

Akut Medulla Spinalis Yaralanmasında Nöral Koruma ve Tamir: Deneysel ve Klinik Çalışmalar

Neuroprotection and Regeneration in Acute Spinal Cord Injury: Laboratory and Clinical Research

Erkan KAPTANOĞLU

Yakındoğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kıbrıs

Özet

Birkaç yıl önce medulla spinalisin gerçek tamiri (rejenerasyon) imkansız olarak görülmekte idi. Günümüzde halen bir tedavi bulunamamış olmakla birlikte, ne mutludur ki hücre, hayvan ve son zamanlardaki insan deney ve araştırmalarının sonuçları ümit vericidir. Bir kısım çalışmalar tamamlanmış ve bir kısım çalışmalar da devam ederken en azından bu çalışmalardan birinde akut medulla spinalis yaralanması (MSY)'nda kullanılacak etkili bir tedavi bulunması mümkün gözükmektedir. Yakın gelecekte de birçok prelinik çalışma klinik uygulamalara girebilecektir. Bu yazıda günümüzde akut MSY'de araştırılan farmakolojik, hücresel ve cerrahi tedavilerden bahsedilecektir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2010; 56 Özel Sayı 2: 81-8*

Anahtar Kelimeler: Medulla spinalis, rejenerasyon, travma, yaralanma

Summary

The regeneration of spinal cord after injury was not possible a few years ago. Although a definite cure has not been found yet, the results of cellular, animal and recent human studies are quite favorable. It seems possible that an effective treatment modality for acute spinal cord injury (SCI) will be obtained in the near future from at least one of the studies, some of which are completed and some are still preclinical. Furthermore, the outcomes of many preclinical studies will have clinical implications - a clear reason for researchers, clinicians, and patients to be optimistic. In this review, we discuss the recent pharmacologic, cellular and surgical therapies in acute SCI. *Turk J Phys Med Rehab 2010; 56 Suppl 2: 81-8*

Key Words: Spinal cord, regeneration, trauma, injury

Giriş

Cerrahinin diğer alanlarındaki gelişmeler ile kıyaslandığında akut medulla spinalis yaralanması (MSY)'nda tedavi stratejileri kısmen geri kalmaktadır. Son yıllarda MSY'li hastalar için yeni umutlar doğuracak çalışmalar yapılmış ve yeni terapötik çalışmalar da planlanmıştır. Maalesef bu çalışmaların hiçbirisi kesin ve yeterli sonuçlar elde edememiştir. Buna rağmen metil prednizolon sodyum süksinat (MPSS) ile yapılan NASCIS II (North American Spinal Cord Injury Study) çalışmasının olumlu sonuçları bulunmuş ve bu da akut MSY'li hastalarda yeni çalışmaların yapılmasına temel olmuştur.

Akut MSY Tedavisinde Tamamlanmış Kontrollü Randomize Prospektif Çalışmalar

Birbirinden farklı ajanlarla çok merkezli, kontrollü randomize prospektif çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli prelinik hayvan çalışmalarına rağmen ilk sonuçlar genellikle negatifti. Yine de metil prednizolon sodyum süksinat (MPSS) ile yapılan çalışmalar bir miktar umut vericiydi. Bu çalışmaları mercek altına alan çeşitli yayınlar yapılmıştır (1,2,3).

Metilprednizolon Sodyum Süksinat (Solu-Medrol)

Kortikosteroidler nörotravmada uzun zaman kullanılmasına rağmen ancak son yıllarda yeterli bilimsel incelemeler yapılmıştır.

Nöroprotektif etkilerini antioksidan özellikleriyle sağlarlar. Bunu tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) sentezini ve nükleer faktör beta aktivitesini azaltarak, medulla spinalis kan akımını arttırarak, kalsiyum birikimini, posttravmatik aksonal ölümü ve lipid peroksidasyonunu azaltarak sağlarlar (1,4). Yapılan hayvan çalışmaları genel olarak (fakat her zaman değil) metilprednizolonun akut MSY'de nöroprotektif destekleyici rol aldığını düşündürmektedir. Metilprednizolon akut MSY'de insanlar üzerinde en yoğun çalışılan ajandır ve beş farklı prospektif çalışmada incelenmiştir (5). MPSS araştırmalarında mihenk taşı olacak çalışma NASCIS tarafından ilk kez 1984 yılında başlayan ve NASCIS I olarak adlandırılan çalışmadır (6). Bu çalışmada yüksek doz MPSS ile düşük doz MPSS karşılaştırılmıştır. Ardından NASCIS II ve NASCIS III çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda yüksek doz MPSS uygulamasıyla düşük doz MPSS uygulaması arasında nörolojik iyileşme açısından belirgin fark olmadığı fakat yan etkiler açısından yüksek doz MPSS'nin daha riskli olduğu açıklanmıştır. Ayrıca ilk 8 saatte MPSS tedavisine başlanmasının faydalı etkiyi oluşturduğu bildirilmiş eğer ilk 3 saatte başlanırsa 24 saat, 3-8 saat arasında başlanırsa 48 saat MPSS tedavinin etkili sonuçları olabileceği belirtilmiştir (7-10).

Bu çalışmaların sonuçları akut MSY'de MPSS kullanımı üzerine bir çok tartışmaya ve araştırmaya yol açmıştır. Genel olarak kaygılar MPSS'nin faydalı etkisinin ılımlı olmakla birlikte yüksek yan etki riski içermesi üzerinde yoğunlaşmıştır (11,12). Sonuç olarak akut MSY'de ilk 8 saatte immün kısıtlılığı olmayan ve diabetik olmayan hastalarda başka alternatif olmadığı için MPSS uygulaması uygun görünmektedir (13).

Gangliozid GM-1 (sygen)

Gangliozidler kompleks glikolipidlerdir ve sinir dokusu membranda bol miktarda bulunurlar. Bir gangliozid olan ve sygen olarak da bilinen GM-1'in hayvan deneylerinde ekzojen olarak verilmesinin nöral tamir ve fonksiyonel düzelmede etkili olduğu bulunmuştur (14). Yapılan 37 hastalık bir çalışmada GM-1'in ASIA skorunda plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzelleme sağladığı belirtilmiştir (15). Bu sonuçlar üzerine geniş serili bir çalışma yapılmış, sonuçlar modifiye Benzel yürüme skorunda 2 puanlık artış sağlamada istatistiksel olarak yetersiz bulunmuştur. Genel olarak değerlendirildiğinde ASIA Grade A komplet yaralanmalı hastalar inkomplet yaralanmalı hastalardan daha az fayda görmüştür. GM-1 ile tedavi edilen hastaların sakral his ya da mesane fonksiyonlarında düzelleme eğilimlerinin hızlandığı söylenebilir. GM-1'in erken dönemde verilmesinin bu etkiyi arttıracığı düşünülmektedir. Halbuki yapılan çalışmada erken safhada metilprednizolon verilmiş ve GM-1 ortalama 55 saatten önce verilememiştir (16). Bu ajanla ilgili gelecekte yeni çalışmalar yapılabilmesi mümkündür.

Thyrotropin Releasing Hormon (TRH)

İyi bilinen hormonal etkilerine ek olarak TRH'nin ekzitoksik aminoasitler, endojen opioidler, platelet aktive edici faktör, peptidolökotrienler gibi sekonder yaralanma mediatörlerini antagonize ettiği gösterilmiştir (17). Bundan yola çıkararak yapılan çalışmada deneysel akut MSY oluşturulan ratlarda doz bağımlı olarak fonksiyonel iyileşme bildirilmiştir (18). Bindokuzyüzdoksanbeş yılında TRH'nin akut MSY'de kullanımı ile ilgili tek deneysel klinik çalışma yayınlanmıştır. TRH'nin inkomplet yaralanmalı hastalarda anlamlı fonksiyonel gelişme sağladığı bildirilmiştir. Fakat çalışmanın sadece 20 hasta ile çalışma yapılması güvenilirliği azaltmaktadır (19).

Gacyclidine (GK-11)

Glutamat santral sinir sisteminde ana eksitatör nörotransmitterdir, fakat sinir sistemi hasarı sonrası eksitotoksisiteye yol açar ve sekonder hasarda rol alır. Selfotel gibi kompetitif anti-glutamat-erjik ajanların kullanımı yan etkilerinden dolayı başarısız olmuştur (20). İlginç olarak nonkompetitif N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti GK-11 nöroprotektif ajan olarak umut vaat etmektedir. Rat modelinde histolojik ve fonksiyonel olarak iyileşme gösterilmiştir (21). Fransa'da 200 hastada yapılan çift kör Faz II insan çalışmaları sonucunda erken dönemde faydalı etkilerinin görülmesine rağmen bir yıllık uzun dönemde bu etki gözlenmemiştir (22).

Nimodipin

Vücutta kalsiyum seviyesi sıkıca kontrol altındadır. Yüksek konsantrasyonları destrüktif enzimleri aktive eder. Eksitotoksik glutamat salınımı da kalsiyum bağımlıdır. Nimodipin bu süreci inhibe eden L-tip kalsiyum kanal blokörüdür. Subaraknoid kanamalarda muhtemel faydalı etkisini vazodilatör etkisinden çok nöroprotektif etkisinin oluşturduğu düşünülmektedir. Fakat spinal iskemide vazodilatör etkisi hipotansiyona yol açar ve bu da doku iskemisini artırır. Hipotansiyondan kaçınılabirirse nimodipinin hayvan modellerinde medulla spinalis fonksiyonlarını düzelttiği gözlenmiştir (23). Fransa'da 1996 yılında yapılan klinik insan çalışmalarında akut MSY'li 100 hasta dört gruba ayrılmıştır. Yalnızca MPSS verilen grup, yalnızca Nimodipin verilen grup, her ikisinin birlikte verildiği grup ve plasebo grubu. Sonuçta tedavi gruplarının plasebo grubu ile arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (24). Fakat bu durum yetersiz doz kullanılması ile ilişkili olabilir.

Opioid Antagonizm

Dinorfin A endojen bir opioiddir ve akut MSY'yi takiben salınarak nörotoksik etki yapar. Ayrıca nonopioid mekanizma ile spinal kord kan akımını azaltır (25). Opioid antagonistleri de akut MSY'yi izleyen dönemde ödemi azaltmakta, serbest radikal seviyesini azaltmakta ve elektrofizyolojik bulguları düzeltmektedir (26-28). Bindokuzyüzseksen yılında opioid antagonist olan naloksan Faz I çalışmalarında denenmiştir. Sonuçta başarılı olmasına rağmen çalışma grupları arasında dengeşizlik bulunmuştur (29). Ardından çok daha kesin verilere sahip bir çalışma yapılmış fakat ne yazık ki naloksan bu çalışmada nöroprotektif etki göstermemiştir (7).

Gelecek Nesil Çalışmalara Yaklaşım

Tamamlanmış Çalışmalardan Çıkarılacak Dersler

Yapılan klinik çalışmalar sonucunda güçlü nöroprotektif etkili bir ajan bulunamasa da bize birçok konuda ışık tutmuştur. Yüksek kalitedeki çalışmalar gelecekte yapılacak klinik deneyler için çok önemli ipuçları vermektedir. Özellikle NASCIS ve Sygen araştırmaları akut MSY konusunda referans çalışmalar olarak önemini korumaktadır. Örneğin Sygen araştırmasındaki geniş hasta grubu ve veriler halen spontan iyileşmenin incelenmesinde kullanılabilir. Aynı zamanda bir grup araştırmacı ve çeşitli örgütler gelecek çalışmalar da kullanılması gereken etik ve bilimsel kriterleri yayınlamışlardır (30-31).

Özetle Akut MSY Klinik Çalışmalarında Kullanılması Önerilen Kriterler

1. Tedavi edici çalışmalar yaralanmadan sonra kısa sürede ve genel hasta popülasyonu üzerinde denendiğinde, geç dönemde denenmesine göre daha etkilidir.

2. ASIA hasar skalası nörolojik sonuçları değerlendirmede temel standarttır.

3. Fonksiyonlarda anlamlı bir gelişme sağladığı düşünülen tedavi edici müdahalenin klinik faydası herkesce kabul edilebilir olmalıdır.

4. Medulla spinalisten bağımsız değerlendirmeler, fonksiyon bağımsız ölçümlerden daha spesifik ve gerçekçi sonuçlar elde etmemizi sağlayabilir.

5. Klinik deneylerde kör çalışmalar kullanılmalıdır.

6. En kesin ve değerli çalışmalar yeterli plasebo grubuyla birlikte yapılan çift kör prospektif çalışmalardır. Bununla birlikte bazı özel durumlarda diğer çalışma metodları da denenebilir.

7. Deneysel tedaviler insanda kullanılmadan önce en azından bir hayvan çalışmasında faydalı olduğu gösterilmelidir.

8. Adaptif randomizasyon ve Bayesian istatistik gibi yeni deneme metodları göz önüne alınmalıdır.

9. Nöroprotektif sürecin değerlendirmesinde 6-12 ay, rejeneratif terapilerin değerlendirilmesinde 12-24 ay gibi yeterli sürelerde takip gereklidir.

10. En son yayınlardan faydalanılmalıdır.

Yine bu kriterler ile ilişkili olarak klinik çalışmalarda hasarın büyüklüğü ve terapi zamanlaması istatistiksel olarak doğru hesaplanmalı, klinik sonuçlar yeterince ölçülmeli, etik ve klinik değerlendirme metodlarına önem verilmelidir. Tüm bu öneriler gelecekte yapılacak MSY çalışmaları için çok önemli bir yol göstericidir. Tüm bunlara rağmen bir çok deneysel çalışma halen şüpheli metod ve etik kriterler içinde yapılmaktadır. Özellikle son yıllarda bir çok hasta yüksek maliyetleri ve uzun mesafeleri kat etmeyi göze alarak henüz kanıtlanmamış ve daha da kötüsü zararlı olduğu bilinen doku ve hücre transplantasyon tedavilerine yönelmiştir (32). Bu sebeple Uluslararası MSY'liler Tedavi Örgütü hastaları aydınlatıcı ve yönlendirici dokümanlar hazırlamıştır. Bu örgüt hastaları etik ve gerçekten bilimsel çalışmalara katılma konusunda cesaretlendirmektedir (33).

Yeni Klinik Araçlar

Son yıllarda akut ve kronik MSY yönetiminde klinik rehberler yayınlanmıştır (34). Bu rehberlere bağlı olarak gelecek çalışmalarda değişkenliğin azaltılması ve klinik etkinin tespit şansının artırılması hedeflenmelidir. Standardizasyon çabaları ayrıca çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmayı kolaylaştıracaktır. Halen birkaç klinik değerlendirme metodu mevcuttur. ASIA Hasar Skalası bunlardan biridir. ASIA Hasar Skalası'nın basitleştirilmiş formu Frankel Skalası'dır ve temelde birbiriyle uyumludur. Modifiye Benzel skoru da gelecek çalışmalarda ASIA skalasının bazı açıklarını kapatmada faydalı olabilir. Akut MSY'de spesifik hayat kalitesi ölçümleri şüphesiz ki gelecek çalışmalarda önemli yer tutacaktır. Yine de fonksiyon bağımsız ölçümler ve omurilik bağımsız ölçümler literatürde akut MSY'de en çok kullanılan ölçümlerdir. Omurilik bağımsız ölçümlerde kişisel bakım, solunum, sfinkter kontrolü, mobilite ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği değerlendirmemize yardımcıdır (35). Ayrıca MSY'de yürüme indeksi, 10 metre yürüme testi, 6 dakika yürüme testi gibi kıymetli ve kabul edilen testler mevcuttur (36).

Klinik Çalışma Aşları

Göreceli olarak akut MSY'nin düşük görülme oranından dolayı, hastaları gerektiğinde yeni tedavi çalışmalarında toplayabilmek için klinik çalışma aşları kurulması önemlidir. Bu konuda bir çok çalışma grubu ve ağ mevcuttur.

Devam Eden Klinik Çalışmalar Cerrahi ve Non-Farmakolojik Müdahaleler

Akut MSY İçin Cerrahi Tedavi Çalışmaları

İlginç olarak günümüzde halen akut MSY'de erken cerrahinin yeri tartışmalıdır. Hayvan çalışmalarında erken cerrahinin fonksiyonel nörolojik düzelmedeki anlamlı sonuçlarına rağmen bir çok klinisyen multipl travmalı hastalarda gecikmiş cerrahi uygulamaktadır. Bu sorunu çözmek amacıyla özel bir çalışma başlatılmıştır ve bu çalışmanın ilk sonuçlarına göre travmatik servikal yaralanmalı 450 hastalık bir seride ilk 24 saat içindeki erken cerrahinin faydalı olduğu belirtilmiştir (37).

Santral Kord Sendromunda Erken Cerrahi ile Geç Cerrahi Karşılaştırılması

Santral kord sendromu müdahalenin zamanlaması açısından özel bir durum içerir. Bir çok hastada spinal instabilite olmaksızın düzleme gösteren nörolojik tablo mevcuttur ve özellikle Santral Kord Sendromu'nda nörolojik tabloyu etkileyen faktörler ve erken cerrahinin faydalı olup olmadığı konusunda araştırmalar bulunmaktadır (38,39). Santral Kord Sendromu'nda cerrahi zamanlama için 30 hasta ile yapılan tek merkezli randomize faz II klinik çalışmada hastalar ilk beş günde cerrahi yapılanlar ve altı haftaya kadar cerrahi yapılanlar olarak ayrılmış ve sonuçlar ASIA, fonksiyon bağımsızlık, omurilik bağımsız ölçümleri, sirinks çapı ve kord basısı ile değerlendirilmiş ve bir yıllık takip planlanmıştır. Ne yazık ki bu çalışmanın geleceği halen belirsizdir.

Dalgalı Akım Stümilasyonu

Nöritler elektrik bir alanda katoda doğru büyüme gösterirler (40). Bu durumdan yararlanmak için spinal kordun rostro-kaudal aksı boyunca elektrikli alan oluşturabilen dalgalı akım stimülatör implantı geliştirilmiştir. C5-T10 arası hasarı olan 10 hastada ilk 18 gün içinde yerleştirilerek uygulanmış ve 15. haftaya kadar uygulamaya devam edilmiştir. Bir yıl sonra hastalar ASIA skoru, visüel analog ağrı skoru ve somatosensoryel uyartılmış potansiyeller ile değerlendirilmiş ve uygulamanın etkin olduğu belirtilmiştir (41). Buna rağmen ileri çalışmalar gereklidir. Benzer şekilde bir başka çalışmada elektrik stimülasyon kullanılmıştır fakat sonuçlar belirsizdir (31).

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Drenajı

Torakoabdominal aort anevrizma cerrahisinde BOS drenajının iskemik paraplejiyi anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (42). Bu durum intratekal basınç azalmasının medulla spinalis perfüzyonunu arttırması, iskemiyi azaltması ve nöroprotektif etkiyi sağlaması ile açıklanabilir. Bunun üzerine araştırmacılar akut MSY'li 22 hastada BOS drenajının etkinliğini ölçen bir çalışma başlatmış fakat BOS drenajının nörolojik iyileşmeye etkinliği konusunda yeterli derecede bulgu elde edilememiştir (37).

Hipotermi

Hipoterminin koagülopati, sepsis ve kardiyak aritmi gibi risklerine rağmen nöroprotektif etkisi kabul edilmektedir. Metabolik hızı azaltmasına ek olarak ekstrasellüler glutamati azaltır, vazojenik ödem yapar, apoptozise, nötrofil, makrofaj invazyon ve aktivasyonuna yol açar ve oksidatif stres yapar (43). Aslında hastane dışında meydana gelen kardiyak arrestli hastalarda terapötik hipotermi kullanılmaktadır (44). Travmatik beyin hasarında hipotermi kullanımıyla ilgili tutarsız çalışmalar mevcuttur (45). Hayvan modellerinde akut MSY'de hipoterminin etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ama farklı sonuçlar elde edilmiştir. Akut MSY'de klinik insan çalışmaları halen devam etmektedir (37).

Farmakolojik Çalışmalar

Minosiklin

Minosiklin akne ve rosea gibi dermatolojik rahatsızlıklarda kullanılan sentetik tetrasiklin derivativesidir. Ayrıca hayvan modellerinde inme, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Multipl Skleroz ve Amyotrofik Lateral Skleroz'da (ALS) nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (46). Bir takım bağımsız laboratuvarlar MSY'li hayvan modellerinde minosiklinin sekonder hasarı azalttığını ve fonksiyonel düzelmeyi arttırdığını rapor etmişlerdir (47,48). Bu çalışmalar devam eden iki klinik çalışmaya rehber olmuştur. Birincisi prospektif randomize plasebo kontrollü Faz I-II klinik insan çalışmasıdır ve hastalara randomize olarak yaralanma sonrası 12 saat içinde intravenöz minosiklin uygulanmaktadır. Bu çalışmada Faz III denemeye geçileceği bildirilmiştir. Devam eden ikinci çalışmada minosiklin ile birlikte verildiğinde kalsinörin enzimini inhibe eden immüno-supresan ajan tacrolimusun etkinliği araştırılmaktadır (37).

Riluzol

Riluzol 10 yıldır ALS hastalarında kullanılan ve yaşam süresini 2-3 ay uzattığı düşünülen benzotiazol türevi antikonvülzan bir ajandır. Nöroprotektif etkisini yaralanmayı takiben artan aktivasyonu ile nöral doku hasarına sebep olan voltaj duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek ve presinaptik kalsiyum bağımlı glutamat salınımını antagonize ederek gösterir (49,50). Hayvan modellerinde yaralanma sonrası en geç 10 gün içinde uygulanması halinde nöroprotektif etkinliğini olduğu ve MPSS ile sinerjik etki gösterdiği belirtilmiştir (49,51). İn-vitro çalışmalar riluzol'un duysal nöronlarda büyümeyi indüklediğini ifade etmektedir (52). Hepatotoksisite bu tedavinin önemli bir yan etkisi olmasına rağmen ALS'li hastalarda iyi tolere edilmektedir. Karaciğer enzim değişiklikleri tedavi kesildikten sonra geri dönüşlüdür. Bu deneysel çalışmalar ve ALS hastalarındaki tedavi temel alınarak başlatılan klinik bir çalışmada ASIA Evre A, B ve C C4-T10 arası MSY'li hastalara 12 saat içinde ALS hastalarında kullanılan dozda tedavi verilmesi ve bu tedavinin sekonder hasarın maksimum olduğu 10 gün boyunca devam edilmesi planlanmıştır. Çalışmada 36 hastaya ulaşılması hedeflenmiştir. Hastalara bir yıllık takip planlanmış ve primer güvenlik değerlendirilmesinin 3. ayda, nörolojik değerlendirmenin 6. ayda yapılması düşünülmüştür. Beraberinde MPSS de uygulanacaktır (37).

Yaralanmış Medulla Spinalisin Endojen Tamir ve Rejenerasyon Çabaları

Medulla spinalisin kontüzyon yaralanmalarında, omurilik merkezinde tipik destrüksiyon ve travma şiddeti ile orantılı olarak çevresel liflerin korunduğu gözlenir. Kavite zaman içinde yoğun hücreli matriks geliştirirler, içleri sinir lifleri ve Schwann hücreleri ile dolar. Kavite içine doğru olan bu büyüme travmanın şiddeti ile ters orantılıdır. Büyüyen sinir liflerinin çoğunluğu dorsal köklerden olur. Bu rejenerasyon çabasının yanında, kontüzyon yaralanmasının erken dönemlerinde santral kanalın etrafını döşeyen epandimal bölgedeki hücrelerde proliferasyon olur. Bu hücreler lezyon kavitesinde hücreli trabeküller oluşturarak bir çatı kurup hücreli infiltrasyona ve aksonal rejenerasyona substrat sağlayabilir (53). Namiki ve Tator (54) yakın zaman önce normalde latent olan epandim hücrelerinin medulla spinalis yaralanmasından sonra lokal olarak aktive olduklarını göstermişlerdir.

Bu aktivasyon travmanın 1-3. günlerinde maksimum değerine ulaşırken 14. günde travma öncesi değere iner. Attar ve ark. (55) epandim hücrelerinin yaralanmadan sonra myelin yapan oligodendrosit benzeri hücrelere dönüştüklerini göstermişlerdir. Böylece bu hücrelerin diğer nöroglial hücrelere dönüşebilen nöral kök hücreler olduğu gösterilmiştir. Erişkin lateral ventrikülündeki subepandimal hücrelerin rostrale, olfaktor bulbusa doğru migre olarak nöronlara dönüştüğü gösterilmiştir. Bu hücreler nöral kök hücreler grubundadır. Tüm bu bulgular, MSY'den sonra amfibilerde ve fütüsteki gibi önemli ölçüde endojen tamir mekanizmalarının çalıştığını göstermektedir. Erişkin nöral kök hücrelerinin büyüme faktörleri ve inhibitörlerin kontrolünde olduğu artık bilinmektedir. Bu faktörlerin kullanılması ile doku tamiri ve rejenerasyonun artırılabilmesi mümkündür.

Medulla Spinalis Yaralanmasında Rejenerasyon İnhibitörleri

MSY'den sonra nörit uzamasını inhibe eden büyüme konilerini gerileten spesifik negatif sinyaller kavramı yenidir ve bundan memeli Merkezi Sinir Sistemi (MSS) myelininde tanımlanan moleküller sorumlu tutulmaktadır. Ng ve ark. (56), insan MSS myelininin nöritik büyümeyi kuvvetli bir şekilde inhibe ettiğini göstermişler, ancak insan gri cevherinin de daha düşük etkinlikte inhibitör aktivitesinin olduğunu tanımlamışlardır. Aksonal büyümenin negatif düzenleyicileri, oligodendrositlerce oluşturulan güçlü nörit büyüme inhibitör aktiviteye sahiptirler ve erişkin memelilerde MSS myelin fraksiyonlarında bulunurlar. Bu inhibitör myelin proteinleri, iki myelin membran fraksiyonlarında (NI-35 ve NI-250) ve myelin ilişkili glikoproteininde (Myelin Associated Glycoprotein - MAG) mevcuttur. Erişkin sıçan MSS myelininin fraksiyonlandırılmasıyla tanımlanan NI-35 ve NI-250, güçlü invitro nörit büyüme inhibisyonu gösterir (57). Bu moleküllere karşı oluşturulan monoklonal antikolar, nörit büyüme inhibisyonunu nötralize eder ve kemirgenlerin omurilik ve optik sinirlerinde aksonal rejenerasyonu artırırlar. Nörit büyüme inhibitör aktivitesi yeni bulunan bir başka MSS myelin molekülü de myelin ilişkili glikoproteindir (MAG), hem MSS hem de periferik sinir sistemine (PSS) bulunan iyi tanımlanmış bir transmembran proteindir. MAG'nin myelinizasyonda erken ekspresyonu, gelişim sırasında myelinizasyonun başlamasında bir rol oynayabileceği düşünülmesine yol açmıştır. Oligodendrositler ve Schwann hücreleri, aksonları sarmalamaya başladıklarında MAG eksprese ederler. Bununla beraber, mevcut çalışmalar MAG'nin nörit büyümesinin majör myelin türevli inhibitörü olduğunu ileri sürmektedirler (58). Schwab ve ark. (59), bu büyüme inhibitörü faktörlerinin, periferik aksonlarla değil, oligodendrositlerle ve merkezi myelin ile ilişkili olduklarını göstermişlerdir. MSS gelişiminde, oligodendrosit farklılaşmasının başlaması ve myelin oluşumu, rejenerasyonun mümkün olduğu dönemin sonuna denk gelir. MSS myelin ve oligodendrositler, nörit büyümesini engelleyici bir substrat ortaya koyarlar. Doku kültürü kaplarında absorbe edilen izole MSS myelininin, nörit büyümesi, adhezyon ve nöron veya fibroblastların yayılımı için bir substrat olduğu, büyüyen nöritlerin büyüme konisi kollapsına yol açarak rejenerasyonu engellediği gösterilmiştir (58).

Günümüzde, büyüme konilerinin gelişimini engelleyen veya kollaps olmasına neden olan glikozaminoglikanlar gibi pek çok protein tanımlanmıştır. Bu proteinler muhtemelen gelişim esnasında akson yönlendirilmesinde majör rol oynamaktadır.

Kollapsin, semaforin, tenassin, konroditin sülfat ve keratan sülfat proteoglikanlarının yaralanma sahasında aksonal rejenerasyonu inhibe ettiklerinden şüphelenilmektedir (60). Nörotrofik faktörler akson büyümesinin en önemli uyarıcılarıdır ve travma bölgesinde salınımının yeterli düzeye yükselmemesi yetersiz rejenerasyon nedenlerinden birisidir. Glial skarın kompleks ve yoğun yapısı ile rejeneratif dalların skar dokusunda nadiren büyümesinin gözlenmesi, çok eski bir kavramdır ve glial skarın rejenerasyona bir bariyer olduğuna işaret etmektedir. MSS skarlarında en önemli hücre tipi astrosit olup, buna mikroglial hücrelerin, makrofajların, meningeal hücrelerin, bağ dokusunun ve skar oluşum esnasında inflamatuvar hücrelerin ek katılımları eklenir. Astrositler son derece plastik hücrelerdir ve araştırmalar astrositlerin büyümei kolaylaştırıcı olabileceklerini ve yoğun astrositik ağların bile aksonlar için geçirgen olmayan öncelikli bariyerler olmadıklarını göstermektedir. Bununla beraber, astrosit yanıtının heterojenliği ve muhtemel astrosit subtipleri hesaba katılmalıdır. Bir kısmı rejenerasyonu kolaylaştırırken, bazı astrositler inhibe edebilir. Astrositlerin farklılaşma yaşı ve evresinin, aksonal büyümei destekleme ya da inhibe etme kapasitelerini belirlediği düşünülmüştür (61).

Rejenerasyonun Myelin Bağlantılı İnhibitörlerinin Hedeflenmesi

Yıllar önce David ve Aguayo (62) tarafından yapılan ve çok önemli bulgulara ulaşılan bir çalışmada santral nöronların periferik sinir greftlerine geçişte rejenerasyon olabildiği gösterilmiştir. Bu çalışma neticesinde MSS içerisinde yaralanma sonrasında aksonal büyümei inhibe eden faktörlerin olduğu ve MSS nöronlarının kopmuş olan aksonlarında rejenerasyon kapasitesinin olduğu belirtilmiştir. Myelin içerisinde bol miktarda inhibitör proteinler tespit edilmiştir (63). Çalışmalar bu inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak yaralanma sonrasında aksonal büyümei sağlamak üzerine kurulmuştur. Klinik çalışmalarda iki ajan (ATI-355 ve Cethrin) kullanılmıştır.

ATI-355

Bindokuzyüzseksen sonlarında oligodendrositlerin ve myelin membranlarının MSS'de aksonal büyümei engelleyici majör inhibitör olduğu gösterilmiştir (64). Diğer bir çalışmada MSS myelininden biyokimyasal olarak ayrıştırılan inhibitör fraksiyonlar olan NI-35 ve NI-250'yi bloke eden monoklonal antikör geliştirilmiş ve IN-1 adlı bu ajanın in-vitro olarak etkinliği gösterilmiştir (65). Takiben kemiricilerde in-vivo olarak denenen IN-1 aksonal filizlenme göstermiş ve erişkin memeli MSS'sinde bir miktar uzun mesafeli kortikospinal aksonal rejenerasyon bulunmuştur (66). Bu antikör tedavisinin fonksiyonel testlerde de iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (67). IN-1 antikörünün hedef antijenin protein sıralamasına ve karakterine göre yapılması ile Nogo olarak bilinen klon oluşturulmuştur (68). Primatları da içeren hayvan modellerinde anti-Nogo antikörlerinin aksonal filizlenmeyi indüklediği gösterilmiştir (69). Faz I insan çalışması 2006 yılında başlatılmış ve C5-T12 komplet MSY'li hastalarda yaralanma sonrası 4-14 günler arası uygulama yapılmıştır. Ajan intratekal infüzyon ile verilmiştir. FDA infüzyon pompasının eksternal olmasından dolayı kaygılarını açıklamış ve bu sebeple Kanada ve Avrupa'da klinik değerlendirmeler sınırlandırılmıştır. Ek olarak nötropeni ağır bir yan etki olarak rapor edilmiştir.

Cethrin

Ekstrasellüler matriks ve myelin inhibitörlerinin uyarısı ile guanozin trifosfat Rho aktive olmaktadır. Rho aktive olduğunda ise Rho kinazı (ROCK) bağlamaktadır ki bu da aksonal büyüme dinamiklerinde ve apoptoziste anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmada Clostridium Botulinium'dan üretilen ve Rho için spesifik bir inhibitör olan C3 transferaz kullanılmıştır. Bu ana ortak yolun kesintiye uğratılması tek myelin inhibisyonunu antagonize etmeye göre çok daha etkilidir (70). Bu ajan akut MSY'de fare modellerinde denendiğinde aksonal büyümei kolaylaştırdığı ve fonksiyonel düzelmei desteklediği gözlenmiştir (71). Hücresel geçirgenliği arttırmak için rekombinant bir versiyon yapılmış, oluşan bu protein BA-210 adıyla ticarileştirilmiş ve klinik çalışmalar için kullanıma sokulmuştur. İnsan uygulamalarında BA-210 Tisseal ile karıştırılmış ve kombinasyona "cethrin" adı verilmiştir. Bu karışım duraya spinal dekompresyon sırasında uygulanmaktadır. Faz I-II çok merkezli doz artırımlı çalışma başlatılmış ve komplet MSY'li 37 hastada ilk 7 gün içinde uygulanacak şekilde planlanmıştır. Altı aylık takip düşünülmüştür. Lezyon seviyeleri T2-T12 arası ve C4-T1 arası olacak şekilde gruplama yapılmıştır. Bu çalışmanın bazı sonuçları yayınlanmıştır ve umut vericidir (37).

Hücresel Transplantasyon Terapileri

Akut MSY'de kullanılan substratların sınırlı olması nedeni ile hücresel transplantasyon uygulamaları gelecek için en çok umut bağlanan yeni metot olmuştur. Nöral prekürsör hücreler, olfaktör kılıf hücreleri, kemik iliği kök hücre derivelere ve benzeri pek çok hücre tipi denenmiştir. Bu uygulamalardaki amaç oligodendrosit farklılaşması ve remyelinizasyon gibi fonksiyonel işleve dahil olacak yeni nöronlar oluşturmaktır (72). Yapılan farklı uygulamaların çoğunda ılımlı miktarlarda fayda gözlenmiştir. Fakat ne yazık ki bu durum bilim dünyasında aşırı heyecan ve bilimselliği aşan çok sayıda araştırmaya sebep olmuştur. Ve bu çalışmalara ciddi bir standardizasyon getirilmesi gerekir.

Aktive Ototog Makrofajlar

Aktive otolog makrofajlar MSY'li hastalarda düzgün bir şekilde klinik uygulamalarda kullanılan ilk hücresel transplantasyon substratıdır. MSS ile PSS'deki aksonların rejenerasyon yetenekleri birbirinden farklılık gösterir ve makrofaj cevabı da bu iki ortamda değişkendir. MSS'den farklı olarak PSS'de makrofajlar boldur ve myelin debrislerini hızla temizleyerek nöron büyüme faktörleri salgırlar (73). Bindokuzyüzdoksan yılında hayvan modelinde akut MSY'de otolog makrofajların periferik myelinini aktive ederek fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir (74). Ayrıca transplante makrofajların nörotoksik olan TNF-alfa'yı azaltırken, faydalı faktörler olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve interlökin 1 beta'yı arttırdığı gözlenmiştir. Bu teknoloji daha sonra ticarileştirilmiş ve klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Başlangıçta 8 akut MSY'li hastaya 14 gün içinde uygulanmış ve 8 hastadan üçünde fonksiyonel iyileşme bildirilmiştir (75). Bu çalışmadan cesaretle yeni bir Faz II çalışma planlanmış fakat finansal nedenlerden askıya alınmıştır.

Schwann Hücreleri

Schwann hücreleri PSS'nin myelinli hücreleridir ve periferik sinir greftlerinde olduğu gibi rejenerasyona izin veren bir ortam olurlar. Bu hücrelerin bir diğer faydası sural sinir gibi otolog kaynaklardan elde edilebilmeleridir. Bu hücreler sayesinde MSS rejenerasyonu sağlanabilmektedir ama dışı doğru büyüme meyilli olmamaları handikaptır (76). Yine de bu konuda klinik çalışmalar planlanmaktadır.

Olfaktör Kılıf Hücreleri

Olfaktör kılıf hücreleri olfaktör sistemin özel glial hücreleridir ve PSS ile MSS arasındaki Schwann hücreleri gibi davranırlar. PSS'deki nazal epitelden kaynaklanan olfaktör reseptör nöronlar ile MSS olfaktör bulbus arasında akson rejenerasyonuna yardımcı olurlar. Hayvan modelinde olfaktör kılıf hücrelerinin transplantasyonunun fonksiyonel iyileşme ve rejenerasyon gösterdiği belirtilmiştir (77). Bu olumlu bulgulara rağmen olfaktör kılıf hücrelerinin myelinizasyon potansiyelleri ile ilgili anlaşmazlıklar mevcuttur. Remiyelinizasyonun kontamine Schwann hücreleri sayesinde olduğunu öne süren kanıtlar vardır (78). Bu konuda birçok klinik çalışma devam etmektedir.

Kemik İliği Kök Hücreleri

İntravasküler ve intratekal uygulamalardan sonra ilginç olarak düşük miktarda olsa da kemik iliği kök hücreleri MSS'de hasarlı bölgeye göçmektedirler. Bu hücreler de Schwann ve olfaktör kılıf hücrelerinde olduğu gibi olog kaynaklıdır. Birtakım çalışma grupları kemik iliği kök hücre transplantasyonunun akut MSY'li hastalarda fonksiyonel iyileşme yaptığını bildirmiştir. Fakat bu çalışmalar çok dikkatli değerlendirilmelidir. Çünkü bu çalışmalar küçüktür ve genellikle kontrolsüzdür. Koreli bir grup tarafından Faz I-II randomize olmayan bir çalışmada, olog kemik iliği kök hücre transplantasyonu ve granülosit makrofaj koloni stimülatör faktörü birlikte uygulanmış ve 35 hastalık bu seride 17 hastaya 14 gün içinde, altı hastaya 14 gün ile 8 hafta arasında transplantasyon yapılmıştır. Kalan 13 hastaya sadece dekompresyon ve füzyon uygulanmıştır. Hastaların tamamı ASIA Evre A hastalardır ve 10,4 aylık ortalama takipten sonra %30'luk nörolojik iyileşme akut ve subakut grupta bildirilmiştir. Fakat kronik grupta anlamlı düzelme gözlenmemiştir (79).

İnsan Embriyonik Kök Hücreleri

Ratlarda yapılan bir çalışmada insan embriyonik kök hücrelerinin transplantasyonunun akut MSY'de oligodendrosit pro-genitörlere farklılaştığı ve demyelinize medulla spinalis aksonlarında remiyelinizasyon oluşturduğu bildirilmiştir (80). Çalışmada hücreleri yüksek saflıkta elde etmeyi başaran bir teknik uygulamıştır ki bu da bu uygulamanın insan transplantasyonlarında kullanılabilmesi için en önemli adımdır. Sonuçta kök hücrelerin klinik çalışmalar için kullanılması önerilmiştir.

Epandimal Hücreler

Lateral ventriküllerin subepandiması içinde prekürsör hücre topluluğunun mevcudiyeti bilinmektedir (81). Nestin, yetişkin MSS'de nöroepitelial prekürsör hücreler içinde bulunan bir aracı proteindir. Aynı zamanda yetişkin MSS'nin lateral ventriküllerinin subepandimasında bulunan multipotent prekürsör hücrelerde in-vitro olarak tanımlanmıştır (82). Medulla spinalisin gelişimi sırasında, santral kanalın nöroepitelial tabakasındaki kök hücrelerinde nestin ekspresyonu saptanmıştır. Bu ekspresyon gelişim tamamlandığında progresif olarak azalmaktadır. Nestin immünreaktif hücreler, yetişkin beyninde kök hücrelerin kaynağı olduğu düşünülen lateral ventriküllerin subepandimasında in-vivo olarak gösterilmiştir (83). Bununla birlikte, her ne kadar yetişkin omuriliğinin in-vitro olarak nöral kök hücreleri içerdiği rapor edilmiş olsa da, yetişkin memeli omuriliğinde prekürsör hücrelerin kaynağı in-vivo olarak 1999'a kadar tanımlanmamıştır. Attar ve ark. (55) epandimal hücrelerin kök hücre özellikleri, bunların yeni destek hücreler ve aksonal rejenerasyon için matriks sağlamadaki muhtemel rollerine dikkat çekmek amacı ile bir çalışma planlamışlardır. Bu çalışmada medulla spinalis yaralanmasından

sonra santral kanal etrafındaki silialı epandim hücrelerinin içinde geniş myelin yapısı olduğu gözlenmiştir. Böylece epandim hücrelerinin omurilik içinde yerleşmiş erişkin tip kök hücre olduğunu ilk defa kanıtlamış oldular. Bu hücrelerin terapötik potansiyelleri, kültürü yapılmış kök hücrelerin transplantasyonu yapılarak ya da EGF ve FGF2 gibi eksojen büyüme faktörleri ile endojen kök hücrelerin stimülasyonu ile anlaşılabilir (84).

Kaynaklar

- Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx* 2004;1:80-100. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J* 2004;4:451-64. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Tator CH. Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties, and recommendations. *Neurosurgery* 2006;59:957-82. [Abstract]
- Oudega M, Vargas CG, Weber AB, Kleitman N, Bunge MB. Long-term effects of methylprednisolone following transection of adult rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 1999;11:2453-64. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Hurlbert RJ. The role of steroids in acute spinal cord injury. An evidence-based analysis. *Spine* 2001;26:39-46. [Abstract]
- Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, Collins WF, Leo LS, Freeman DF, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury: results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 1985;63:704-13. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- 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 spinalcord injury. Results of the Second national acute spinal cord injury Study. *N Engl J Med* 1990;322:1405-11. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilizad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA* 1997;277:1597-604. [Abstract]
- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Methylprednisolone or tirilizad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow-up. *J Neurosurg* 1998;89:699-706. [Abstract]
- Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000;93:1-7. [Abstract]
- Hurlbert RJ, Moulton R. Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? A Canadian perspective and a position statement. *Can J Neurol Sci* 2002;29:236-9. [Abstract]
- Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma* 1998;45:1088-93. [Abstract]
- Fehlings MG. Editorial: recommendations regarding the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: making sense out of the controversy. *Spine* 2001;26:56-7. [Abstract]
- Bose B, Osterholm JL, Kalia M. Ganglioside-induced regeneration and reestablishment of axonal continuity in spinal cord-transected rats. *Neurosci Lett* 1986;63:165-9. [Abstract]
- Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal-cord injury-a randomized, placebo controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991;324:1829-38. [PDF]
- Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine* 2001;26:87-98. [Abstract]
- Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24:265-79. [Abstract]
- Hashimoto T, Fukuda N. Effect of thyrotropin-releasing hormone on the neurologic impairment in rats with spinal cord injury: treatment starting 24 h and 7 days after injury. *Eur J Pharmacol* 1991;203:25-32. [Abstract] / [PDF]
- Pitts LH, Ross A, Chase GA, Faden AI. Treatment with thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with traumatic spinal cord injuries. *J Neurotrauma* 1995;12:235-43. [Abstract]

20. Davis SM, Albers GW, Diener HC, Lees KR, Norris J. Termination of acute stroke studies involving selfotel treatment. ASSIST Steering Committed. *Lancet* 1997;349:32. [Abstract]
21. Hirbec H, Gaviria M, Vignon J. Gacyclidine. a new neuroprotective agent acting at the N-methyl-D-aspartate receptor. *CNS Drug Rev* 2001;7:172-98. [Abstract]
22. Tadie M, D Arbigny P, Mathé J, Loubert G, Saint-Marc C, Menthonnex P, et al. Acute spinal cord injury. early care and treatment in a multicenter study with gacyclidine. *Soc Neurosci Abstr* 1999;25:1090.
23. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD. The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1989;71:403-16. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
24. Petitjean ME, Pointillart V, Dixmerias F, Wiart L, Sztark F, Lassié P, et al. Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage. *French Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:114-22. [Abstract] / [PDF]
25. Long JB, Kinney RC, Malcolm DS, Graeber GM, Holaday JW. Intrathecal dynorphin A1-13 and dynorphin A3-13 reduce rat spinal cord blood flow by non-opioid mechanisms. *Brain Res* 1987;436:374-9. [Abstract] / [PDF]
26. Baskin DS, Simpson RK Jr, Browning JL, Dudley AW, Rothenberg F, Bogue L. The effect of long-term high-dose naloxone infusion in experimental blunt spinal cord injury. *J Spinal Disord* 1993;6:38-43. [Abstract]
27. Chang RC, Rota C, Glover RE, Mason RP, Hong JS. A novel effect of an opioid receptor antagonist, naloxone, on the production of reactive oxygen species by microglia: a study by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Brain Res* 2000;854:224-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
28. Kunihara T, Matsuzaki K, Shiiya N, Saijo Y, Yasuda K. Naloxone lowers cerebrospinal fluid levels of excitatory amino acids after thoracoabdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 2004;40:681-90. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
29. Flamm ES, Young W, Collins WF, Piepmeier J, Clifton GL, Fischer B. A phase I trial of naloxone treatment in acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 1985;63:390-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
30. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* 2007;45:206-21. [Full Text]
31. Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 2007;45:190-205. [Abstract]
32. Dobkin BH, Curt A, Guest J. Cellular transplants in China: observational study from the largest human experiment in chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2006;20:5-13. [Abstract] / [PDF]
33. <http://www.icord.org/documents/icpp-clinical-trials-information>.
34. Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, Oyesiku NM, Przybylski GJ, Resnick DK, et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. *Clin Neurosurg* 2002;49:407-98. [Abstract]
35. Catz A, Itzkovich M, Steinberg F, Philo O, Ring H, Ronen J, et al. The Catz-Itzkovich SCIM: a revised version of the Spinal Cord Independence Measure. *Disabil Rehabil* 2001;23:263-8. [Abstract]
36. Van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of 3 walking tests. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:190-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
37. Hawryluk GW, Rowland J, Kwon BK, Fehlings MG. Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing, and planned clinical trials for acute spinal cord injury. *Neurosurg Focus* 2008;25:E14. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
38. McKinley W, Meade M, Kirshblum S, Barnard B. Outcomes of early surgical management versus late or no surgical intervention after acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1818-25. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
39. Dvorak MF, Fisher CG, Hoekema J, Boyd M, Noonan V, Wing PC, et al. Factors predicting motor recovery and functional outcome after traumatic central cord syndrome: a long-term follow-up. *Spine* 2005;30:2303-11. [Abstract]
40. Jaffe LF, Poo MM. Neurites grow faster towards the cathode than the anode in a steady field. *J Exp Zool* 1979;209:115-28. [Abstract]
41. Shapiro S, Borgens R, Pascuzzi R, Roos K, Groff M, Purvines S, et al. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a phase 1 trial. *J Neurosurg Spine* 2005;2:3-10. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
42. Coselli JS, Lemaire SA, Köksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2002;35:631-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
43. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:513-30. [Abstract] / [PDF]
44. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW. Advancement life support task force of the international liaison committee on resuscitation. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the advancement life support task force of the international liaison committee on resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:231-5. [Abstract]
45. Jiang JY, Yang XF. Current status of cerebral protection with mild-to-moderate hypothermia after traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:153-5. [Abstract]
46. Yong VW, Wells J, Giuliani F, Casha S, Power C, Metz LM. The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol* 2004;3:744-51. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
47. Lee SM, Yune TY, Kim SJ, Park DW, Lee YK, Kim YC, et al. Minocycline reduces cell death and improves functional recovery after traumatic spinal cord injury in the rat. *J Neurotrauma* 2003;20:1017-27. [Abstract] / [PDF]
48. Teng YD, Choi H, Onario RC, Zhu S, Desilets FC, Lan S, et al. Minocycline inhibits contusion-triggered mitochondrial cytochrome c release and mitigates functional deficits after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3071-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
49. Schwartz G, Fehlings MG. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg* 2001;94:245-56. [Abstract]
50. Wang SJ, Wang KY, Wang WC. Mechanisms underlying the riluzole inhibition of glutamate release from rat cerebral cortex nerve terminals (synaptosomes). *Neuroscience* 2004;125:191-201. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
51. Nógrádi A, Szabó A, Pintér S, Vrbóvá G. Delayed riluzole treatment is able to rescue injured rat spinal motor neurons. *Neuroscience* 2007;144:431-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
52. Shortland PJ, Leinster VH, White W, Robson LG. Riluzole promotes cell survival and neurite outgrowth in rat sensory neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 2006;24:3343-53. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
53. Beattie MS, Bresnahan JC, Komon J, Tovar CA, Van Meter M, Anderson DK, et al. Endogenous repair after spinal cord contusion injuries in the rat. *Exp Neurol* 1997;148:453-63. [Abstract] / [PDF]
54. Namiki J, Tator CH. Cell proliferation and nestin expression in the ependyma of the adult rat spinal cord after injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:489-98. [Abstract]
55. Attar A, Kaptanoğlu E, Aydın Z, Ayten M, Sargon MF. Electron microscopic study of the progeny of ependymal stem cells in the normal and injured spinal cord. *Surg Neurol* 2005;64:28-32. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
56. Ng WP, Cartel N, Roder J, Roach A, Lozano A. Human central nervous system myelin inhibits neurite outgrowth. *Brain Res* 1996;720:17-24. [Abstract] / [PDF]
57. Caroni P, Schwab ME. Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J Cell Biol* 1988;106:1281-8. [Abstract] / [PDF]
58. McKerracher L, David S, Jackson DL, Kottis V, Dunn RJ, Braun PE. Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. *Neuron* 1994;13:805-11. [Abstract]
59. Schwab ME, Kapfhammer JP, Bandtlow CE. Inhibitors of neurite growth. *Annu Rev Neurosci* 1993;16:565-95. [Abstract] / [PDF]
60. Kaptanoğlu E, Tator CH. Medulla spinalis yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri (Strategies for neuroprotection after spinal cord injury). In: Zileli M, Özer F, editors. Omurilik ve omurga cerrahisi. İzmir: Meta Basım Matbaacılık; 2002; p.813-32.
61. Smith GM, Miller RH, Silver J. Changing role of forebrain astrocytes during development, regenerative failure, and induced regeneration upon transplantation. *J Comp Neurol* 1986;251:23-43. [Abstract]

62. David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science* 1981;214:931-3. [Abstract] / [PDF]
63. Ma QH, Yang WL, Nie DY, Dawe GS, Xiao ZC. Physiological roles of neurite outgrowth inhibitors in myelinated axons of the central nervous system implications for the therapeutic neutralization of neurite outgrowth inhibitors. *Curr Pharm Des* 2007;13:2529-37. [Abstract]
64. Caroni P, Savio T, Schwab ME. Central nervous system regeneration: oligodendrocytes and myelin as non-permissive substrates for neurite growth. *Prog Brain Res* 1988;78:363-70. [Abstract]
65. Caroni P, Schwab ME. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron* 1988;1:85-96. [Abstract] / [PDF]
66. Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 1990;343:269-2. [Abstract] / [PDF]
67. Fouad K, Dietz V, Schwab ME. Improving axonal growth and functional recovery after experimental spinal cord injury by neutralizing myelin associated inhibitors. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;36:204-12.
68. GrandPré T, Nakamura F, Vartanian T, Strittmatter SM. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature* 2000;403:439-44. [Full Text]
69. Freund P, Wannier T, Schmidlin E, Bloch J, Mir A, Schwab ME et al. Anti-Nogo-A antibody treatment enhances sprouting of corticospinal axons rostral to a unilateral cervical spinal cord lesion in adult macaque monkey. *J Comp Neurol* 2007;502:644-59. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
70. McKerracher L, Higuchi H. Targeting Rho to stimulate repair after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006;23:309-17. [Abstract] / [PDF]
71. Dergham P, Ellezam B, Essagian C, Avedissian H, Lubell WD, McKerracher L. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci* 2002;22:6570-7. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
72. Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Wang J, Morshead CM, Fehlings MG. Delayed transplantation of adult neural precursor cells promotes remyelination and functional neurological recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 2006;26:3377-89. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
73. Perry VH, Brown MC, Gordon S. The macrophage response to central and peripheral nerve injury. A possible role for macrophages in regeneration. *J Exp Med* 1987;165:1218-23. [Full Text] / [PDF]
74. Rapalino O, Lazarov-Spiegler O, Agranov E, Velan GJ, Yoles E, Fraidakis M et al. Implantation of stimulated homologous macrophages results in partial recovery of paraplegic rats. *Nat Med* 1998;4:814-21. [Abstract]
75. Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, Attias J, Bakimer R et al. Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: phase I study results. *J Neurosurg Spine* 2005;3:173-81. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
76. Bunge RP. Schwann cells in central regeneration. *Ann N Y Acad Sci* 1991;633:229-33. [Abstract] / [PDF]
77. Ramón-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* 2000;25:425-35. [Abstract] / [PDF]
78. Boyd JG, Doucette R, Kawaja MD. Defining the role of olfactory ensheathing cells in facilitating axon remyelination following damage to the spinal cord. *FASEB J* 2005;19:694-703. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
79. Park HC, Shim YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH et al. Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 2005;11:913-22. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
80. Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, Totoiu M, Cloutier F, Sharp K et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants myelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci* 2005;25:4694-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
81. Lois C, Alveraz-Buyllia A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2074-7. [Full Text] / [PDF]
82. Gritti A, Parati EA, Cova L, Frolichsthal P, Galli R, Wanke E et al. Multipotent stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in the response to basic fibroblast growth factor. *J Neurosci* 1996;16:1091-100. [Full Text] / [PDF]
83. Tohyama T, Lee VM, Rorke LB, Marvin M, McKay RD, Trojanowski JQ. Nestin expression in embryonic human neuroepithelium and in human neuroepithelial tumor cells. *Lab Invest* 1992;66:303-13. [Abstract]
84. Tator CH. Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *Neurosurgery* 1998;42:696-708. [Abstract]