طب نظامی
بهار و تابستان ۱۳۸۰ شماره ۳(۱ و ۲)
صفحات ۳۶-۱۵

ضایعات حاد طناب نخاعی: حال و آینده

احمد سدیدی* M.D.، علیرضا عسگری** Ph.D.

* آدرس گردآورندگان: دانشگاه علوم‌پزشکی بقیةالله(عج) ـ دانشکده پزشکی ـ گروه جراحی مغز و اعصاب ـ تهران ـ ایران

** دانشگاه فوق، پژوهشکده طب رزمی ـ مرکز تحقیقات علوم‌رفتاری

۱- مقدمه

ضایعات و صدمات نخاعی از دیرباز به عنوان یکی از معضلات مهم درمانی مطرح بوده است. در قرون گذشته تلقی پزشکان در مورد این‌گونه بیماران "ناچاراً خواهد مرد" بود. ولی در سالهای اخیر بهبود روشهای درمانی در بسیاری از موارد موجب حفظ حیات در مبتلایان شده است ولی هنوز در مورد ترمیم و جبران ضایعات عملکردی ناشی از این صدمات پیشرفت قابل ملاحظه‌ای پدید نیامده است و جستجو برای رسیدن به رویکردی مناسب به منظور حفظ و نیز بازسازی نخاع به شدت ادامه دارد. برای درک چگونگی درمان آسیبهای نخاعی، باید دربارهٔ طناب نخاعی نرمال، عملکرد آن و چگونگی اختلال در عملکرد به دنبال بروز ضایعه اطلاعات مناسبی داشته باشیم.

۲- ساختمان عملکردی و فیزیولوژی

طناب نخاعی پل ارتباطی مغز و اندامهای محیطی جهت هماهنگی کلیهٔ فعالیتهای حسّی و حرکتی در بدن می‌باشد. طناب نخاعی بافتی است پیچیده، حاوی سلولهای عصبی و نگاهدارنده و مجموعهٔ کلافی از تارهای عصبی که به طرف مغز رفته یا از آن دور می‌شوند. طناب نخاعی به صورت "قطعه‌ای" تکامل یافته، که قطعه‌های بالاتر مسئول کنترل حس و حرکت در قسمت فوقانی و قطعه‌های پایین‌تر برای هماهنگی حس و حرکت در قسمت تحتانی بدن می‌باشند.

سیستم عصبی‌مرکزی (CNS) از نرونها و سلولهای گلایا که تعدادشان به مراتب بیشتر از نرونهاست تشکیل یافته است. آکسون این نرونها، پیامهای عصبی را به مراکز بالاتر یا پایین‌تر در CNS منتقل می‌کنند. میلین آکسونها به مسیرهای عصبی ظاهری سفید داده و به همین دلیل ماده سفید نامیده می‌شوند. ماده خاکستری نیز از تنه سلولها تشکیل شده است. عملکرد طبیعی نرونها، در سطح وسیعی به فعالیت سلولهای گلایا بستگی دارد و از این رو به آنها سلولهای نگاهدارنده نیز اطلاق می‌شود. اگرچه مغز و نخاع در فضای حفاظتی جمجمه و کانال نخاعی مستقر هستند ولی ضربه‌های شدید (Translation, Traction, Compression, Impact) در همین فضای حفاظتی، می‌تواند موجب بروز اختلالاتی شود.

متابولیزم پایه در سلولهای مغز و نخاع بالا و وابسته به گلوکز می‌باشد. "فاکتور ایمن[1]"، که به تفاوت گردش خون عضو با حداقل گردش خون مورد نیاز آن عضو، دلالت دارد بمراتب در CNS از سایر اعضاء کوچکتر است و به همین دلیل به کاهش گردش خون (ایسکمی) حساسیت فراوانی دارند. از دیگر خصوصیات کم‌نظیر CNS، وجود سد خونی-مغزی[2] و سد خونی نخاعی[3] و سد مایع نخاعی-مغزی[4] است. این سدها که توسط اندوتلیوم مویرگی و غشای پایه در CNS بوجود آمده‌اند در تروماهای مختلف آسیب دیده و نتیجتاً عملکرد اصلی خود را که ممانعت از ورود مواد مضر (بالقوه) به CNS است از دست می‌دهند. باید توجه داشت که سدخونی-مغزی می‌تواند از ورود داروها به محیط داخلی CNS نیز جلوگیری نمایند و از این زاویه مانع درمان مفید یا حداقل کاهش سرعت درمان نیز می‌شود.

1. Safety Factor
2. Blood Brain Barrier
3. Blood Spinal Cord Barrier
4. Blood-CSF Barrier

۳- ضایعات اولیّه

این نوع ضایعات بلافاصله و در لحظهٔ Impact روی می‌دهند و عبارتند از تصادم بافتی[1] که در مورد فیبرهای عصبی به آن نروپراکسی هم اطلاق می‌شود، له شدگی بافتی[2] و پارگی بافت نخاع[3] در اثر گلوله یا شیء نیز که به درجات مختلف تا حدّ قطع کامل ممکن است پدید آید. در له‌شدگی‌های بافتی، معمولاً یک حفره یا سوراخ در وسط نخاع ایجاد می‌شود که آکسونها در لبهٔ داخلی نخاع در اطراف حفره باقی می‌مانند ولی معمولاً آکسونهایی در مرکز حفره میلین خود را از دست داده که به کاهش هدایت عصبی در CNS می‌انجامد. تشخیص این کاهش هدایت عصبی با روش تحریک مغناطیسی[4] امکان‌پذیر است.

۴- ضایعات ثانویه

این نوع ضایعات لحظاتی پس از اصابت ضربه می‌توانند شروع و تا ساعتها پس از حادثه ممکن است ادامه یابند. ضایعات ثانویه می‌توانند به از دست دادن میلین، دژنراسیون آکسونی و مرگ نرونی بیانجامد که در بخشهای زیر، عمیق‌تر به آن ضایعات پرداخته خواهد شد. اگر مکانیزم این ضایعات تأخیری شناخته نشوند، زمان گرانبهایی را برای جلوگیری از بروز لطمات بعدی از دست خواهیم داد. بعضی از مکانیزمهای احتمالی که در پیدایش و یا کاهش ضایعات ثانویه ممکن است مؤثر باشند عبارتند از: ۱) واکنشهای سیستم ایمنی؛ ۲) وجود مواد اکسیدان یا رادیکالهای آزاد؛ ۳) نروترانسمیترهای تحریکی؛ ۴) اختلال در هموستاز یونی؛ و ۵) اپوپتوسیس.

بدنبال ترومای طناب نخاعی، مواد اکسیدان یا رادیکالهای آزاد در محیط افزایش می‌یابند. این مواد، سازمان سلولی دفاع طبیعی بدن را مورد هجوم قرار می‌دهند. همچنین، تروما با رهاسازی نروترانسمیترهای تحریکی فراوان، موجب تحریک بیش از حدّ نرونهای محل ضایعه گردیده و از این طریق نیز ضایعات ثانویه عارض می‌شود. شاید معرفی راههایی برای جلوگیری از اثرات مواد اکسیدان و نروترانسمیترهای تحریکی بتواند آسیبهای ثانویه را تقلیل دهد. آراشیدونیک اسیدی که به دنبال تروما از غشای سلولها در ناحیه آسیب‌دیده رها می‌شود، منشأ بروز بسیاری از ضایعات ثانویه است؛ شاید نیکوتین از طریق مهار برخی از این فرایندها اثر محافظتی در تروما داشته باشد [۱]. از طرف دیگر، از قدیم‌الایام مرگ سلولی را در آسیبهای نخاعی فقط به "نکروز" نسبت می‌دادند ولی امروزه خودکشی سلولی یا "آپپتوسیس" به عنوان یک پدیدهٔ مهم مورد توجه قرار گرفته است. متوقف نمودن آپپتوسیس در جوندگان آسیبهای ثانویه را کاهش داده است. حال، جزئیات بیشتری را دربارهٔ هر کدام از این فرایندها ارائه می‌دهیم.

۴-۱ - واکنشهای سیستم ایمنی

اکثر سلولهای ایمنی نمی‌توانند وارد CNS شوند مگر بعد از یک بیماری یا تروما. در هنگام تروما یا بیماری، سلولهای ایمنی در اطراف ناحیهٔ ضایعه دیده حلقه زده، شماری از مواد شیمیایی تنظیم‌کننده را رها نموده (نافع و یا مضر) و دبریس محیط را حذف می‌کنند. دانشمندان اطلاعات کمی دربارهٔ این سلولهای ایمنی و اهمیت فیزیولوژیک آنها در فرایندهای متعاقب تروما دارند. دههٔ گذشته از این جهت که ارتباطات سیستم ایمنی و دستگاه عصبی مرکزی را تا حدّ زیادی نمایان ساخت بسیار فوق‌العاده بود. با استفاده از مارکرهای جدید، دانشمندان می‌توانند زیرانواع[5] سلولهای ایمنی را با عملکردهای متفاوت تشخیص داده و زبان شیمیایی آنها را برای برقراری ارتباط درک کنند. سایتوکاین‌ها[6] ملکولهایی هستند که عملکرد سلولهای ایمنی را از جنبه‌های مختلف کنترل نموده و موجب می‌شوند تا سلولهای ایمنی بر روی نرونها نیز تأثیر داشته باشند. ملکولهای چسباننده سلول[7] در سطح سلولها، ترافیک سلولهای ایمنی در مغز و نخاع را کنترل می‌کنند. معمولاً سلولهای اپی‌تلیال عروق خونی و انواع مختلفی از سلولهای ایمنی در سطح خود ملکولهای چسباننده دارند که در برخورد این سلولها با ملکولهای خارجی، تغییر می‌یابند. سلولهای میکروگلایا که عموماً در CNS پیدا می‌شوند عملکرد ایمنی داشته و در پاسخ به ضایعه فعال می‌شوند. بدنبال تروما، سایر سلولهای ایمنی نیز در واکنش به سیگنالهای بافتهای تحریک

1. Concussion
2. Contusion
3. Laceration
4. Transcranial Magnetic Stimulation
5. Subtypes
6. Cytokines
7. Cell Adhesion Molecules

شده وارد CNS می‌شوند. نوتروفیل‌ها در دوازده ساعت اول وارد نخاع شده و تا یک روز در محل می‌مانند. سه روز بعد از حادثه، سلولهای T وارد CNS می‌شوند. ولی شاید مهم‌تر از اینها، ماکروفاژها و منوسیتها هستند که بعد از سلولهای T به CNS وارد می‌شوند. این سلولها، دبریدهای سلولی را می‌بلعند. مشخص نیست که چه عامل یا عواملی موجب وارد شدن سلولهای ایمنی به CNS می‌شوند ولی کاندید اصلی تغییر در ملکولهای چسباننده سلول در سطح اندوتلیوم مویرگی است. این موضوع زمینهٔ مناسبی برای تحقیقات بیشتر برای پاسخگویی به سؤالات اساسی از قبیل: آیا واکنشهای ایمنی در کاهش و یا افزایش ضایعات ثانویه مؤثر هستند؟ عوامل تشدید واکنشها کدامند؟ و بسیاری از سؤالات دیگر است.

سؤال مهم این است که سلولهای ایمنی بعد از ورود به CNS چه می‌کنند؟ برخی از آنها بقایای سلولهای تخریب شده را می‌بلعند. ماکروفاژها، منوسیت‌ها و میکروگلایا یک سری مواد شیمیایی از خود ترشح می‌کنند که یا به بهبودی نخاع کمک می‌کنند و یا موجب بروز ضایعات ثانویه می‌شوند. از سایتوکاین‌های مفید باید از TGFβ[1] و GM-CSF[2] و دستهٔ عمده‌ای از فاکتورهای تروفیک نام برد. از ملکولهای مضر می‌توان به سایتوکاین‌هایی همچون TNF-Alpha[3] و IL-β[4]، سوپراکسیدها و نیتریک اکساید اشاره کرد که آسیبهای اکسیداتیو را موجب می‌شوند. سوپراکسیدها (ملکولهای اکسیژن با یک الکترون اضافه) می‌توانند بیش از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی CNS تولید شوند (از بافتهای آسیب‌دیده) با پراکسید هیدروژن متصل شده و رادیکالهای هیدروکسیل (اکسیژن-ئیدروژن با یک الکترون اضافی) بوجود می‌آیند. اگر رادیکالهای هیدروکسیل توسط آنزیمهای آنتی‌اکسیدان موجود در CNS خنثی نشوند بسیار فعال بوده و ساختمانهای اساسی سلول را مورد حمله قرار می‌دهند. از طرف دیگر ملکولهای NO می‌توانند به یونهای سوپراکسیدها متصل شده و یک ترکیب بسیار سمی بنام پراکسی‌نیترات[5] تولید کنند. واکنشی که طی آن پراکسی‌نیترایت از NO تولید می‌شود یک میلیون برابر سریعتر از واکنشی است که رادیکالهای هیدروکسیل می‌دهد و ده هزار برابر بیشتر نیز منتشر می‌شود! پراکسی‌نیترایت با غیرفعال کردن برخی آنتی‌اکسیدآنها و همچنین تغییر پاسخ بافت به فاکتورهای رشد اثرات تخریبی بسیاری دارد. نیتریک اکساید که با فعالیت iNOS در ماکروفاژها و یا سلولهای اطراف رگها تولید می‌شود می‌تواند سلولهای تخریب شدهٔ ترومایی را با آپپتوسیس از محیط آسیب حذف نماید [۲]. فعال شدن زنجیرهٔ آنزیمهای Caspase پس از تروما می‌تواند آپپتوسیس ایجاد کند [۳]. افزایش mRNA آنزیم پروتئاز، Caspase-3 در نرونهای نخاعی موش بزرگ آزمایشگاهی بدنبال تروما سهم بسزایی در آپپتوسیس نرونهای آسیب‌دیده دارد [۴]. پروستانوییدها[6] نیز می‌توانند در فرایند آپپتوسیس دست داشته باشند [۵]. این ملکولها با اثر آنزیم سیکلواکسیژناز بر روی اسید آراشیدونیک تولید می‌شوند و تروما بیان ژن آنزیم سیکلواکسیژناز را افزایش می‌دهد [۵]. فاکتور دیگری که می‌تواند در نرونها و گلایا آپپتوسیس ایجاد کند TNF[7] است و احتمالاً به عنوان یک سیگنال خارج سلولی اثر خود را از طریق نیتریک اکساید اعمال می‌کند [۶].

۲-۴ ـ کلسیم و اسیدهای امینه تحریکی

بدنبال ضربه، نوروترانسمیترهای زیادی که در فضای سیناپسی رها می‌شوند موجب تحریک بیش از حدّ نرونها و بروز پدیدهٔ Excitotoxicity می‌شوند. این پدیده، خود به ضایعات ثانویه دامن می‌زند. گلوتامات با اتصال به یک نوع گیرندهٔ خود در سطح غشا، بنام گیرنده NMDA، ورود کلسیم به داخل سلول را افزایش می‌دهد. البته کلسیم اضافی با معکوس شدن تبادل سدیم-کلسیم غشایی بعد از تروما یا حالات انوکسیک وارد سلول می‌شود که می‌تواند همان اثرات را داشته باشد [۷]. کلسیم فرایندهای آنزیمی بسیاری را در سلول تنظیم می‌کند. یکی از این آنزیمها پروتئاز کالپین[8] است که با فعال شدن آن پروتئینهای اساسی در سلول تجزیه می‌شوند و ضایعات جبران‌ناپذیری به سلول وارد می‌آید. از طرف دیگر، کلسیم با اثر بر میتوکندری می‌تواند موجب افزایش تولید رادیکالهای آزاد

1. Transforming Growth Factor-Beta
2. Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
3. Tumor Necrosis Factor-Alpha
4. Interleukin-1-Beta
5. Peroxynitrite
6. Prostanoids
7. Tumor Necrosis Factor
8. Calpain

بشود.

اثرات حاد مثبت GM1 در کاهش آسیبهای ثانویه در جراحات سیستم عصبی بسیاری از پستانداران بالغ به مهار نسبی فرایند Excitotoxicity نسبت داده می‌شود [۸]. دربارهٔ نقش گلوتامات در ایجاد آسیبهای ثانویه، گفته می‌شود فعال شدن گیرنده‌های NMDA سریعتر از سایر گیرنده‌های گلوتاماتی، از جمله AMPA و Kainate می‌توانند عمل شود [۹]. شاید رهاسازی گلوتامات در تروماهای CNS با معکوس شدن انتقال وابسته به سدیم گلوتامات انجام پذیرد [۱۰]. نروتوکسیسیتهٔ گلوتامات در تروما، مستقیماً توسط Liu و همکاران با تزریق میکرودیالیزی گلوتامات به نخاع مطالعه شد [۱۱]. گلوتامات توانست نرونها را در شعاع چند صد میکرومتری از محلّ تزریق، تخریب نماید. تروما به عنوان یک استرس می‌تواند حساسیت نرونهای محل آسیب‌دیده را به گلوتامات افزایش و به نروتوکسیسیتهٔ آن کمک کند [۱۱]. نروتوکسیسیتهٔ گلوتامات با معرفی یک دوز به جنین جوجه (روز هفتم) نیز گزارش شده است [۱۲]. از طرف دیگر، نشان داده شده است که MK801، آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA، می‌تواند از آسیبهای آورانها در ضایعه نخاعی در موش بزرگ آزمایشگاهی جلوگیری نماید [۱۳]. اگرچه مکانیزم عمل اسیدهای آمینهٔ تحریکی در ایجاد آسیبهای ثانویه دقیقاً مشخص نشده ولی بنظر می‌رسد با افزایش ورود کلسیم به داخل سلول، آنزیمهای فسفولیپاز و لیپاز فعال شده و به فسفولیپیدهای غشا حمله می‌کنند. نقش گیرنده‌های مختلف گلوتامات، یونوتروپیک یا متابوتروپیک، و مکانیزم اثر آنها در آسیبهای ثانویه باید بیشتر مورد ارزیابی قرار گیرد و نتایج کنونی قابل جمع‌بندی نیست. محصول تحریک این آنزیمها، افزایش اسیدهای چرب آزاد، دی‌اسیل‌گلیسرول، ایکاسانوییدها[1] و پراکسیدهای چربی است [۱۴]. از طرف دیگر، کلسیم ورودی می‌تواند PKC و سایر پروتئازهای وابسته به کلسیم را تحریک کرده که این آنزیمها به نوبهٔ خود می‌توانند فرایندهای متعددی را فعال و شدت آسیبهای ثانویه را افزایش دهند [۱۴].

۴-۳ـ آپپتوسیس و نکروز

در سالهای اخیر مشخص شده که در تروماهای CNS پدیدهٔ آپپتوسیس[2] یا مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول[3] (PCD) به موازات نکروز اتفاق می‌افتد. این پدیده، در دوران تکامل CNS در زمان جنینی نیز رخ می‌دهد زیرا تعداد نرونهای نخاع و مغز در جنین به مراتب بیش از تعداد آنها در بزرگسالان است. این کاهش چشمگیر توسط PCD رخ می‌دهد. نرونها برای مواد شیمیایی طبیعی بنام فاکتورهای تروفیک که از سلولهای هدف (سلولی که باید روی آن فرود آیند و ارتباط سیناپسی برقرار نمایند) ترشح می‌شوند با یکدیگر رقابت می‌کنند. آن نرونی که نتواند ارتباط برقرار کند با پدیدهٔ آپپتوسیس از محیط برداشته می‌شود. فرایند مرگ سلولی در آپپتوسیس متفاوت از نکروز است. سلولهای نکروتیک باد کرده و می‌ترکند و با آزادسازی مواد خود به محیط، موجب تورم و ضایعات مجاور می‌شوند. در آپپتوسیس اجزای سلولی با غشای سلول حبابچه‌هایی را تشکیل داده و از سلول کنده می‌شوند، هسته متراکم شده، DNA قطعه‌قطعه می‌شود و موادشیمیایی از خود رها می‌کند که نه تنها به سلولهای مجاور آسیب نمی‌رسانند بلکه آنها را در برداشتن لاشهٔ سلول تحریک می‌کنند.

مشخص نیست که اگر بتوانیم در ضایعات نخاعی، از آپپتوسیس جلوگیری کنیم کار مفیدی انجام داده‌ایم. چه بسا این سلولها با پدیدهٔ نکروز بمیرند و بیشتر ضرر برسانند. اطلاعات وسیعی دربارهٔ آپپتوسیس در پستانداران در دست نیست ولی آنچه دربارهٔ این پدیده می‌دانیم از تحقیق گسترده بر روی کرم گوشت[4] با نام *C.Elegans* که ۳۰۰ نرون قابل شناسایی دارد منشأ گرفته است. دانشمندان با دستکاریهای ژنتیک قادر بوده‌اند تا ژن متوقف‌کنندهٔ مرگ، ژن کشنده، ژنهایی که به برداشته شدن دبرید در محیط کمک می‌کنند، و ژنهای قطعه‌قطعه‌کنندهٔ DNA را شناسایی کنند. بهترین مدل برای بررسی آپپتوسیس در پستانداران، کشت سلولهای سمپاتیک که NGF را از آنها استخراج کرده‌اند می‌باشد.

یکی از پدیده‌هایی که می‌تواند علاوه بر تأثیرات متفاوت (از جمله بر تحریک‌پذیری سلولی، ادم بافتی، هیپوکسی، تنظیم یونی و واکنش سیستم ایمنی) بر آپپتوسیس

1. Eicosanoids
2. Apoptosis
3. Programmed Cell Death
4. Nematode Worm

نیز مؤثر باشد، کاهش درجه حرارت محیط آسیب‌دیده است. هیپوترمی نسبی بعد از ضایعه نخاعی می‌تواند اثرات مثبتی به دنبال داشته باشد. در یک مطالعه روی موشهای بزرگ آزمایشگاهی، حدود پنج درجه کاهش درجه حرارت موضعی، توانست از فیلتراسیون نوتروفیل‌ها به محیط ضایعه و ، از نتیجتاً از شدت تورم بعد از حادثه بکاهد دیگر [۱۵] طرف هیپوترمی می‌تواند از طریق کاهش ضایعات هیپوکسیک و یا مستقیماً از طریق اثر بر روی فرایندهای رهاسازی نوروترانسمیترها، از بروز ضایعات ثانویه بعد از تروما ، در بکاهد . در یک [۱۶] کنار دارودرمانی در ضایعات نخاعی، هیپوترمی و رقیق کردن خون[1] استفاده می‌شود در نخاع [۱۷] مدل حیوانی جراحت[2] موش بزرگ آزمایشگاهی ایجاد شد و نقش هیپوترمی در کاهش آسیبهای ثانویه بررسی شد. نتایج نشان داد که هیپوترمی نقش حفاظت از اعصاب ، (Neuroprotective) داشته ضایعات دندریتی را کاهش می‌دهد [۱۸] . یک مطالعهٔ دیگر در Rats نشان داد که اولاً می‌توان با ایجاد هیپوترمی سیستمیک، درجه حرارت اپی‌دورال در ناحیهٔ آسیب‌دیده را در حدّ مطلوبی کاهش داد به این ترتیب اثرات حفاظتی هیپوترمی متوسط در ضایعات عصبی (درجه حرارت ۳۳-۳۲ درجه سانتیگراد) حاصل می‌آید [۱۹] . القای هیپوترمی سیستمیک (به دنبال ضایعه نخاعی) می‌تواند از تورم آکسونها در اطراف ناحیهٔ آسیب‌دیده در و [۲۰rats] از خروج آلبومین، فیبرینوژن و فیبرونکتین از عروق [۲۱] و بالاخره از رهایش گلوتامات در ناحیهٔ آسیب‌دیده [۲۲] بکاهد. همچنین نشان داده شده است که هیپوترمی می‌تواند با کاهش پراکسیداسیون چربیهای غشاء از بروز ضایعات . ثانویه بدنبال ضایعه نخاعی بکاهد هیپوترمی [۲۳] بنابراین نسبی می‌تواند از مسیرهای مختلفی به کاهش ضایعات ثانویه کمک کند.

۵- بازسازی یا Regeneration

تا دو دههٔ گذشته، باور عمومی بر این بود که انرژی فیزیکی تروماست که آکسونها را پاره می‌کند ولی علاوه بر این حادثه و شاید مهم‌تر، فرایند آهسته‌تر تخریب آکسونهایی است که با مختل شدن انتقال ملکولها و اجزای سلولی در دو انتهای آکسون رخ می‌دهد و به تحلیل رفتن آکسون و جسم سلولی[3] می‌انجامد. به این ترتیب بعد از آسیب، آکسونها در زیر محل ضایعه دژنره شده و مدارهای نرونی که در کنترل حرکت و انتقال حس نقش دارند مختل شوند. اگر یا مکانیزمهای مؤثر در این فرایند آشنا شویم، تأخیری که در بروز آسیبهای آکسونی وجود دارد می‌تواند به عنوان یک پنجرهٔ زمانی مناسب برای مداخلهٔ درمانی مورد استفاده قرار گیرد. برای بازسازی اعمال از دست رفته، باید سلولهای غیرفعال، فعال و سلولهای تخریب شده ترمیم یا جایگزین شوند، و آکسونها اهداف مورد نظر را پیدا کرده و ارتباط سیناپسی برقرار شود. اگرچه حالت ضایعه نخاعی با تکامل جنینی کاملاً متفاوت است ولی، نیازها برای بازسازی مشابه نیازهای طناب نخاعی برای رشد و تکامل در دوران جنینی است.

دانشمندان با بررسی روند تکامل جنینی نخاع به نکات مهمی دربارهٔ بازسازی نخاع پی برده‌اند چرا که شباهتهای بسیاری دارند. در دوران تکامل جنینی مکانیزمهای متفاوتی مسئول Differentiation سلولهای Stem به سلولهای گلایال، نرونها و اینترنرونها هستند. پروتیینی که عامل این Differentiation است از نوتوکورد رها می‌شود و *Sonic Hedgehog* نام دارد. سلولهای جنینی که در معرض غلظت بالای این ماده هستند به سلولهای گلایال و آنها که در ناحیه خلفی طناب نخاعی هستند و با غلظت کمتر این ماده مواجهند به سلولهای عصبی Differentiate می‌شوند. دانشمندان با ایجاد Contussion نخاع در مدل حیوانی Rat ، دریافته‌اند که سلولهای پوششی کانال مرکزی نخاع در ۴۸ ساعت اول تروما به چند لایه تبدیل شده و به بافت نخاع وارد می‌شوند. آیا این سلولها می‌توانند نرونهای از دست رفته را جایگزین کنند؟ ملکولهایی که این Differentiation را باعث می‌شوند چه طبیعتی دارند و از کجا ترشح می‌شوند؟

در انتهای آکسونی که در نخاع در حال تکامل رشد می‌کند یک Growth Cone ظاهر می‌شود که قابلیت

1. Haemodilution
2. Compression
3. Wallerian Degeneration

جهت‌یابی دارد. ملکولهای "جاذب" و "دافع" که هم در محلهای ثابت مستقر هستند هم در مسافتهای طولانی سفر می‌کنند در عمل جهت‌یابی نقش به سزایی دارند. Netrin ها یک دسته از این ملکولهای هدایتگر هستند که مورد توجه محققین هستند و در پستانداران و رده‌های حیوانی پست‌تر، از جمله پشه میوه شباهتهای فراوانی دارند. اگر بتوانیم این ملکولها را شناسایی و آنها را دستکاری کنیم گام مهمی در مسیر بازسازی آکسونی برداشته‌ایم.

برای اینکه بازسازی آکسونها کامل شود، نه تنها باید آکسونها رشد کرده و به سلول هدف نزدیک شوند، بلکه باید با آنها در محل مناسب و دقیقی از درخت دندریتی و تنه سلولی ارتباط سیناپسی برقرار نمایند. مدل مطالعه برای درک چگونگی برقراری سیناپس، اتصالات عصب عضله[1] در پستانداران است. پروتیینهایی شناسایی شده‌اند، از جمله Agrin در موش، که به جمع شدن گیرنده‌های استیل‌کولین در محل سیناپس و جذب پایانهٔ آکسونی که استیل‌کولین ترشح می‌کند، می‌انجامد. در CNS نیز ملکولهای مشابهی یافت شده‌اند که به برخی آکسونهای در حال رشد "سیگنال فرود" می‌دهند و با برخی دیگر ارتباط برقرار نمی‌کنند. درک این مسیرهای تکاملی می‌تواند راهگشای حل مشکلات ضایعات نخاعی و بازسازی آکسونها باشد.

اگر بخواهیم سلولهای عصبی، آکسونهایشان را بازسازی کنند اوّل باید بعد از تروما زنده بمانند و بعد محیط مناسب برای رشد آکسون فراهم آید. آکسونها در دوران تکامل به عواملی همچون فاکتورهای تروفیک محتاجند تا بتوانند ارتباطات مناسبی برقرار نمایند. اولین فاکتور تروفیک که شناسایی شد فاکتور رشد عصب[2] یا NGF نام گرفت. امروزه مشخص شده که فاکتورهای تروفیک در CNS و PNS متفاوت هستند. NGF به تنهایی در بقای نورونهای گانگلیونی چشم در محیط کشت موفقیت چندانی نداشته ولی اضافه کردن فاکتورهای تروفیک دیگر به محیط مدت بقا را افزایش می‌دهد. اینکه در سیستم عصبی بزرگسالان و یا نخاع صدمه دیده، از چه نوع فاکتورهای تروفیک می‌توان استفاده نمود، کدام فاکتور برای رشد کدام نوع از سلولهای عصبی ضروری است و ضررهای ترکیبهای احتمالی چیست، مطالبی هستند که قبل از آزمایشهای بالینی باید در آزمایشگاهها مورد تحقیق و تفحص قرار گیرند.

دانشمندان لیست بزرگی از ملکولهایی که از رشد آکسونها جلوگیری می‌کنند را معرفی نموده‌اند. به عنوان مثال، الیگودندروسیتها یک "حامل مهار رشد مربوط به میلین"[3] تولید می‌کنند که شاید یکی از مهارکننده‌های قوی و مهم در سیستم عصبی بزرگسالان باشد. این مهارکننده‌ها می‌توانند موجب کولاپس آکسونهای رشدکننده شوند و یا با تغییر در ماتریکس خارج سلولی، محیط را برای رشد نامناسب کنند. دانشمندان و محققین به دنبال فهم نقش فیزیولوژیک این عوامل مهارکنندهٔ رشد هستند تا بتوانند در آینده با ساختن آنتی‌بادی بر علیه این مهارگرها، فرایند رشد را بهبود بخشند. یک راه میان‌بر برای سرعت‌بخشیدن به این عمل، یافتن مسیرهای پیامبرهای ثانویهٔ مشترک برای این مهارگرهاست. شاید اصلاً فرایند داخل سلولی "تحریک یا مهار" رشد نقاط مشترکی داشته باشد که تسهیل یکی، دیگری را متوقف یا آهسته نماید و از این طریق به بازسازی آکسونها کمک شود.

اینکه آیا می‌توان با یک حرکت، بازسازی آکسونها را در انسانها تشویق کرد نکته‌ای است دور از واقعیت. با توجه به مطالعات متعدد حیوانی در سالهای اخیر بنظر می‌رسد که با ترکیبی از روشهای زیر می‌توان به بازسازی آکسونها امید داشت:

الف) پیوند سلولها یا قطعاتی از بافت عصبی محیطی، سلولهای کشت شده، و یا بافت جنینی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

ب) تجویز فاکتورهای تروفیک مناسب که در محیطهای کشت و مدلهای حیوانی مورد مطالعهٔ وسیع قرار گرفته‌اند. BDNF[4] و NT3[5] می‌توانند موجب رشد آکسون سلولهای مجروح در CNS شوند. NT3 اثرات کوتاه مدت و BDNF اثرات بلند مدت دارد. ترکیب BDNF، NT3 و NT4 با سلولهای جنینی توانسته است از توقف رشد آکسونها در مرز پیوند جلوگیری

1. Neuromuscular Junctions
2. Nerve Growth Factor
3. Myelin-Associated Neurite Growth Inhibitor
4. Brain-Derived Neurotrophic Factor
5. Neurotrophin3

نماید.

ج) مهارگرهای عوامل مهاری رشد می‌توانند مفید باشند. مادهٔ IN-1 یا مهار عامل مهار رشد مربوط به میلین توانسته است موجبات رشد آکسونها را از کنار الیگودندروسیتها فراهم آورد. به دنبال ترومای طناب نخاعی (SCI)، غلظت بسیاری از مواد در محیط خارج سلولی افزایش می‌یابد. برخی از این مواد در مهار رشد آکسونها توانمند هستند. میزان رسوب کولاژن III همراه با تشکیل شدن basal laminae از یک طرف و توان بازسازی آکسونهای CNS از طرف دیگر با یکدیگر همبستگی فضایی و زمانی دارند [۲۴]. اما بلوک نمودن تشکیل کولاژن III و basal laminae با بی‌پی‌ریدین[1] نتوانست به بازسازی آکسونها کمک کند! این مطالعه نشان می‌دهد که شاید علاوه بر ملکولهای فوق، مواد دیگری نیز بعد از تروما ترشح می‌شوند که مجموعهٔ آنها کارساز هستند و از رشد آکسونها جلوگیری می‌کنند و بلوک برخی ملکولهای این مجموعه نتوانست به بازسازی آکسونها کمک کند [۲۴]. کولاژن IV که بعد از ترومای نخاعی افزایش می‌یابد نتوانست از رشد نروفیلامنت‌ها در موش بزرگ آزمایشگاهی جلوگیری نماید [۲۵]. در مطالعهٔ دیگری که به منظور بررسی رشد نرونهای قطع شدهٔ محیطی صورت گرفت، فقط آکسونها توانستند از میان کانالهای کولاژنی[2] تعبیه شده در مسیر آنها رشد کنند [۲۶]. بنابراین انواع کولاژن‌ها می‌توانند در شرایط خاص به بازسازی یا مهار آکسونهای در حال رشد کمک کنند. در ژاپن اثرات یک پروتیین مهارکنندهٔ کیناز، Fausdil Hydrochloride (HA1077) در ژاپن با متیل‌پردنیزولون در Rat های مبتلا به Contusion نخاعی مقایسه شد [۲۷]. تزریق این ماده توانست علایم نرولوژیک ترومای را بهبود بخشد. ممکن است این ماده اثرات خود را از طریق مهار پروتیین کیناز و کاهش ورود نوتروفیل‌ها به محیط آسیب‌دیده اعمال کند [۲۷].

فسفریلاسیون پایانه‌های C در پروتیینهای موجود در نروفیلامنت‌های دندریت و اطراف هستهٔ نرونهای حرکتی پس از یک حادثهٔ نخاعی رخ می‌دهد. همین تغییرات در محیط کشت سلولهای جنینی طناب نخاعی با فعال نمودن PKC بوجود آمد [۲۸]. بنابراین به نظر می‌رسد تغییرات ثانویه در سطح نروفیلامنت‌ها با فعال شدن PKC صورت می‌پذیرد [۲۸]. دو عامل ضروری برای بازسازی آکسونها وجود ملکولهای ویژه در محیط خارج سلولی و گیرنده‌های آنها بر روی نرونهاست. در خانوادهٔ اینتگرین‌ها، لامینین و گیرنده‌های آن از اهمیت خاصی برخوردارند. یکی از پدیده‌های مهم در نرونهای آکسوتومی شده، افزایش حضور گیرنده‌های لامینین در نرونهای حرکتی است [۲۹]. ایزوفرم‌های مختلف لامینین در پاسخهای بازسازی‌کنندهٔ نرونها نقش ایفا می‌کنند. تورم به دنبال ضایعه نخاعی موجب بروز آسیبهای ثانویه می‌شود. اینتگرین‌های $\alpha D\beta_2$ نقش مهمی در ترافیک نوتروفیل‌ها به محل آسیب دارند [۳۰]. "کانالهای سلولی" در حین تکامل و در جریان بازسازی تروما، آکسونهای در حال رشد را رهبری می‌کنند. در محیط *in vitro* که فاقد این راهنماهاست، آکسونها به صورت شعاعی رشد می‌کنند و برای القای رشد طولی نورایت‌ها یا آکسونهای قطع شده بعد از بروز حادثه (یا آسیب اول)، میکروفیلامنت‌های Poly (L-Lactide) که پوشش Laminin دارند [۳۱] مورد توجه و ارزیابی قرار گرفته است. شواهد گویای این مطلب است که می‌توان از تعداد بسیار زیادی از این میکروفیلامنت‌ها، به صورت کانال هدایتگر رشد آکسونهای قطع شده در بدن انسان استفاده کرد [۳۱].

با مطالعه‌ای در جوجه، نشان داده شد که CSPGs[3] (منشأ گرفته از سلولهای شوان) می‌تواند از رشد نرونهای ایزوله شده از DRG در تخاع نرمال یا آسیب‌دیده بکاهد [۳۲]. با معرفی آنزیمهای Chondroitinase می‌توان این اثر را معکوس کرد که این افزایش رشد با آنتی‌بادی بر علیه Laminin متوقف می‌شد [۳۲]. بنابراین نویسندگان نتیجه گرفتند که CSPG می‌تواند رشد نورایت‌ها را که با Laminin افزایش می‌یابد خنثی نماید. مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که CSPG، می‌تواند اثرات تقویتی Laminin را بر رشد نورایت‌ها متوقف نماید [۳۳]. در همین مطالعه گزارش شده است که نرونهای DRG قادر به بیان پروتئیناز به نام mMP-2[4] است که

1. 2,2-Pyridine
2. Collagen Guidance Channels
3. Chondroitin Sulfate Proteoglycan
4. Matrix Metallo Proteinase

به مخروط رشد منتقل می‌شود و می‌تواند بدون تأثیر بر روی اثر تقویتی لامینین، اثرات منفی CSPG را بر روی رشد متوقف کند و در مجموع به رشد نورایت‌ها ارتقاء بخشد [۳۳]. فعال شدن Caspase-1 و Caspase-3 بدنبال تروما در نخاع موش سوری توانست ضایعات ثانویه به دنبال داشته باشد ولی مهار آنها از شدت ضایعات کاست [۳۴]. Calpain[1]، یکی از پروتئازهای وابسته به کلسیم، بعد از ترومای طناب نخاعی در تخریب آکسونهای میلینه در اطراف ضایعه نقش دارد [۳۵]. این پروتیین با تجزیهٔ پروتیینهای اسکلت سلولی موجب آپپتوسیس یا PCD می‌شود که اثراتش با مهارگر E-64-d که از غشای سلولی عبور کرده و به آن می‌چسبد خنثی می‌شود [۳۶]. CEP-4143، مهارگر Calpain I، نیز توانست از نقطه‌نظر آناتومی، بیوشیمی و رفتاری، ضایعات متعاقب ضربه به نخاع را در Rat های بالغ متوقف کند [۳۷]. علاوه بر کلسیم، رادیکالهای آزاد نیز می‌توانند Calpain ها را فعال کنند [۳۸]. آسیبهای منشأ گرفته از Calpain در محل ضایعه حداکثر بوده و هر چه از آن محل دور می‌شویم از شدت آن کاسته می‌شود [۳۸]. بنابراین مهار رادیکالهای آزاد و مهار تجزیهٔ پروتیینهای اسکلتی سلول می‌تواند تا حدّ قابل توجهی از فرایند مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول یا آپپتوسیس می‌کاهد.

۶- ضایعات نخاعی و درمان آن

ناتوانایی‌هایی که در ضایعات نخاعی بروز می‌کند به سطح ضایعه و شدت آن بستگی زیادی دارد. ضایعه حاد و شدید در نخاع موجب فلج و از دست دادن کامل حسها در قسمتهای تحتانی ضایعه می‌شود.

تغییراتی که به دنبال آسیب نخاع ظاهر می‌شوند شامل ضایعات حسی، گاهی درد، تشدید رفلکسها، ناتوانی در کنترل مثانه و لوله گوارش، اختلال در عملکرد جنسی، کاهش ظرفیت تنفسی، اختلال در رفلکس سرفه و اسپاستیسیته می‌شود. اکثر افراد دو هفته تا شش ماه پس از حادثه، برخی اعمال از دست رفتهٔ خود را باز می‌یابند ولی مرتفع شدن عوارض پس از گذشت شش ماه بعید بنظر می‌رسد؛ اگرچه استراتژیهای توانبخشی می‌تواند از ناتوانایی‌های دراز مدت بکاهد. اختلال در رفلکسهای اتونومیک، از جمله فشار خون، تعریق و سایر رفلکسها که می‌تواند زندگی را به مخاطره بیاندازد، زخم بستر و ابتلا به بیماریهای تنفسی از عوارض بعدی ضایعات نخاعی هستند.

پیشرفتهای زیادی در نحوهٔ درمان مبتلایان به ضایعات حاد نخاعی صورت پذیرفته که کلیات آنها الف) پایدار نمودن ستون فقرات برای جلوگیری از صدمات بیشتر، ب) دارودرمانی و ج) توانبخشی است. اما از آنجا که هنوز درمان مؤثری برای ضایعات اولیه نبوده و اطلاعات کمی دربارهٔ ضایعات ثانویه، وسعت و طبیعت آنها در دسترس است در نتیجه در درمان این افراد پیشرفتهای چشمگیری حاصل نشده است.

در اینکه جراحان در همان ۸ ساعت اولیه، ستون فقرات را پایدار و کانال نخاعی را Decompress کنند یا سر فرصت این کار را انجام دهند، هیچ "بایدی" وجود ندارد ولی جراحی احتمالاً به بهبودی بهتر و سریعتر کمک می‌کند. دربارهٔ دو روش "جراحی و پایدار نمودن" و "تحت کشش قرار دادن نخاع" اتفاق نظر عمومی وجود ندارد و جراح با توجه به موقعیت بیمار تصمیم مقتضی می‌گیرد.

متیل پردنیزولون، یک استروییید، از سال ۱۹۹۰ برای ضایعات حاد نخاعی در ۸ ساعت اولیهٔ آسیب نخاع به عنوان درمان استاندارد مورد توجه قرار گرفته است. این دارو از آسیب بیشتر غشای سلولی که به مرگ سلولی می‌انجامد جلوگیری نموده، تورم ناحیهٔ آسیب‌دیده را کاهش داده و فعال شدن سلولهای ایمنی را سرکوب می‌کند. داروی دیگری که ممکن است منافع بالقوه در مهار بروز ضایعات ثانویه داشته باشد منوسیالیک‌گانگلیوزید یا GM1 است که می‌تواند از یک طرف بر روی Neural Recovery اثر کند و از آن مهمتر با مهار Liptocortins از طریق مادوله کردن آنزیم PKC اثر ضدتورمی داشته و مؤثر واقع شود [۳۹].

پروتزهای عصبی، الکترونیکی یا مکانیکی، برای ایجاد توانمندی در افراد نخاعی مورد توجه قرار گرفته است. دستگاههایی از جمله پروتز کنترل‌کنندهٔ مثانه در حال تکوین و

1. Calcium-Dependent Cysteine Protease

تکامل هستند. اینگونه پروتزها کیفیت زندگی مددجو را دگرگون ساخته و به آنها امید زندگی بهتر می‌بخشد. دستگاهی که در حال حاضر توسط FDA[1] امریکا مورد تأیید قرارگرفته پروتزی است که افراد نخاعی می‌توانند شانه‌های خود را به گونه‌ای حرکت دهند که دستها باز و بسته شوند. اگرچه حرکت بسیار ساده است، ولی شخص بیمار می‌تواند بسیاری از فعالیتهای خود را با همین حرکت ساده انجام دهد. کاشت الکترود به منظور تحریک اعصاب محیطی و انقباض عضلات نیز مورد توجه است. در این راستا، ۱۶ الکترود بر روی قطعه‌ای کوچک و ظریف تعبیه شده که از مو نازک‌تر است و به منظور تحریک هوشمند اعصاب محیطی از آن استفاده می‌شود. شاید در آینده‌ای نه چندان دور با استفاده از پروتز، توانمندیهای زیادی به مصدومین نخاعی داده شود. ممکن است شناخت بیشتر عوامل مؤثر در اسپاستیسیته، ضعف عضلانی و ناهماهنگی در حرکات به اختراع روشهای جدید در رفع این مشکلات بیانجامد. به عنوان مثال، نقش نوروترانسمیترهای مختلف از جمله سروتونین، نوراپی‌نفرین و گلوتامات در افزایش فعالیت اینترنورونها در نخاع افراد آسیب‌دیده و تغییر در آستانه تحریک رفلکس کششی و ... باید مورد ارزیابی دقیق قرار گیرد. شاید در این مسیر، داروها و تمرینهای توانبخشی بتواند کمک شایانی به افزایش توانمندی مجروحین نخاعی نماید.

پیوند در مصدومین نخاعی در فلوریدا. Anderson بیش از یک دهه در انستیتو پژوهشی مغز (دانشگاه فلوریدا) مشغول بررسی پیوند بافت جنینی در مصدومین نخاعی است. در دهۀ ۱۹۸۰، نتایج امیدوارکننده‌ای در مورد پیوند بافت جنینی در موش و گربه که با دخالت جراحی، مصدوم شده بودند بدست آمد.

در یک مطالعه توسط Reier و Anderson، گربه‌ای که کاملاً پاراپلژیک بود تحت عمل پیوند قرار گرفت و توانایی بافت پیوند شده در اتصال دو سر قطع شدۀ نخاع در این گربه‌ها مورد مطالعۀ وسیعی قرار گرفت؛ و از طرف دیگر، برخورد سیستم ایمنی حیوان با این گرافت بررسی شد. امیدها زمانی به قله رسید که جراح مغز و اعصاب، Richard Fessler، در سال ۱۹۹۷ اولین گرافت نخاعی را در انسان نخاعی داوطلب انجام داد. این گروه تحقیقاتی در نظر داشته تا ده بیمار نخاعی را در یک مطالعۀ مقدماتی ۴ ساله شرکت دهند. شاید در آینده‌ای نزدیک نتایج خام آن با جزئیات نسبی منتشر شود.

۷- سمت و سوی تحقیق

با توجه به مطالب خلاصۀ فوق، درمی‌یابیم که برای درمان ضایعات نخاعی، باید تغییراتی را که به دنبال تروما در سطح ملکولی، سلولی و ارتباط پیچیدۀ آنها رخ می‌دهد شناسایی و در بستر آزمودنیهای محدود بالینی به تست کشیده شوند. دانشمندان در شرف درک چگونگی Specialize شدن سلولها و چگونگی شناسایی سلولهای هدف و برقراری ارتباط سیناپسی هستند.

نرونهای سیستم عصبی مرکزی برای بقا و رشد به مواد شیمیایی طبیعی بنام "عوامل تروفیک" نیاز دارند. محققین در حال به کارگیری دانش خود در بازسازی نخاع در مدلهای حیوانی هستند. استراتژی آنها شامل پیوند قطعاتی از اعصاب محیطی و بافت جنینی به محل ضایعه در طناب نخاعی، معرفی عوامل رشد، دستکاری برنامۀ مرگ سلولی از راههای ژنتیک و خنثی نمودن اثرات مواد مهاری رشد می‌شود. ترکیب این روشهای مداخله‌گرانه، شواهد مقدماتی برای بازیافت برخی از اعمال از دست رفتۀ نخاع را فراهم نموده است.

ارتباط ارگانیک مراکز جهانی که در این زمینه تحقیق می‌کنند از دیگر فاکتورهای مهم در ظهور موفقیت قابل توجه است. قابل ذکر است که بسیاری از فرایندهای دخیل در ترومای نخاع در سایر بیماریهای نرولوژیک نیز نقش دارند و از این طریق می‌توان به درمان آنها نیز کمک نمود. اما شاید مهمتر از همه، مدلهای گوناگون و استاتیک یا دینامیکی است که در آزمایشگاههای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند و علاوه بر آشکار ساختن جزئیات ضایعات ثانویه، به سردرگمی‌ها هم اضافه نموده‌اند. نباید عرض مطالعات را با استفاده از مدلهای مختلف حیوانی زیادکرد بلکه باید تمامی پدیده‌های دخیل را در یک مدل حیوانی به سرانجام رساند که قابل نتیجه‌گیری نیز

1. Food and Drug Administration

باشد. شاید موش بزرگ آزمایشگاهی که با قطع نخاع، پاراپلژیک دائم شده است مناسب‌ترین مدل برای ضایعات نخاعی باشد. اگر توانستیم علایم پاراپلژیک را برطرف نماییم، منطقی است که آن روشها در پستانداران بالاتر و سپس در انسان بکار گرفته شود. تحقیق در این مسیر را می‌توان در چند بستر مورد لحاظ قرار داد.

الف) ضایعات ثانویه و فرایندهای ترمیم درون سلولی که شامل تخریب اکسیداتیو، Excitotoxicity، تخریب با واسطهٔ کلسیم، پروتئازها، آپپتوسیس، تورم و پاسخهای ایمنی، سلولهای Stem، و پلاستیسیته و سازمان دوباره یافتن.

ب) تحقیقات گسترده در زمینهٔ تکامل و بازسازی شامل فاکتورهای تروفیک، هدایتگرهای آکسونی، مهارکننده‌های رشد و چگونگی تشکیل سیناپس.

ج) مطالعات کاربردی در مدلهای حیوانی قطع نخاع، شامل تست کردن فاکتورهای تروفیک و استراتژیهای پیوند.

د) آزمایشهای بالینی شامل بررسی تغییرات ساختمانی و عملکردی که بدنبال تروما عارض می‌شوند، تصحیح درمانهای توانبخشی و بررسی کارایی پروتزهای اختراع شده، و تست کردن درمانهای جدید که از تحقیقهای پایه و کاربردی منشأ گرفته‌اند.

References

1. Garrido R, Malecki A, Hennig B, Toborek M. Nicotine attenuates arachidonic acid-induced neurotoxicity in cultured spinal cord neurons. Brain Res 2000; 861(1): 59-68.

2. Satake K, Matsuyama Y, Kamiya M, Kawakami H, Iwata H, Adachi K, Kiuchi K. Nitric oxide via macrophage iNOS induces apoptosis following traumatic spinal cord injury. Brain Res Mol Brain Res 2000; 85(1-2): 114-122.

3. Matsushita K, Wu Y, Qiu J, Lang-Lazdunski L, Hirt L, Waeber C, Hyman BT, Yuan J, Moskowitz MA. Fas receptor and neuronal cell death after spinal cord ischemia. J Neurosci 2000; 20(18): 6879-87.

4. Citron BA, Arnold PM, Sebastian C, Qin F, Malladi S, Ameenuddin S, Landis ME, Festoff BW. Rapid upregulation of caspase-3 in rat spinal cord after injury: mRNA, protein, and cellular localization correlates with apoptotic cell death. Exp Neurol 2000; 166(2): 213-26.

5. Schwab JM, Brechtel K, Nguyen TD, Schluesener HJ. Persistent accumulation of cyclooxygenase-1 (COX-1) expressing microglia/macrophages and upregulation by endothelium following spinal cord injury. J Neuroimmunol 2000; 111(1-2): 122-30.

6. Lee YB, Yune TY, Baik SY, Shin YH, Du S, Rhim H, Lee EB, Kim YC, Shin ML, Markelonis GJ, Oh TH. Role of tumor necrosis factor-alpha in neuronal and glial apoptosis after spinal cord injury. Exp Neurol 2000; 166(1): 190-5.

7. Li S, Jiang Q, Stys PK. Important role of reverse Na(+)-Ca(2+) exchange in spinal cord white matter injury at physiological temperature. J Neurophysiol 2000; 84(2): 1116-9.

8. Skaper SD, Leon A. Monosialogangliosides, neuroprotection, and neuronal repair processes. J Neurotrauma 1992; 9 Suppl 2: S507-16.

9. Choi DW. Excitotoxic cell death. J Neurobiol 1992; 23(9): 1261-76.

10. Li S, Mealing GA, Morley P, Stys PK. Novel injury mechanism in anoxia and trauma of spinal cord white matter: glutamate release via reverse Na+-dependent glutamate transport. J Neurosci 1999; 19(14): RC16.

11. Liu D, Xu GY, Pan E, McAdoo DJ. Neurotoxicity of glutamate at the concentration released upon spinal cord injury. Neuroscience 1999; 93(4): 1383-89.

12. Llado J, Caldero J, Ribera J, Tarabal O, Oppenheim RW, Esquerda JE. Opposing effects of excitatory amino acids on chick embryo spinal cord motoneurons: excitotoxic degeneration or prevention of programmed cell death. J Neurosci 1999; 19(24): 10803-12.

13. Li S, Tator CH. Effects of MK801 on evoked potentials, spinal cord blood flow and cord edema in acute spinal cord injury in rats. Spinal Cord 1999; 37(12): 820-32.

14. Farooqui AA, Horrocks LA. Excitotoxicity and neurological disorders: involvement of membrane phospholipids. Int Rev Neurobiol 1994; 36: 267-323.

15. Chatzipanteli K, Yanagawa Y, Marcillo AE, Kraydieh S, Yezierski RP, Dietrich WD. Posttraumatic hypothermia reduces polymorphonuclear leukocyte accumulation following spinal cord injury in rats. J Neurotrauma 2000; 17(4): 321-32.

16. Dirig DM, Hua XY, Yaksh TL. Temperature dependency of basal and evoked release of amino acids and calcitonin gene-related peptide from rat dorsal spinal cord. J Neurosci 1997; 17(11): 4406-14.

17. Kochanowski J, Malara A, Chudzik W, Kaczorowska B,