

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 02.03.2021 • Zaakceptowano/Accepted: 21.04.2021

© Akademia Medycyny

### Urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego - patofizjologia i leczenie - część II

### *Traumatic spinal cord injury - pathophysiology and treatment - part II*

Miłosz Miedziaszczyk<sup>1</sup>, Aleksander Bajon<sup>2</sup>, Jacek Beutler<sup>2</sup>,  
Michał Siwek<sup>2</sup>, Zofia Stanis<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: 130-135. doi:10.53139/AIR.20211514.*

*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: 130-135. doi:10.53139/AIR.20211514.*

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

## Metody leczenia w fazie przewlekłej

### Spastyczność

Spastyczność dotyczy 80% osób po uszkodzeniu rdzenia kręgowego [1]. Zaburzenie to charakteryzuje się nasileniem tonicznych odruchów ścięgnistych na rozciąganie (wzrost napięcia mięśniowego) w zależności od szybkości rozciągania. Powoduje to występowanie bolesnych skurczy i klonusów [1-3]. Odruch rozciągowy staje się odhamowany [3]. U pacjentów ze spastycznością monosynaptyczną odruch na rozciąganie jest wzmocniony, a polisynaptyczne odruchy na rozciąganie osłabione. U podstaw patomechanizmu spastyczności leżą nadwrażliwość receptorów motoneuronów z nadmiernym pobudzeniem interneuronów i osłabienie presynaptycznej inhibicji w rogach tylnych rdzenia kręgowego [1]. Efektem mechanizmów patofizjologicznych powodujących spastyczność jest wzmocnienie przewodnictwa pomiędzy włóknami czuciowymi Ia, a motoneuronami znajdującymi się w monosynaptycznym szlaku neuronalnym odruchu na rozciąganie [1,2]. Efektywne w leczeniu objawowym spastyczności są substancje działające na ośrodkowy układ nerwowy (baklofen, diazepam, tyzanidyna, gabapentyna), działające bezpośrednio na mięśnie szkieletowe (dantrolen) lub złącza nerwowo-mięśniowe (toksyna botulinowa) [1-3].

Baklofen jest pochodną hamującego neuroprzebieżnika GABA. Jest agonistą receptorów GABA<sub>B</sub>. Jego celem jest wzmocnienie hamującego efektu w neuronach pośredniczących. Obecnie jest to jedyny lek stosowany przy leczeniu spastyczności, który podany do przestrzeni podpajęczynówkowej (poprzez pompę baklofenową) wykazuje bardzo dużą skuteczność [1-4]. Diazepam należy do benzodiazepin. Mechanizm działania tych leków polega na wzmocnieniu przebieżnictwa GABAergicznego poprzez pobudzanie receptorów GABA<sub>A</sub> [3]. Na poziomie rdzenia kręgowego skutkuje to wzmocnieniem presynaptycznej inhibicji w aferentnych neuronach łuku odruchowego [2]. Gabapentyna również działa na receptory GABA<sub>A</sub>. Wpływa na metabolizm kwasu glutaminowego oraz blokuje kanały sodowe [3]. Tyzanidyna hamuje uwalnianie pobudza-

jących aminokwasów w neuronach pośredniczących rdzenia kręgowego. W związku z tym zwiększa się dominacja aminokwasów hamujących takich jak glicyna. Dantrolen wywiera bezpośredni wpływ na mięśnie szkieletowe. Zmniejsza ich siłę skurczu poprzez obniżenie ilości uwalnianego wapnia z siateczki śródplazmatycznej we włóknach mięśniowych [2-4]. Toksynę botulinową podaje się domięśniowo. Działa na synapsy nerwowo-mięśniowe, przez co powoduje zahamowanie uwalniania acetylocholino do szczeliny synaptycznej, co skutkuje brakiem pobudzenia włókna mięśniowego do skurczu [1,3,5].

### Ból

Pacjenci po uszkodzeniu rdzenia kręgowego cierpią z powodu przewlekłego bólu przez całe życie. Jest on jedną z głównych dolegliwości utrudniających ich codzienne funkcjonowanie [2,6-7]. Klasyfikuje się go na neuropatyczny oraz nocycyptywny. Ból neuropatyczny dzieli się na ból występujący powyżej oraz poniżej miejsca uszkodzenia rdzenia kręgowego. Ból nocycyptywny dzieli się na mięśniowo-szkieletowy oraz trzewny [2,7]. W przypadku bólu neuropatycznego stosuje się jako leki pierwszego rzutu gabapentynoidy (pregabalina, gabapentyna) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [2,6-8]. Gabapentynoidy łagodzą ból m.in. przez obniżanie aktywności neuronów rogów tylnych rdzenia i aktywację zstępujących dróg noradrenergicznych odpowiedzialnych za hamowanie bólu. Głównym mechanizmem działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych odpowiedzialnym za zdolność do znoszenia bólu jest wzmocnienie aktywności monoaminergicznych dróg zstępujących poprzez zahamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny [6]. W przypadku bardziej nasilonego bólu, zgodnie z drabiną analgetyczną, podaje się w terapii drugiego rzutu opioidy, na przykład tramadol [2,6-8]. Tramadol wykazuje zarówno aktywność jako agonista opioidowy jak i inhibitor zwrotnego wychwytu monoamin [6]. W dalszej kolejności wykorzystuje się mocniejsze opioidy m.in. oksykodon [2,6,7]. Ich użycie pozostaje jednak kontrowersyjne ze względu na rosnącą tolerancję na te substancje, wysoki potencjał uzależniający czy

efekty uboczne takie jak zaparcia, które są szczególnie problematyczne u osób z uszkodzonym rdzeniem kręgowym. Leczenie farmakologiczne bólu nocyceptywnego polega głównie na stosowaniu prostych środków przeciwbólowych, okazjonalnie opioidów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Paracetamol jest lekiem pierwszego rzutu. W przypadku braku odpowiedzi stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (przyczyniają się do powstawania choroby wrzodowej, dlatego są lekami dopiero drugiego rzutu) oraz słabe opioidy jak np. tramadol. Długoterminowa terapia innymi opioidami takimi jak morfina jest stosowana w ostateczności, kiedy leczenie pierwszego i drugiego rzutu nie przynoszą efektów [7]. Do łagodzenia bólu można stosować neuromodulację poprzez interfejsy elektryczne, zmieniające aktywność neuronów, co wspomaga podstawowe funkcje życiowe, jak czynność oddechową, kontrolę czynności pęcherza moczowego, a nawet przywraca ruchy wolicjonalne. Proces ten polega na chirurgicznym wszczępieniu elektrod do przestrzeni nadtwardówkowej kanału kręgowego powyżej stożka rdzenia kręgowego. W opisanych w publikacji przypadkach stwierdzono, że stymulacja zewnątrzoponowa rdzenia może umożliwić wykonanie pacjentowi w niewielkim zakresie ruchów czynnych w kończynach dolnych, dzięki czemu istnieją większe szanse na powodzenie rehabilitacji u osób po SCI [9].

### Dysrefleksja autonomiczna

Jednym z powikłań, które występuje w okresie późnym uszkodzenia rdzenia kręgowego jest dysrefleksja autonomiczna (ang. *Autonomic Dysreflexia*, AD), która zazwyczaj pojawia się u osób, u których doszło do uszkodzenia rdzenia powyżej poziomu Th6. Jest spowodowana działaniem drażniącego bodźca poniżej poziomu uszkodzenia rdzenia kręgowego np. utrudniony odpływ moczu z pęcherza moczowego, trudności w oddaniu stolca. Bodziec ten prowadzi do nadmiernej odpowiedzi ze strony współczulnego układu nerwowego. Skutkiem tego jest obkurczenie naczyń krwionośnych i drastyczny wzrost ciśnienia tętniczego zagrażający życiu. Aktywność przywspółczulnego układu nerwowego, równoważąca nadaktywność współczulną, powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych powyżej poziomu uszkodzenia rdzenia oraz bradykardię, co przyczynia się do bólu głowy i nadmiernego pocenia [5,10]. W przypadku wystąpienia objawów dysrefleksji autonomicznej stosuje się leki obniżające ciśnienie krwi (nifedypina, nitraty).

Kaptopryl jest zalecany jako lek pierwszego rzutu [5]. Leczenie AD może być wspomagane podawaniem do przestrzeni podpajęczynówkowej baklofenu [11].

### Rehabilitacja

Chodzenie jako czynność złożona wymaga naprzemiennej pracy prostowników i zginaczy mięśni nóg. Za odpowiednią ich synchronizację odpowiadają między innymi występujące po sobie odruchy. Na początku zginania podeszwowego stopy, kiedy podbicie stopy dotyka podłoża, a następnie zgięcie grzbietowe, kiedy stopa znajduje się już w powietrzu. Taki wzorzec ruchu jest zakodowany w połączeniach dróg neuronalnych, które można odzyskać u chorego z SCI przez wyuczenie odruchów. Regularny trening chodu na bieżni (ang. *body weight-supported treadmill training*; BWSTT), umożliwia reorganizację sieci neuronalnej w celu przywrócenia odpowiedniej pracy elektrycznej w zakresie nerwów a z czasem i motorycznej w zakresie mięśni. Jest to możliwe dzięki pewnej plastyczności rdzenia kręgowego i kory ruchowej. Bodźce takie jak propriocepcja, obciążenie mięśniowe, bodźce skórne i z narządów ścięgniętych Golgiego, mogą przejść przez nieuszkodzoną pętlę sprzężenia zwrotnego, do rdzenia kręgowego, co wywoła odpowiedź motoneuronów a w konsekwencji doprowadzi do funkcjonalnej reorganizacji sieci neuronalnej. W dłuższej perspektywie kontynuowania leczenia usprawniającego mają miejsce efektywne ruchy w zakresie kończyn dolnych [12,13]. W celu odzyskania zdolności świadomego ruchu niezbędna jest też rekonstrukcja szlaków motorycznych w mózgowiu. Stymulowana jest ona przez aferentne impulsy, gdyż ponadrdzeniowe struktury odgrywają znacznie ważniejszą rolę w kształtowaniu ruchu u ludzi niż sugerują to modele zwierzęce [14]. Pobudzenie ekspresji mikroRNA szczególnie miR21, powiązanego z kolei ze zmniejszeniem ekspresji mRNA dla czynników kontrolujących ekspresję kaspaz (jak np. homologu fosfatazy i tensyny), skutkuje zmniejszeniem ilości kaspaz pod wpływem ćwiczeń, co z kolei zwiększa możliwości regeneracyjne neuronów [15]. Upośledzony ruch po SCI, można przypisać wzmożonej spastyczności mięśni, spowodowanej przez brak neuromediatorów o charakterze hamującym jak GABA i glicyna. Z kolei brak zaopatrzenia motoneuronów w serotoninę oraz norepinefrynę, skutkuje zaburzeniami ich pobudliwości i powolnej degeneracji. Udowodniono, że regularne ćwiczenia utrzymują odpowiednie stężenie neurotransmiterów,

co reguluje potencjał spoczynkowy, stabilizuje strukturę drzewa dendrytycznego i przywraca aktywność  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPazy podobnej do stanu sprzed urazu [12]. Kinezyterapia oprócz poprawy zdolności motorycznej oraz zapobiegania atrofii mięśniowej, obniża ciśnienie skurczowe, zwiększa wydolności układu oddechowego i redukuje stan zapalny [12,15,16]. Fizjoterapia chroni także przed chorobami wynikającymi z siedzącego trybu życia jak otyłość brzuszna, osteopenia, cukrzyca typu II i choroby sercowo-naczyniowe [16].

Korzystne kliniczne wyniki są widoczne przy możliwie wczesnej rehabilitacji, ponieważ w podostrej fazie uszkodzenia rdzenia kręgowego występują największe zmiany w rdzeniu kręgowym na poziomie anatomicznym, biochemicznym i fizjologicznym. Nie wiadomo, czy indukowanie bodźców sensorycznych pozwala na powstanie nowych neuronów, jednakże wiadomo, że wyzwała to zmianę w reorganizacji już istniejącej sieci interneuronów w tym okresie. Na poziomie molekularnym wzmożona jest produkcja neurotrofin, a w badaniach elektromiograficznych obserwuje się poprawę pobudliwości neuronalnej [15]. Ważny jest też czas trwania takiej rehabilitacji, gdyż zbyt krótki okres np. poniżej 3 tygodni, nie wystarczy do przywrócenia prawidłowych właściwości elektrycznych neuronów [12]. Wpływ kinezyterapii na czynność bioelektryczną komórek rdzenia kręgowego nie zawsze ma jednoznacznie pozytywny wydźwięk. Trening nie wpływa na amplitudę hiperpolaryzacji następującej podczas potencjału czynnościowego. Co więcej, może on pogłębiać rozbieżność między wzorcem pracy elektrycznej neuronu a wartością bodźca podprogowego przy zwiększonym natężeniu treningów [17].

Obiecujące wydają się być wyniki doświadczeń treningu chodu wspomaganego przez roboty (ang. *robotic-assisted gait training*; RAGT), które pokazują zwiększenie efektywności terapii w stosunku do klasycznych metod [18]. Inną ciekawą techniką jest bioniczny egzoskielet, który oprócz utrzymywania wyprostowanej pozycji ciała (co zmniejsza powikłania SCI), umożliwia powtórne wyuczenie się wzorca ruchu. Zaletą takiego rozwiązania jest możliwość efektywnego wspomaganie innych metod jak PBWSTT (*Partial Body Weight Support Treadmill Training*) czy RAGT [19]. Wielokrotne powtarzanie tego samego zadania wpływa na reorganizację ośrodków w mózgu i stymuluje do odtworzenia utraconej funkcji. Bazując na tej teorii, nauka chodu prowadzona jest na bieżni ruchomej z zastosowaniem częściowego (ang. *Partial*

*Body Weight Support Treadmill Training*; PBWSTT) lub całkowitego odciążenia (ang. *Body Weight Support Treadmill Training*; BWSTT). Rehabilitacja może też działać synergistycznie wraz z innymi metodami np. molekularnych modyfikacji jak w przypadku unieczynnienia receptora RYK (ang. *related to receptor tyrosine kinase*), co skutkowało znaczącą zmianą neuronalną w badaniach doświadczalnych na myszach jedynie przy jednoczesnym treningu kończyn [13,20]. U pacjentów z SCI brak ośrodkowej stymulacji można zastąpić przez zewnątrzoponową i przezskórną stymulację elektryczną, która zapewnia aferentne pobudzenie korzeni tylnych oraz interneuronów, które kontrolują eferentną impulsację elektryczną do motoneuronów. Umożliwia to poprawę zakresu świadomych ruchów, funkcjonowanie pęcherza moczowego, kontrolę postawy i łagodzenie patologicznego napięcia mięśni szkieletowych (spastyczności) [21].

SCI wiąże się z bólami neurogennymi, zmianami trybu życia, dysfunkcją seksualną, brakiem kontroli nad pracą pęcherza oraz jelit, co skutkuje obniżeniem komfortu życia. W związku z czym warto spojrzeć na aspekt psychologiczny rehabilitacji, która zmniejsza ryzyko występowania zaburzeń psychicznych przy SCI, takich jak depresja, przewlekły stres, choroba afektywna czy dwubiegounowa [22].

## Zakończenie

Leczenie następstw urazów kręgosłupa z uszkodzeniem rdzenia kręgowego jest wielospecjalistyczne. Aktualnie dysponujemy metodami leczenia operacyjnego, farmakologicznego i metodami leczenia rehabilitacyjnego. Do praktyki klinicznej są wprowadzane metody medycyny regeneracyjnej. Mimo to, nadal brak jednego złotego standardu w leczeniu. Aktualne metody opierają się na minimalizowaniu obrażeń wtórnych rdzenia kręgowego wynikających z miejscowego stanu zapalnego powstałego wskutek krwotoku występującego w miejscu urazu, niedokrwienia tkanki nerwowej, obrzęku oraz wydzielania substancji cytotoksycznych do otoczenia przez uszkodzone neurony oraz komórki glejowe, indukujących proces apoptozy i śmierci neuronalnej. Dzięki trwającym badaniom na horyzoncie pojawiają się przyszłe perspektywy leczenia. Jednym z nich jest badanie nad wykorzystaniem ludzkich komórek opuszki węchowej (hOEC). Komórki węchowe to nie jedyny typ komórek, które stara się przeszczepić w miejsce urazu. Należą do nich

także komórki macierzyste m.in. ludzkie embrionalne komórki macierzyste (hESC), indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC) czy ependymalne komórki macierzyste (epSPC) [23]. Ponadto istnieją próby transplantacji w miejsce SCI komórek Schwanna [24], które wykazują właściwości naprawcze oraz protekcyjne. Inne badania skupiają się na wykorzystaniu komórkowych mechanizmów regulacyjnych oraz transdukcji sygnału. Należy do nich m.in. badanie nad wpływem TGF- $\beta$  (ang. *transforming growth factor*  $\beta$ ) oraz białek SMAD [25] na proliferację astrocytów rdzenia kręgowego czy badania nad inhibitorami regeneracji związanymi z mieliną wokół uszkodzonego miejsca (MAI) takim jak Nogo, glikoproteina związana z mieliną (MAG) czy oligodendrocytowo-mielinowa glikoproteina (OMgp). Czynniki te odpowiedzialne są za niepowodzenie w regeneracji aksonów a badania skupiają się na produkcji przeciwciał przeciwko tym inhibitorom [26]. Kolejnym czynnikiem ograniczającym regenerację po urazie rdzenia kręgowego jest aktywacja enzymu Rho. Prowadzi on do wzrostu stożka wzrostu neuronalnego a tym samym do niepowodzeń w odzyskaniu funkcji motorycznych i funkcjonalnych przez pacjentów. Obiecujące wyniki zostały przedstawione w sprawozdaniu z badań SPRING z wykorzystaniem leku VX-210 u chorych po urazach rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym. VX-210 jest pochodną enzymu bakteryjnego C3 przepuszczalną dla komórek. Hamuje aktywność Rho poprzez modyfikację kowalencyjną. Badania przedkliniczne wykazały, iż VX-210 wykazuje działanie neuropro-

tekcyjne oraz neuroregeneracyjne i może wspomagać regenerację funkcjonalną neuronów a także hamować ich apoptozę po SCI. Na modelu szczurzym a także na rdzeniu kręgowym świń post mortem zaobserwowano odwrócenie aktywacji Rho, zmniejszenie uszkodzeń tkanek wtórnych oraz blizn glejowych, a także stymulację regeneracji i poprawę plastyczności aksonów w pierwotnych neuronach korowych. Podawany jest on zewnątrzoponowo po zabiegu dekompresji rdzenia kręgowego [27]. Co więcej w leczeniu urazów wykorzystywane są rusztowania neuronalne zawierające skórne fibroblasty programowane w kierunku tkanki nerwowej [28] czy rusztowania wykonane z hydrożelu z kwasem hialuronowym [29]. Wszelkie wymienione powyżej metody wymagają dalszych badań, niemniej jednak wydają się rzucać nowe światło na zagadnienie jakim jest leczenie urazów kręgosłupa z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.

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. Elbasiouny SM, Moroz D, Bakr MM, Mushahwar VK. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 23-33.
2. Burchiel KJ, Hsu FP. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26: 146-160.
3. Kmieć T (red.). Spastyczność – leczenie farmakologiczne. Opieka paliatywna nad dziećmi. Warszawa: Warszawskie Hospicjum dla Dzieci, IMiDz; 2008.
4. Nowiński L, Bednarski M, Zygmunt MA. Zastosowanie leków miorelaksacyjnych w neurologii. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2015; 11: 202-207.
5. Gunduz H, Binak DF. Autonomic dysreflexia: an important cardiovascular complication in spinal cord injury patients. *Cardiol J* 2012; 19: 215-219.
6. Widerström-Noga E. Neuropathic Pain and Spinal Cord Injury: Phenotypes and Pharmacological Management. *Drugs* 2017; 77: 967-984.
7. Siddall PJ, Middleton JW. Spinal cord injury-induced pain: mechanisms and treatments. *Pain Manag* 2015; 5: 493-507.
8. Wordliczek J, Zajączkowska R, Dobrogowski J. Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2011; 7: 39-48.
9. James ND, McMahon SB, Field-Fote EC, Bradbury EJ. Neuromodulation in the restoration of function after spinal cord injury. *Lancet Neurol* 2018; 17: 905-917.
10. Sezer N, Akkuş S, Uğurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury. *World J Orthop* 2015; 6: 24-33.



11. Del Fabro AS, Mejia, M, Nemunaitis G. An investigation of the relationship between autonomic dysreflexia and intrathecal baclofen in patients with spinal cord injury. *Journal Spinal Cord Med* 2017; 41: 102–105.
12. Smith AC, Knikou MA. Review on Locomotor Training after Spinal Cord Injury: Reorganization of Spinal Neuronal Circuits and Recovery of Motor Function. *Neural Plast* 2016; 2016: 1216258.
13. Serradj N, Agger SF, Hollis ER 2nd. Corticospinal circuit plasticity in motor rehabilitation from spinal cord injury. *Neurosci Lett* 2017; 652: 94-104. doi:
14. Côté MP, Murray M, Lemay MA., Rehabilitation Strategies after Spinal Cord Injury: Inquiry into the Mechanisms of Success and Failure., *J Neurotrauma* 2017; 34: 1841–1857.
15. Sandrow-Feinberg HR, Houlé JD. Exercise after spinal cord injury as an agent for neuroprotection, regeneration and rehabilitation. *Brain Res* 2015; 1619: 12–21.
16. Maher JL, McMillan DW, Nash MS. Exercise and Health-Related Risks of Physical Deconditioning After Spinal Cord Injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2017; 23: 175–187.
17. Rank MM, Galea MP, Callister R, Callister RJ. Is more always better? How different ‘doses’ of exercise after incomplete spinal cord injury affects the membrane properties of deep dorsal horn interneurons. *Exp Neurol* 2018; 300: 201-211.
18. Nam KY, Kim HJ, Kwon BS, Park JW, Lee HJ, Yoo A. Robot-assisted gait training (Lokomat) improves walking function and activity in people with spinal cord injury: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil* 2017; 14: 24.
19. Palermo AE, Maher JL, Baunsgaard CB, Nash MS. Clinician-Focused Overview of Bionic Exoskeleton Use After Spinal Cord Injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2017; 23: 234–244.
20. Hollis ER 2nd, Ishiko N, Yu T, Lu CC, Haimovich A, Tolentino K et al. Ryk controls remapping of motor cortex during functional recovery after spinal cord injury. *Nat Neurosci* 2016; 19: 697-705.
21. Mayr W, Krenn M, Dimitrijevic MR. Epidural and transcutaneous spinal electrical stimulation for restoration of movement after incomplete and complete spinal cord injury. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 721–726.
22. Wan FJ, Chien WC, Chung CH, Yang YJ, Tzeng NS. Association between traumatic spinal cord injury and affective and other psychiatric disorders-A nationwide cohort study and effects of rehabilitation therapies. *J Affect Disord* 2020; 265: 381-388.
23. Gazdic M, Volarevic V, Harrell C, Fellabaum C, Jovicic N, Arsenijevic N et al. Stem Cells Therapy for Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1039.
24. Pearce D, Bastidas J, Izabel S, Ghosh M. Schwann Cell Transplantation Subdues the Pro-Inflammatory Innate Immune Cell Response after Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2550.
25. Lv C, Zhang T, Li K, Gao K. Bone marrow mesenchymal stem cells improve spinal function of spinal cord injury in rats via TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway. *Exp Ther Med* 2020; 19: 3657-3663.
26. Lu XM, Wei JX, Xiao L, Shu YH, Wang YT. Experimental and Clinical Advances in Immunotherapy Strategies for Spinal Cord Injury Target on MAIs and Their Receptors. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 728-737.
27. Fehlings MG, Kim KD, Aarabi B, Rizzo M, Bond LM, McKerracher L et al. Rho Inhibitor VX-210 in Acute Traumatic Subaxial Cervical Spinal Cord Injury: Design of the SPInal Cord Injury Rho INhibition InvestiGation (SPRING) Clinical Trial. *J Neurotrauma* 2018; 35: 1049–1056.
28. Hu Y, Zhang F, Zhong W, Liu Y, He Q, Yang M et al. Transplantation of neural scaffolds consisting of dermal fibroblast-reprogrammed neurons and 3D silk fibrous materials promotes repair of spinal cord injury. *J Mater Chem B* 2019; 47: 7525-7539.
29. Wen Y, Yu S, Wu Y, Ju R, Wang H et al. Spinal cord injury repair by implantation of structured hyaluronic acid scaffold with PLGA microspheres in the rat. *Cell Tissue Res* 2015; 364: 17–28.