia przepływu krwi, co skutkuje postępującym niedokrwienniem, które może utrzymywać się przez kilka dni lub tygodni po urazie i przyczynia się do dalszej śmierci komórek neuronalnych i glejowych (głównie oligodendrocytów) [4,6,8,9]. Faza pośrednia i przewlekła charakteryzują się próbami remielinizacji, reorganizacji naczyń krwionośnych, zmianami składu macierzy pozakomórkowej i przebudowy obwodów neuronalnych [4]. Klinicznie stopień nasilenia uszkodzenia rdzenia kręgowego jest oceniany w skali ASIA Amerykańskiego Towarzystwa Urazów Rdzenia Kręgowego (ang. *American Spinal Injury Association*), która jest poszerzoną wersją skali Frankel'a (ang. *Frankel Scale*). Skala oparta jest na badaniu czucia w poszczególnych dermatomach, siły mięśni w skali Lovett'a i ocenie funkcji zwieraczy. Innymi badaniami klinicznymi oceniającymi następstwa urazu kręgosłupa są badania rentgenowskie i badanie KT (ang. *computed tomography*). Zmiany w rdzeniu kręgowym obrazowane są w badaniu MRI (ang. *magnetic resonance imaging*). Cennym uzupełnieniem są badania elektrofizjologiczne czy pomiar biomarkerów w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym [10,11].



Rycina 1. Kaskada urazowego uszkodzenia rdzenia kręgowego [projekt własny]

Figure 1. Cascade of traumatic spinal cord injury [own project]

## Metody leczenia stosowane w fazie ostrej i podostrej

### Terapia hemodynamiczna

Niedokrwienie i niedotlenienie rdzenia kręgowego pogarszają rokowanie, ograniczają możliwości regeneracji i powrotu funkcji. W rdzeniu kręgowym obserwowana jest utrata autoregulacji. Utrata napięcia naczyniowego i bradykardia są objawami wstrząsu neurogenego. Spadek ciśnienia tętniczego może powodować również wstrząs krwotoczny, z powodu obrażeń innych narządów. Przed wtórnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego chroni zapewnienie optymalnego rzutu serca i ciśnienia tętniczego krwi. Średnie ciśnienie krwi (ang. *Mean Arterial Pressure*; MAP), powinno być w granicach od 85 mmHg do 90 mmHg, a natlenienie tkanek ( $\text{PaO}_2$ ) powyżej 60 mmHg. Wskaźnik oksygenacji, czyli stosunek ciśnienia parcjalnego do zawartości tlenu w mieszaninie oddechowej ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) powinien być wysoki ( $\text{PaO}_2$  we krwi tętniczej powyżej 97 mmHg i  $\text{FiO}_2$  powyżej 0,21) [12]. Monitorowane powinny być również zmiany stężeń hemoglobiny utlenowanej ( $\text{O}_2\text{Hb}$ ), hemoglobiny pozbawionej tlenu (HHb) oraz cytochromu aa3 (cyt), co pozwala na uzyskanie informacji o miejscowej saturacji hemoglobiny tlenem ( $\text{SpO}_2$ ). Pomiar wykonywany jest za pomocą spektroskopii bliskiej podczerwieni (ang. *Near-Infrared Spectroscopy*; NIRS) [13]. Ciągły monitoring wartości MAP uzyskuje się poprzez kaniulację jednej z dużych tętnic. Najczęściej jest to tętnica promieniowa, z uwagi na łatwość wykonywania zabiegu oraz najmniejsze ryzyko powikłań. Do zabiegu zalecane są cewniki w rozmiarze 20 Gauge podłączone do aparatu zawierającego roztwór substancji o charakterze krystaloidu (np. roztwór soli fizjologicznej) pod ciśnieniem ok. 300 mm Hg – zapobiega to gwałtownej ucieczce krwi tętniczej ze światła naczynia [14]. W celu kontroli rozwoju urazu wtórnego można wykonać pomiar ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *Cerebrospinal Fluid Pressure*; CSFP) z zastosowaniem cewników dooponowych (ang. *Intrathecal Catheters*) [15]. Leczenie farmakologiczne obejmuje podawanie krystaloidów, koloidów, wazopresorów i leków przyspieszających akcję serca (atropina). Spośród leków wazopresyjnych zalecana jest norepinefryna, epinefryna czy fenylefryna (sympatykomimetyk). Na podstawie literatury przeglądowej stwierdza się, że noradrenalina wywołuje silniejszy efekt wazopre-

syjny w porównaniu z dopaminą, jednakże trudno jest jednoznacznie określić, które z tych substancji przynoszą największe korzyści, głównie z powodu dużego zróżnicowania zaawansowania urazu oraz występowania chorób współistniejących w grupie badanych pacjentów [16].

### Metylprednizolon

W postępowaniu farmakologicznym w SCI jedną z głównych strategii leczenia jest ograniczanie miejscowego stanu zapalnego wynikającego z krwawienia w miejscu pierwotnego urazu, niedostatecznej perfuzji krwi w miejscu uszkodzonych tkanek, obrzęku, a przede wszystkim uwalniania substancji cytotoksycznych do otoczenia. Procesy te są określane jako ostra faza urazu wtórnego, której najpoważniejszą konsekwencją jest miejscowa fagocytoza prowadząca do syntezy reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*; ROS). ROS indukują apoptozę otaczających komórek poprzez peroksydację błon komórkowych [17]. Adekwatna farmakoterapia przebiega z użyciem glikokortykosteroidów o właściwościach przeciwzapalnych, z których najpowszechniejszy w użyciu jest metyloprednizolon (ang. *Methylprednisolone*; MP) ze względu na największą skuteczność w tej grupie leków. Zaobserwowano, że MP poprawia przepływ krwi oraz pomaga zachować strukturę rdzenia kręgowego właśnie poprzez hamowanie peroksydacji lipidów [18]. Jego działanie, podobnie do innych glikokortykosteroidów, opiera się na klasycznym dla hormonów steroidowych mechanizmie genomowym, którego efektem jest zahamowanie transkrypcji genów odpowiedzialnych za powstawanie cytokin zapalnych, m.in. interleukin (IL), interferonu gamma ( $\text{INF-}\gamma$ ) i czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor-}\alpha; TNF- $\alpha$ ), a także genów kodujących enzymy, z których najistotniejszym jest cyklooksygenaza 2 (COX-2) [19]. Ponadto, MP w wyższych dawkach wykazuje alternatywne działanie niegenomowe, w które najprawdopodobniej zaangażowany jest receptor błonowy i które nie obejmuje ekspresji białek *de novo*, lecz wpływa na szlaki wtórnych przekaźników, przede wszystkim ograniczając dostępność jonów  $\text{Ca}^{2+}$  w cytoplazmie. Podawanie glikokortykosteroidów obniża stężenia jonów wapnia ograniczając natychmiastową i długotrwałą aktywację limfocytów w miejscu wtórnego urazu [20]. Z uwagi na dodatkowy i wielokrotnie szybszy efekt niegenomowy, MP stanowi postępowanie pierwszego rzutu według wytycznych opracowanych na podstawie amerykań-*

skich Państwowych Badań Ostrego Urazu Rdzenia Kręgowego II (ang. *National Acute Spinal Cord Injury Studies II*; NASCIS II) [21]. Największą skuteczność leczenia uzyskuje się poprzez dożylną infuzję w dawce 30 mg/kg masy ciała przez 48 godzin po wystąpieniu urazu, z zastrzeżeniem, że pierwsze podanie leku ma miejsce między trzecią, a ósmą godziną od urazu [22]. Takie postępowanie prowadzi do poprawy funkcji motorycznych oraz czuciowych ocenianych 6 miesięcy po urazie w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo lub którym bolus podany był w okresie późniejszym - ośmiu godzinach po urazie [23]. Należy zarazem podkreślić istotność podawania MP jedynie wg powyższych wytycznych, istnieje bowiem wiele działań niepożądanych, przede wszystkim pulmonologicznych (zatorowość płucna i zapalenie płuc), immunosupresyjnych, zakrzepicy żył oraz sepsy, które zaobserwowane zostały w kolejnym klinicznym badaniu leczenia ostrego SCI z użyciem MP (NASCIS III). Pomimo tego, że wyniki NASCIS II przemawiają za stosowaniem wysokich dawek MP, głównie z uwagi na aktualny brak bezpieczniejszych, alternatywnych terapii o porównywalnej skuteczności, Polskie Towarzystwo Chirurgii Kręgosłupa (PTCHK) jest odmiennego zdania [24,25]. PTCHK zwraca bowiem uwagę na brak innych istotnych badań klinicznych potwierdzających wyniki NASCISII oraz na liczne działania niepożądane, przewyższające korzyści ze stosowania tego leku. Polskie wytyczne leczenia SCI jednoznacznie odradzają stosowania MP [26].

### Operacja chirurgiczna

Do operacji kwalifikujemy chorych z objawami ucisku rdzenia kręgowego i/lub niestabilnością kręgosłupa. Operacja powinna być przeprowadzona w trybie pilnym, jednak po ustabilizowaniu stanu ogólnego chorego. Konieczne jest wyprowadzenie chorego ze wstrząsu neurogennego lub krwotocznego. Chory leczony jest w trybie odroczonej tylko w przypadkach obrażeń innych okolic ciała, które zagrażają życiu. Do takich obrażeń zalicza się krwiak wewnątrzczaszkowy, krwawienie do jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej, odmę i krwawienie do jamy opłucnowej [27]. Założenia leczenia operacyjnego uszkodzeń kręgosłupa, powinny spełniać trzy podstawowe wymogi. Pierwszym jest zapewnienie optymalnych warunków dla przywrócenia czynności rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych poprzez uwolnienie z ucisku struktur nerwowych i naczyniowych kanału

kręgowego. Drugim, przywrócenie prawidłowych stosunków anatomicznych kręgosłupa: nastawienie przemieszczenia, odtworzenie wysokości trzonu kręgowego i fizjologicznych krzywizn kręgosłupa. Trzecim, zapewnienie stabilności w uszkodzonych segmentach ruchowych kręgosłupa, co umożliwi dokonanie zrostu kostnego w miejscu uszkodzenia. Ten kompleksowy sposób postępowania operacyjnego jest warunkiem podjęcia wczesnej aktywnej rehabilitacji. Rodzaj przeprowadzonej operacji zależy od miejsca i stopnia ucisku rdzenia kręgowego, rozległości uszkodzeń struktur kostnych i więzadłowych kręgosłupa. Ważne jest określenie zakresu niestabilności kręgosłupa [8]. Zaleca się różne techniki uwolnienia z ucisku rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych oraz stabilizacji wewnętrznej kręgosłupa. Stosuje się dostęp przedni, tylny-boczny i tylny. Niekiedy postępowanie operacyjne jest złożone i wieloetapowe, obejmujące drogi przednią i tylną. Obecnie nie jest ustalony najbardziej optymalny czas, w jakim należy przeprowadzić operację. Prospektywne badania kohortowe wskazują jednak na lepsze wyniki zabiegu w przypadku wczesnej interwencji. W badaniu STASCIS (ang. *Surgical Treatment of Acute Spinal Cord Injury Study*) n = 313, wykazano, że pacjenci u których wykonano operację dekompresyjną w ciągu 24 godzin od wystąpienia urazu (średnia 14,2 godzin) doświadczali dwukrotnie większej szansy na poprawę stanu neurologicznego w skali ASIA po sześciu miesiącach, w porównaniu z pacjentami, u których wykonano zabieg w późniejszym czasie (średnia 48,3 godzin) [9, 28]. Należy także dodać, że obserwacyjne kanadyjskie badanie kohortowe wykazało, że pacjenci z całkowitym zniesieniem czynności ruchowych poniżej uszkodzenia, lecz z niepełnym uszkodzeniem czuciowym, u których podjęto wczesną interwencję dekompresyjną rdzenia kręgowego przebywali krócej w szpitalu [9].

### Gangliozydy

Gangliozydy odgrywają kluczową rolę w rozwoju, ochronie i naprawie centralnego układu nerwowego [29,30]. Istnieją dowody potwierdzające rolę regulatorową gangliozydów w zdarzeniach komórkowych m.in. w proliferacji i różnicowaniu się neuronów [31]. Substancje te kontrolują wzrost aksonu dzięki regulacji mechanizmów wewnątrzkomórkowych, które modulują jego wydłużanie. Regulacja wzrostu aksonu odbywa się dzięki mechanizmowi wewnętrznemu i zewnętrznemu. Kontrola mechanizmu wewnątrz komórek nerwowych



pozwala na modulację stożka wzrostu neuronu i jego wydłużanie się [32]. W eksperymentach na modelach zwierzęcych dowiedziono, że gangliozydy wykazują szereg działań neuroprotektoryjnych na komórki nerwowe [33]. Unikalną cechą komórek nerwowych jest niezbędność ciągłego wsparcia sygnalizacji neuroprotektoryjnej. Wraz z wiekiem następuje osłabianie tego procesu co przyczynia się do neurodegeneracji. Wykazano, że ściśle z tym związany jest GM1 (ang. *Monosialotetrahexosylganglioside*; GM1) [29]. Dużo mechanizmów molekularnych, przez które GM1 jest w stanie wywoływać działanie neuroprotektoryjne jest nieznanych. Mimo to ich działanie jest dobrze widoczne [30]. Niewątpliwie GM1 pobudza wzrost neurytów w pierwotnych kulturach neuronalnych. Dowodzi się, że GM1 jest obecny w błonach jądrowych, a także w błonach plazmatycznych neuronów. Z kolei regulacja jego ilości na poziomie jądrowym koreluje ze wzrostem neurytów [34]. Udowodniono tym samym, że jądrowy GM1 związany z chromatyną wpływa na jej aktywność transkrypcyjną poprzez acetylowane histony [29]. Właściwością GM1 przypisuje się redukcję obrzęku komórek nerwowych poprzez wzrost aktywności pomp sodowych, potasowych i magnezowych, oraz przywrócenie równowagi błonowej. Podkreśla się również wzrost endogennych czynników neurotroficznych, które zmniejszają zniszczenia neuronów i promują odzyskiwanie połączeń neuronalnych [35]. Uszkodzenie nerwów może prowadzić do produkcji czynników prozapalnych jak i proapoptotycznych [36]. Przeprowadzono randomizowane badanie kontrolowane placebo, z użyciem podwójnej próby ślepej. Testowano schemat dwóch dawek GM1: wysokiej (początkowo 600 mg, a następnie 200 mg / dobę dożylnie) i niskiej (początkowo 300 mg, a następnie 100 mg / dobę dożylnie), w porównaniu z placebo u 760 pacjentów z ostrym SCI. W obu grupach z wykorzystaniem GM1 wykazano, że zastosowana terapia pozwala na znacznie szybszy powrót do zdrowia, jednakże w końcowym punkcie terapii (tj. 26 tygodniu) uzyskane efekty nie wykazywały żadnej różnicy względem grupy pacjentów z przyjmowanym placebo [37].

### Komórki macierzyste

W wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego dochodzi do zniszczenia komórek nerwowych, co

w konsekwencji przekłada się na upośledzenie funkcji motorycznych i trzewnych organizmu. Ponadto w miejscu uszkodzenia rdzenia dochodzi do wytworzenia torbieli wyścielonych blizną glejowo-łącznotkankową, które nie tylko hamują regenerację aksonów, ale też uciskają na rdzeń kręgowy i utrudniają krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego co pogarsza warunki regeneracji w miejscu uszkodzenia. Farmakoterapia i leczenie chirurgiczne opóźnia postępowanie choroby, ale nie promuje regeneracji neuronów. Stąd terapia komórkowa neuronalnymi komórkami macierzystymi (ang. *Neural Stem Cells*; NSCs) jest obiecującą strategią w leczeniu pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego [38]. Komórki te po przeszczepie do miejsca uszkodzenia mogą różnicować się w dojrzałe komórki nerwowe i stanowić integralną część rdzenia kręgowego [39]. Wdrożenie leczenia byłoby najlepsze podczas operacji uwolnienia z ucisku rdzenia kręgowego i stabilizacji. Transplantacja przeprowadzona przed powstaniem stanu zapalnego i wytworzeniem blizny glejowej może okazać się najskuteczniejsza [40]. NSCs wydzielające różne czynniki mogą wpływać na zachowanie się układu immunologicznego i procesy naprawcze, gwarantując ich własne przeżycie dzięki braku odrzucenia ich przez organizm gospodarza. Potwierdza się, że NSC mają bezpośredni wpływ na układ immunologiczny biorąc udział w immunosupresji makrofagów, komórek dendrytycznych i aktywując limfocyty T. Dodatkowo uwalnianie czynników wzrostu jak np. neurotrofyny 3 (która wpływa na mielinizację i rozwój OUN) biorą udział w neuroprotekcji, demielinizacji i wymianie neuronów [41].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji/Correspondence address

✉ Miłosz Miedziaszczyk

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

☎ (+48) 61 869 13 26

✉ m.miedziaszczyk@wp.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol* 2019; 10: 282.
2. Bloom O, Herman PE, Spungen AM. Systemic inflammation in traumatic spinal cord injury. *Exp Neurol* 2019; 13: 113143.
3. Kumar R, Lim J, Mekary RA, Rattani A, Dewan MC, Sharif SY et al. Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume. *World Neurosurg* 2018; 113: 345-363.
4. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17018.
5. Donovan J, Kirshblum S. Clinical Trials in Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 654-668.
6. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J et al. Traumatic Spinal Cord Injury—Repair and Regeneration. *Neurosurgery* 2017; 80: 9-22.
7. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 379-87.
8. Witiw CD, Fehlings MG. Acute Spinal Cord Injury. *J Spinal Disord Tech* 2015; 28: 202-210.
9. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J et al. Traumatic Spinal Cord Injury—Repair and Regeneration. *Neurosurgery* 2017; 80: 9-22.
10. Yousefifard M, Sarveazad A, Babahajian A, Baikpour M, Shokraneh F, Vaccaro AR et al. Potential diagnostic and prognostic value of serum and cerebrospinal fluid biomarkers in traumatic spinal cord injury: A systematic review. *J Neurochem* 2019; 149: 317-330.
11. Szaśiadek M, Hendrich B. Diagnostyka obrazowa kręgosłupa z uwzględnieniem nowych technik obrazowania. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2010; 6: 38-45.
12. Rashnavadi T, Macnab A, Cheung A, Shadgan A, Kwon BK, Shadgan B. Monitoring spinal cord hemodynamics and tissue oxygenation: a review of the literature with special focus on the near-infrared spectroscopy technique. *Spinal Cord* 2019; 57: 617-625.
13. Saugel B, Kouz K, Meidert AS, Schulte-Uentrop L, Romagnoli S. How to Measure blood pressure using an arterial catheter: a systematic 5-step approach. *Critical Care* 2020; 24: 172.
14. Hogg F, Gallagher MJ, Kearney S, Zoumprouli A, Papadopoulos MC, Saadoun S. Acute spinal cord injury: monitoring the lumbar cerebrospinal fluid provides limited information about the injury site. *J Neurotrauma* 2020; 37: 1156-1164.
15. Squair J, Belanger LM, Tsang A, Ritchie L, Mac-Thiong JM, Parent S et al. Empirical targets for acute hemodynamic management of individuals with spinal cord injury. *Neurology* 2019; 93: 1-7.
16. Yue JK, Tsolinas RE, Burke JF, Deng H, Upadhyayula PS, Robinson CK et al. Vassopressor support in managing acute spinal cord injury: current knowledge. *J Neurosurg Sci* 2019; 63: 308-317.
17. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG. Time is spine: a review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 2018; 30: 1-18.
18. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Kwon BK, Burns AS, Martin AR et al. A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury: introduction, rationale, and scope. *Global Spine J* 2017; 7: 84-94.
19. Tęsiorowski M, Potaczek T, Jasiewicz B, Sapa J, Zygmunt M. Metyloprednizolon – ostre urazy rdzenia kręgowego, korzyści czy zagrożenia? *Postępy Hig i Med Dośw (online)* 2013; 67: 601-609.
20. Buttgerief F, Brand MD, Burmeister GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 363-368.
21. 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; 322: 1405-1411.
22. Huang H, Young W, Skaper S, Chen L, Moviglia G, Saberi H et al. Clinical neurorestorative therapeutic guidelines for spinal cord injury (IANR/CANR version 2019). *J Orthop Translat* 2020; 20: 14-24.
23. Joaquim AF, Daniel JW, Schroeder GD, Vaccaro AR. Neuroprotective agents as an adjuvant treatment in patients with acute spinal cord injuries: a qualitative systematic review of randomized trials. *Clin Spine Surg* 2019; 33: 65-75.
24. Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx* 2004; 1: 80-100.
25. Evaniew N, Belley-Cote EP, Fallah N, Noonan VK, Rivers CS, Dvorak MF. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2016; 33: 468-481.
26. Miękisiak G, Kloc W, Janusz W, Kaczmarczyk J, Łątka D, Daniel Zarzycki. The use of methylprednisolone in the acute phase of spinal cord injury. The official position of the Polish Society of Spinal Surgery Stosowanie metyloprednizolonu w ostrej fazie urazu rdzenia kręgowego. *Oficjalne stanowisko Polskiego Towarzystwa Chir. J Spine Surg.* 2013; 5: 11-24.
27. Eckert MJ, Martin MJ. *Trauma. Surg Clin North Am* 2017; 97:1031-1045.
28. Rabinstein AA. Traumatic Spinal Cord Injury. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24: 551-566.
29. Sonnino S, Prinetti A (eds.). *Gangliosides: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* New York: Springer; 2018.
30. Palmano K, Rowan A, Guillermo R, Guan J, McJarrow P. The role of gangliosides in neurodevelopment. *Nutrients* 2015; 7: 3891-3913.

31. Schnaar RL, Lopez P. *Gangliosides in Health and Disease*. Cambridge: Academic Press; 2018.
32. Ronald LS. Gangliosides of the vertebrate nervous system. *J Mol Biol* 2016; 428: 3325–3336.
33. Mrówczyńska L, Mrówczyński W. Fizjologiczne i patologiczne znaczenie gangliozydów. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2013; 67: 938-949.
34. Tsai Y-T, Itokazu Y, Yu RK. GM1 ganglioside is involved in epigenetic activation loci of neuronal cells. *Neurochem Res* 2016; 41: 107–115.
35. Marcon RM, Cristante AF, de Barros Filho TE, Ferreira R, dos Santos GB. Effects of ganglioside G(M1) and erythropoietin on spinal cord lesions In rats: functional and histological evaluations. *Clinics* 2016; 71: 351-360.
36. Yuan B, Pan S, Zhang WW. Effects of gangliosides on expressions of caspase-3 and NGF in rats with acute spinal cord injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 5843-5849.
37. Magistretti PJ, Geisler FH, Schneider JS, Li PA, Fiumelli H, Sipione S. Gangliosides: Treatment Avenues in Neurodegenerative Disease. *Front Neurol* 2019; 10: 859.
38. Voronova AD, Stepanova OV, Valikhov MP, Chadin AV, Semkina AS, Chekhonin VP. Neural Stem/Progenitor Cells of Human Olfactory Mucosa for the Treatment of Chronic Spinal Cord Injuries. *Bull Exp Biol Med* 2020; 4: 223-226.
39. Dlouhy BJ, Awe O, Rao RC, Kirby AP, Hitchon PW. Autograft-derived spinal cord mass following olfactory mucosal cell transplantation in a spinal cord injury patient. *J Neurosurg Spine* 2014; 21: 618–622.
40. Willison AG, Smith S, Davies BM, Kotter MRN, Barnett SC. A scoping review of trials for cell-based therapies in human spinal cord injury. *Spinal Cord* 2020; 58: 844-856.
41. Oliveira AAD, Sánchez JPB, Hurtado JDC. Neural stem cell transplantation and mechanisms for functional recovery. *J Stem Cell Res Ther* 2016; 1 :59-71.