

16. Salani D., Albuja L.D., Zdanowicz M. (2018) The explosion of a new designer drug, flakka. *J. Addict. Nurs.* 29(4): 255-259.
17. Schmidt A.J., Bourne A., Weatherburn P., Reid D., Marcus U., Hickson F.; EMIS Network (2016) Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int. J. Drug Policy* 38: 4-12.
18. Umebachi R., Aoki H., Sugita M., Taira T., Wakai S., Saito T., Inokuchi S. (2016) Clinical characteristics of  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone ( $\alpha$ -PVP) poisoning. *Clin. Toxicol. (Phila)* 54(7): 563-567.
19. UNODC (2017) MARKET ANALYSIS OF SYNTHETIC DRUGS. Amphetamine-type stimulants, new psychoactive substances. [https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet\\_4\\_ATSNPS.pdf](https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_4_ATSNPS.pdf)
20. UNODC (2018) World Drug Report. <https://www.unodc.org/wdr2018>
21. Zaami S., Giorgetti R., Pichini S., Pantano F., Marinelli E, Busardò F.P. (2018) Synthetic cathinones related fatalities: an update. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 22(1): 268-274.
22. Zawilska J.B., Wojcieszak J. (2017)  $\alpha$ -Pyrrolidinophenones: a new wave of designer cathinones. *Forensic Toxicol.* 35: 201-216.
23. Zawilska J.B., Wojcieszak J. (2018) Novel psychoactive substances: Classification and general information. W: *Synthetic Cathinones – Novel Addictive and Stimulatory Psychoactive Substances* (red. Zawilska J.B.). *Curr. Topics Neurotox.* 12: 11-24. Springer Int. Publ. AG, Cham, Switzerland.

Prof. dr hab. Jolanta B. Zawilska. Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. E-mail: [jolanta.zawilska@umed.lodz.pl](mailto:jolanta.zawilska@umed.lodz.pl)



## JAK POBUDZIĆ SIECI NERWOWE W ZDROWYM I USZKODZONYM RDZENIU KRĘGOWYM

*Małgorzata Skup (Warszawa)*

### Streszczenie

Mimo ogromnych osiągnięć badań eksperymentalnych i technologii medycznych, odtworzenie połączeń i osłonek nerwowych oraz sterowanie funkcją ocalałych włókien i sieci nerwowych w uszkodzonym rdzeniu kręgowym wciąż należą do jednych z najtrudniejszych wyzwań medycyny. Artykuł omawia kroki milowe na drodze postępu w leczeniu uszkodzeń rdzenia kręgowego, dobroczynne działanie ćwiczenia ruchowego i elektrostymulacji, które wykorzystują niezwykle własności wewnętrznej sieci neuronów rdzeniowych, podatnych na pobudzenie, zdolnych do inicjowania lokomocji i generowania wzorca ruchu.

### Abstract

Despite remarkable achievements of experimental research and medical technologies, restoration of connections and nerve sheaths, control of function of surviving fibers and neural networks in the spinal cord after injury are still one of the most difficult challenges of medicine. The article discusses milestones in the progress of treatment of spinal cord injuries, beneficial effects of exercise and electrostimulation, which use the unusual properties of the internal network of spinal neurons, prone to stimulation, capable of initiating locomotion and generating a movement pattern.

O powszechności uszkodzeń rdzenia kręgowego i istotności problemów zdrowotnych i społecznych, które są z nimi związane, świadczą statystyki. Źródła Światowej Organizacji Zdrowia podają, że każdego roku 250-500 tysięcy ludzi doznaje urazu rdzenia kręgowego [7]. Narodowe Centrum Badań Statystycz-

nych Uszkodzeń Rdzenia Kręgowego (NSCISC) USA wskazuje, że co godzinę, każdego dnia, co najmniej jedna osoba doznaje urazu rdzenia kręgowego. W samych Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej odnotowuje się ok. 17700 nowych przypadków urazów rdzenia kręgowego rocznie; 81% przypadków

to mężczyźni, a średni wiek osób doświadczających uszkodzenia rdzenia to zaledwie 43 lata! [6]. W Polsce przybiera ok. 700 przypadków uszkodzeń rdzenia kręgowego rocznie, a całkowita liczba osób z urazami rdzenia zawiera się w zakresie 15–17 tysięcy. Próby leczenia urazów i rekonstruowania rdzenia kręgowego, w których można było wykorzystywać gromadzoną wiedzę o anatomii, fizjologii i własnościach plastycznych połączeń w układzie nerwowym, a także o cząsteczkach sterujących i wspomagających wzrost włókien nerwowych oraz tych, hamujących degenerację neuronów, zaczęto podejmować dopiero w ostatnich czterdziestu latach. Mimo ogromnego postępu w badaniach eksperymentalnych i technologiach medycznych, odtworzenie połączeń i osłonek nerwowych oraz sterowanie funkcją ocalałych włókien i sieci nerwowych w rdzeniu kręgowym wciąż należą do jednych z najtrudniejszych wyzwań medycyny.

### Spojrzenie w odległą przeszłość

Gdy sięgamy do historii, okazuje się, że świadectwa dawnej sztuki medycznej nie wspominają o jakichkolwiek próbach leczenia uszkodzeń rdzenia kręgowego. Jurgen Thorwald w swojej książce „Dawna medycyna jej tajemnice i potęga” dokonuje przeglądu fascynujących praktyk lekarskich w starożytnym Egipcie, Judei, Babilonii, Chinach, Meksyku i Peru [14]. W swoich poszukiwaniach trafia na biuletyn New York Historical Society z 1922 roku, w którym ukazała się notatka „The Edwin Smith papyrus”, zapowiadająca publikację dużego papyrusu (w jego posiadanie wszedł w 1862 roku amerykański egiptolog Edwin Smith), będącego podręcznikiem chirurgii napisanym około 1550 r. p.n.e. Thorwald znajduje w przetłumaczonym przez Jamesa H. Breasteda w 1930 roku dokumencie wskazówki lekarskie dotyczące ran głowy i uszkodzeń mózgu. Píše: „nie wiem, do jakiego stopnia Egipcjanom znany był wpływ mózgu na czynności ciała. Prawdopodobnie ich lekarze wysnuwali jakieś wnioski np. z przykurczu rąk [tej] mumii króla Sakuri z około 1700 r. p.n.e., zmarłego na skutek obrażeń głowy”. Opisów paraliżu kończyn i pęcherza moczowego wskutek uszkodzeń rdzenia kręgowego dostarczył dopiero Hipokrates, działający w V wieku p.n.e. Thorwald przedstawia również dowody archeologiczne na dokonywanie udanych trepanacji czaszki, zarówno w Judei, wśród peruwiańskich ludów przedinkaskiej kultury Mochica, jak też europejskich ludów kultury neolitu. Śladów prób chirurgicznego leczenia uszkodzeń kręgow i rdzenia kręgowego nie znaleziono.

W 2007 roku William H. Donovan opublikował znakomity artykuł, w którym prześledził historię urazów rdzenia kręgowego od czasów starożytnych do współczesności [3]. Nie mogło w nim zabraknąć odwołań do wspomnianego wcześniej źródłowego papyrusu Smitha. Dowiadujemy się, że dokument ten zawiera opisy 48 przypadków pourazowych, w tym 6 obejmujących kręgosłup szyjny; dwa z tych sześciu to wyraźnie urazy rdzenia kręgowego. Autor miał oczywistą wiedzę na temat anatomii i doświadczenie w chirurgii; wyjaśnia swoim uczniom, w jaki sposób należy traktować każdy z przypadków. Szczególnie interesujące dla nas są jego instrukcje, aby te 2 przypadki uszkodzenia rdzenia nie były traktowane w ogóle – są to „dolegliwości, które nie mogą być leczone”. Jedynym z opisanych zabiegów jest trakcja kręgosłupa, która służyła (i służy do dziś) odciążeniu od siebie powierzchni stawowych kręgow i dekompresji rdzenia kręgowego.

Dla postępu nauki i odkryć dotyczących funkcji rdzenia nerwowego ogromne znaczenie miały badania twórcy fizjologii eksperymentalnej, Galena z Pergamonu (II w. n.e.), który dokonując wiwisekcji zwierząt i przecinając rdzeń kręgowy na jego różnych poziomach jako pierwszy ustalił zależność pomiędzy poziomem przecięcia a położeniem części ciała, w których operowane zwierzę utraciło czucie i zdolność ruchu; zawsze były one położone poniżej poziomu przecięcia [16]. Mimo, że Galen był wybitnym lekarzem i odważnym eksperymentatorem, w jego pracach brak wzmianki wskazującej na próby leczenia urazów rdzenia.

Jak píše Donovan, „przykłady tej nihilistycznej filozofii” można odnaleźć w zapisach historii osób publicznych w XIX i XX wieku. Opisy urazów rdzenia kręgowego admirała floty angielskiej Nelsona, Prezydenta USA Garfielda i amerykańskiego generała Pattona dostarczają interesującej perspektywy na ewolucję standardów postępowania z ofiarami urazów rdzenia kręgowego [3].

### Admirał Nelson i inni

Admirał Horatio Nelson, straciwszy oko i ramię w służbie Anglii, zginął w zwycięskiej dla Anglii bitwie pod Trafalgarem 20 października 1805 r. Dośięgnęła go na pokładzie jego okrętu Victory kula hiszpańskiego snajpera, przebijając klatkę piersiową i uszkadzając rdzeń kręgowy. Jak píše Donovan, Lord Nelson wyznał chirurgowi okrętowemu, panu Beatty, że utracił czucie poniżej klatki piersiowej i nie może poruszać nogami. Beatty zdiagnozował uszkodzenie rdzenia kręgowego i oświadczył „Mój

Panie, nieszczęśliwie dla naszego kraju, nic nie można dla ciebie zrobić”.

W 80 lat później zastrzelono, krótko po objęciu urzędu, Jamesa A. Garfielda, 20. prezydenta Stanów Zjednoczonych. Pocisk trafił w rdzeń kręgowy, powodując porażenie nóg, jelit i pęcherza moczowego. Garfield zmarł po 80. dniach. Pomimo, że w tym czasie można było zastosować zabiegi medyczne, zwiększające szansę na poprawę stanu zdrowia, lekarze prezydenta Garfielda uznali, że miał „dolegliwość, której nie można leczyć”.

W czasie I wojny światowej słynny amerykański neurochirurg, Harvey Cushing, pisząc z XIV Ogólnego Szpitala Polowego we Francji, donosił, że „warunki były takie, że 80% rannych z uszkodzeniami rdzenia zmarło w pierwszych tygodniach [i] ...przetrwały tylko te przypadki, w których uszkodzenie rdzenia było częściowe”. Cushing i inni krytykowali defetystyczne nastawienie, które w owym czasie przeważało w odniesieniu do leczenia urazów rdzenia kręgowego. Jeszcze po II wojnie światowej panowała powszechna opinia, że nie można leczyć uszkodzeń rdzenia. Generał George Patton, odnoszący sukcesy dowódca wojsk amerykańskich w kampaniach w Afryce Północnej i Europie, zaledwie kilka miesięcy po zakończeniu wojny uległ wypadkowi w katastrofie samochodowej. Doznał urazu (prawdopodobnie niepełnego) szyjnego odcinka rdzenia kręgowego. Patton wiedział, że nie ma lekarstwa na porażenie spowodowane uszkodzeniem rdzenia, odmówił więc udzielenia zgody na leczenie i zmarł na skutek powikłań sercowo-naczyniowych w czasie hospitalizacji [3].

### Pierwsze próby leczenia rdzenia kręgowego

Błędem byłoby twierdzić, że przed drugą połową XX wieku nie próbowano leczenia urazów rdzenia kręgowego; szukano jednak przede wszystkim możliwości leczenia operacyjnego. Do uszkodzenia rdzenia kręgowego może dojść m.in. wskutek rozwoju guzów tej okolicy: nerwiaków osłonkowych (łac. *neurinoma*), wywodzących się z komórek Schwanna lub oponiaków (łac. *meningioma*), pochodzących z opon otaczających rdzeń [4]. Guzy rdzenia kręgowego są czterokrotnie rzadsze niż guzy śródczaszkowe i może dlatego pierwszy znany opis skutków ucisku rdzenia kręgowego przez tkankę guza pochodzi dopiero z XIX wieku. Pierwszy dobrze udokumentowany przypadek zdiagnozowano w Anglii. Znany neurolog William Gowers opisał u 42-letniego oficera armii królewskiej częściowe porażenie pęcherza moczowego i spastyczne porażenie dolnych kończyn. Ich powodem był guz umiejscowiony w górnej części

rdzenia kręgowego. W 1887 roku Victor Horsley z National Hospital of Queen's Square w Londynie dokonał udanego usunięcia guza umiejscowionego w tkance rdzenia. Wymagało ono laminektomii, czyli wycięcia płytki kostnej z kręgu, który osłania rdzeń kręgowy. Ten pionierski zabieg doprowadził do pełnego powrotu do zdrowia pacjenta. Takie były początki terapii. Dziś uważa się, że chirurgiczne usunięcie łagodnych guzów nardzeniowych, które nie penetrują do wnętrza rdzenia, jest jednym z najbardziej wynagradzających zabiegów – zarówno dla pacjenta, jak też chirurga.

Przewlekły ucisk rdzenia kręgowego może wynikać z rozrastania się guza umiejscowionego w samym rdzeniu kręgowym, ale też rozrostu guzów zlokalizowanych w kości kanału kręgowego lub w strukturach otaczających rdzeń: oponach, korzeniach nerwowych i naczyniach krwionośnych. Przyczyną mogą być również stany zapalne, np. w chorobie Potta\* i choroby pasożytnicze, np. bardzo już rzadka w krajach Europy cysticerkoza, wywołana przez larwy tasiemca [4]. Szanse na uzyskanie korzystnych skutków usuwania guzów i innych zabiegów chirurgicznych kręgosłupa wzrosły dzięki odkryciom i osiągnięciom w dziedzinie mikrobiologii takich badaczy jak Pasteur, Semmelweis, Virchow i Lister, którzy wprowadzili zasady sterylizacji i higieny. Koch udowodnił, że to bakterie wywołują choroby, Halstead wprowadził do użycia chirurgiczne rękawiczki, Domagk dowiódł bakteriobójczego działania sulfonamidów, a Fleming odkrył penicylinę i zainaugurował erę antybiotyków. Dzięki temu odkryciu infekcje, rozwijające się w ostrej lub przewlekłej fazie po uszkodzeniu mogły zostać wyeliminowane. Od XVIII wieku rosła również wiedza na temat leków uśmierzających ból i pod koniec XIX wieku mógł zacząć się okres bezbolesnych operacji.

\*Choroba Potta – gruźlicze zapalenie kręgosłupa, najczęściej trzonów kręgowych; opisana po raz pierwszy przez Percivalla Potta

### Pierwsze i współcześnie stosowane modele badawcze

Różnorodne przypadki uszkodzeń kręgosłupa, przebiegające z uciskiem rdzenia, skłoniły badaczy do opracowania zwierzęcego modelu kompresji, który polega na opuszczaniu ciężarków, z dobranej wysokości, na grzbiet unieruchomionego zwierzęcia. Siła uderzenia powoduje ucisk a następnie rozchodzenie się (dekompresję) w tkance rdzenia, jego deformację i lokalne uszkodzenie. Bezpośredniemu uszkodzeniu komórek nerwowych może towarzyszyć

obrząk tkanki, spowodowany zniszczeniem naczyń żylnych, i ischemia, wskutek zapadnięcia się czy uszkodzenia tętnic. Po takich uszkodzeniach zaobserwowano, że początkowe porażenie kończyn może samoistnie ustąpić, a stopień złagodzenia upośledzenia i czas, w którym ono następuje, zależą od stopnia uszkodzenia rdzenia i zachowania dróg nerwowych, przebiegających przez miejsce urazu. Jeśli mówimy, że ośrodkowy układ nerwowy jest plastyczny, i że można przywrócić jego zaburzone funkcje, to skutki przewlekłej kompresji rdzenia są tego dobrym przykładem.

Model kompresji jest powszechnie stosowany w badaniach nad patofizjologią uszkodzeń, możliwością i przebiegiem poprawy funkcji (19,4%), jednak współcześnie najczęściej stosowanymi modelami są: kontuzja rdzenia kręgowego, imitująca urazy wypadkowe (41%) i przecięcie rdzenia (32,5%). Jeśli bada się mechanizmy molekularne i podłoże anatomiczne przywracania funkcji lokomotorycznych po uszkodzeniu rdzenia, ten ostatni model – preparat całkowitego przecięcia – zapewnia jednoznaczną ocenę autonomicznego potencjału sieci nerwowych odciętych od wpływu i kontroli ze strony ośrodków nadrdzeniowych. W tych warunkach można ocenić zdolność ocalałej sieci do generowania ruchów lokomotorycznych po stymulacji elektrycznej, czynnościowej lub po podaniu środków farmakologicznych. Większość badań eksperymentalnych prowadzi się na modelach szczurzych (71%; patologia urazów u szczurów i ludzi jest zbliżona) i mysich (17%). Również w większości doświadczeń, w których bada się zdolność do przywrócenia funkcji lokomotorycznych, wykorzystuje się szczury (65%), ale znaczącą grupę stanowią koty (23%), u których przeprowadzenie precyzyjnych badań czynności elektrycznej nerwów jest łatwiejsze, niż u mniejszych zwierząt.

### **Rehabilitacja ruchowa – badania podstawowe na modelach zwierzęcych dowodzą plastyczności pourazowej**

Plastyczność układów czuciowo-ruchowych u ssaków leży u podstaw zdolności do uczenia się całej gamy prostych i złożonych ruchów, a także umiejętności ponownego uczenia się czynności utraconych po urazach. Plastyczność neuronów, przejawiająca się zdolnością do odtwarzania ich wypustek i tworzenia nowych połączeń, a także przejmowaniem funkcji przez nienaruszone ośrodki w mózgu, pozwala na częściowe odzyskanie funkcji czuciowo-ruchowych upośledzonych w następstwie uszkodzenia rdzenia kręgowego lub udaru mózgu. Uszkodzenie samego rdzenia kręgowego pozbawia mózg zarówno wielu

informacji czuciowych z układu mięśniowego i ze środowiska (tzw. drogi wstępujące, aferentne), jak i przerywa drogi odprowadzające (eferentne) sygnały rdzeniowe z mózgu. Zmieniona aferentacja mózgu prowadzi do reorganizacji w jego obwodach i ma swój udział w zmienionej kontroli aktywności neuronów rdzenia kręgowego.

Na przebieg poprawy czynnościowej ma wpływ odcinek rdzenia kręgowego, w którym doszło do uszkodzenia. Jest tak dlatego, że sieć nerwowa, zlokalizowana w niektórych segmentach, ma kluczowe znaczenie dla ekspresji lokomocji. U szczura taką rolę w lokomocji odgrywają górne odcinki lędźwiowe. Uważa się, że wynika to ze znacznego udziału tych odcinków w generowaniu wzorca ruchu lub szczególnej pobudliwości neuronów tam zlokalizowanych, która czyni je bardziej podatnymi na pobudzenie i inicjowanie lokomocji. Obserwując koty z uszkodzeniami w różnych częściach odcinka lędźwiowego (a więc powtarzając i weryfikując w pewnej mierze doświadczenia Galena) Barbeau i Rossignol stwierdzili, że u kotów taki „ośrodek” znajduje się w środkowych odcinkach lędźwiowych rdzenia L3-L4, gdyż po przecięciu rdzenia poniżej poziomu L4 traciły one nieodwracalnie zdolność poprawy funkcji [10].

Jednak już Sherrington (1910) zaobserwował, że sieć neuronalna rdzenia kręgowego, poniżej miejsca uszkodzenia w segmentach piersiowych, zachowuje możliwość wytwarzania obustronnych ruchów lokomotorycznych tylnych kończyn. Liczne badania przeprowadzone od tego czasu w wielu ośrodkach badawczych pokazały, że lokomocja jest genetycznie zaprogramowanym procesem, kontrolowanym przez część sieci neuronów wewnętrznych (interneuronów) rdzenia kręgowego, pobudzającej w określony sposób motoneurony unerwiające mięśnie kończyn. Odkrycia te rozbudziły nadzieje na opracowanie skutecznych metod rehabilitacyjnych wykorzystujących tę cechę organizacji sieci neuronalnej rdzenia kręgowego. Do najczęściej wykorzystywanych należy trening lokomotoryczny na ruchomym bieżniku, który, przeprowadzony u kotów z całkowicie przeciętym rdzeniem kręgowym na poziomie dolnych segmentów piersiowych, spowodował po około 3 tygodniach codziennego treningu znaczącą poprawę lokomocji [10]. W innych badaniach dowiedziono, że trening lokomotoryczny zwierząt z uszkodzonym rdzeniem zapobiega atrofii motoneuronów i ubożeniu drzewka dendrytycznego [5] oraz prowadzi do pełniejszego zachowania ich unerwienia, pochodzącego z wewnątrzrdzeniowych neuronów cholinergicznymi, które kontrolują ich czynność [11]. Szereg badań dowiodło, że ćwiczenie ruchowe powoduje wzrost poziomu białek neurotro-

ficznych, w szczególności białka neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) w tkance rdzenia, co może korzystnie wpływać na dendrytogenезę i sprawność neuroprzekazywania w sieciach nerwowych rdzenia [12]. Podobne treningi wykorzystywane są również w klinice. W późnych latach osiemdziesiątych Wernig rozpoczął próby długotrwałego (do 20 tygodni) treningu na ruchomym bieżniku pacjentów z uszkodzeniami rdzenia kręgowego, które dowiodły ich znaczącej skuteczności. Spośród 33 pacjentów poruszających się na wózkach inwalidzkich, 25 odzyskało zdolność samodzielnego poruszania się. W grupie, która była poddawana tradycyjnej fizykoterapii, tylko jedna osoba mogła poruszać się bez pomocy rehabilitanta [15]. Dalsze próby potwierdziły dobroczynny efekt treningu ruchowego. Także metody zewnątrzoponowej elektrostymulacji rdzenia kręgowego, które przynoszą dobre rezultaty w połączeniu z rehabilitacją, bazują na wiedzy o organizacji sieci interneuralnej rdzenia kręgowego [2].

Uszkodzenie rdzenia kręgowego powoduje zaburzenie topograficznego odwzorowania układu ciała (somatotopii) w obrębie pól czuciowych i ruchowych kory mózgowej. Czy wiemy, jakimi drogami docierają sygnały, które dyktują reorganizację map korowych w następstwie rehabilitacji? Podczas gdy zmiany w tych włóknach nerwowych, które stanowią drogi z kory mózgowej do rdzenia, uważa się za istotne dla tej reorganizacji, nowe badania wskazują, że również poziome połączenia wewnątrzkorowe mogą mieć duży udział w odzyskiwaniu funkcji w następstwie rehabilitacji. Wykazano, że połączenia wewnętrzne kory mózgowej dyktują reorganizację map korowych w odpowiedzi na nabywanie sprawności motorycznej, ale też po uszkodzeniu nerwów obwodowych. Sieci korowe „biorą pod uwagę” zmiany w obwodach ruchowych i czuciowych na poziomie podkorowym lub rdzeniowym, wywołując przebudowę mapy w korze nowej.

Zmiany plastyczne, które leżą u podstaw regeneracji, zachodzą głównie w pierwszych tygodniach po udarze, ale wielu pacjentów pozostaje ze stałą niepełnosprawnością nawet po rehabilitacji. Wykorzystując modele zwierzęce pokazano, że usunięcie sygnałów hamujących plastyczność w rdzeniu kręgowym (poprzez iniekcje chondroitynazy ABC, bakteryjnego enzymu rozkładającego proteoglikany macierzy zewnątrzkomórkowej) wzmacnia reorganizację obwodów łączących mózg z rdzeniem kręgowym, nawet tygodnie po udarze [17]. Co więcej, ta plastyczność może być „okielznana” przez trening rehabilitacyjny tak, aby ukierunkować poprawę czucia i funkcji ruchowych. Tak więc terapia farmakologiczna, skierowana

na pobudzenie przebudowy i aktywności neuronów położonych w rdzeniu kręgowym, może wspomagać trening rehabilitacyjny i poprawiać regenerację nawet u osób żyjących z przewlekłą niepełnosprawnością z powodu udaru lub uszkodzeń samego rdzenia.

### **Strategie z użyciem substancji wspomagających wzrost i aktywność neuronów**

Rehabilitacja ruchowa stanowi więc nieodłączny element terapii po uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Pobudza ona przetrwała sieć neuronów do pracy, dostarczając do niej bodźce czuciowe o określonym wzorcu z narządów obwodowych i pobudzając mięśnie do skurczu. Wyniki prac z wielu ośrodków badawczych wskazują, że najskuteczniejsze leczenie powinno polegać na łączeniu rehabilitacji i podejść wspomagających stan i wzrost komórek nerwowych. W laboratoriach opracowano szereg strategii, które są ukierunkowane na przeciwdziałanie degeneracji i stymulowanie procesów naprawczych w różnym czasie po uszkodzeniu rdzenia kręgowego. Strategie te obejmują:

1. Zmniejszenie skutków uszkodzeń i ograniczanie postępującej śmierci neuronów w pobliżu miejsca uszkodzenia.

Można to osiągnąć wspomagając tkankę nerwową poprzez utrzymanie krążenia i dostępu tlenu oraz tworzenie środowiska sprzyjającego utrzymaniu homeostazy. Do metod tych należy farmakologiczna ochrona przed neurotoksynami i wolnymi rodnikami, np. przez podawanie metyloprednizolonu lub antagonistów receptorów glutaminianooergicznych (np. AMPA i NMDA), pośredniczących w przekazie sygnału pobudzającego; redukcję stanu zapalnego przez cząsteczki blokujące, np. działanie prozapalnych interleukin oraz zmniejszenie apoptozy, np. przez hamowanie enzymów proteolitycznych, kalpain, i obniżaniu nadmiaru tlenu azotu.

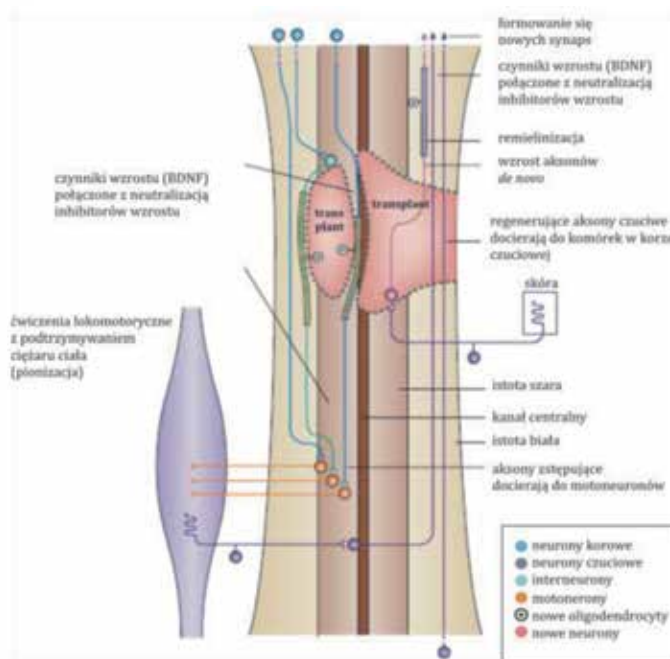
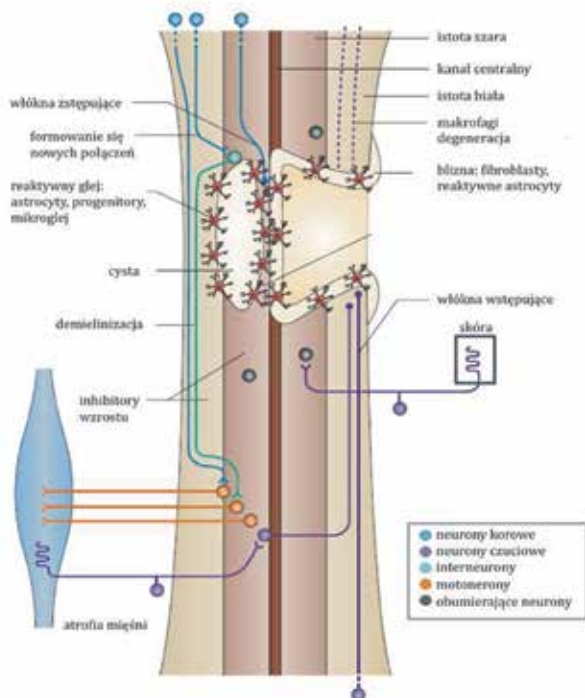
2. Wspomaganie regeneracji, wzrostu i funkcji neuronów i ich wypustek.

Służą temu wszczępy komórek Schwanna, pokrewnych im komórek glejowych pochodzących z opuszki węchowej, astrocytów i modyfikowanych fibroblastów. W celu modyfikowania macierzy zewnątrzkomórkowej podejmowane są próby z użyciem netryny, klejów neuronowych (np. politlenek etylenowy, TAPE, PEG, syntetyczne hydrożele). Tu stosuje się również implanty nerwów obwodowych, wprowadzane do rdzenia kręgowego po usunięciu blizny glejowej. Zwiększenie regeneracji aksonów

osiąga się przez przyranne wprowadzanie przeciwciał neutralizujących inhibitor wzrostu włókien nerwowych (NoGo), wytwarzany przez osłonki mielinowe neuronów, a także przez wzbogacanie tkanki rdzenia w czynniki neurotroficzne: czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), neurotrofinę 3 (NT-3) oraz kwasowy czynnik wzrostu fibroblastów (aFGF), które m.in. stymulują wzrost wypustek nerwowych, wzmacniają połączenia włókien przewodzących bodźce proprioceptywne (sygnalizujących

kowanie składu białek macierzy pozakomórkowej, tworzących sieci perineuronowe blokujące procesy plastyczności; zarówno dekorina, białko adhezji komórkowej L1CAM, jak i chondroitynazy okazały się obiecujące w dotychczasowych doświadczeniach i próbach klinicznych.

5. Zmniejszanie ekscytotoksyczności pourazowej i deficytów neuronalnych; w tym celu badane są zarówno blokery kanałów potasowych i kanału sodowego, jak i blokery receptora glutaminianowego.



Ryc.1. Po lewej – zmiany w rdzeniu kręgowym spowodowane jego uszkodzeniem. Po prawej – wzrost wypustek aksonalnych, odtwarzanie połączeń i formowanie się synaps po zastosowaniu kombinowanej terapii białkami neurotroficznymi, cząsteczkami blokującymi inhibitory wzrostu i komórkami transplutowanymi do miejsca uszkodzenia. Wg. Nature Rev. Neurosci. 7 (2006), zmodyfikowała E. Ziemińska.

położenie ciała) z mięśni i wzmacniają neuroprzebieżność.

3. Wymiana utraconych komórek nerwowych z użyciem implantów tkanki płodowej i komórek macierzystych; pewne nadzieje wiąże się z użyciem komórek prekursorowych oligodendrocytów (ang. OPC) i gleju osłonkowego z opuszek węchowych (ang. OEC), jako źródła czynników pro-regeneracyjnych i komórek mielinizujących. Wykazano również, że w wyniku wszczepu komórek macierzystych człowieka do przeciętego rdzenia kręgowego szczura mogą one różnicować do neuronów, które integrują z siecią nerwową i tworzą funkcjonalne połączenia. [9]
4. Hamowanie powstawania blizny, rozplemu i hipertrofii komórek glejowych oraz modyfi-

Każda z tych strategii wnosi do struktury rdzenia kręgowego czynniki modulujące aktywność komórki nerwowej, zwiększające jej zdolność do przetwarzania sygnałów i odpowiedzi na dostarczone bodźce i wreszcie do wzmocnienia sygnału wychodzącego za pośrednictwem motoneuronów do mięśni, doprowadzając do ich skurczu. Żadna z nich jednak nie kontroluje rytmiczności i naprzemienności ruchów kończyn, które warunkują prawidłowe wykonanie czynności ruchowej, zwłaszcza lokomocji. Wykazano, że taką kontrolę można uzyskać za pomocą elektrycznej stymulacji zewnątrzoponowej grzbietowej powierzchni rdzenia kręgowego i że odpowiada za nią swoista sieć neuronów rdzenia [2]. Taka stymulacja rdzenia kręgowego, prowadzona u pacjentów, u których w wyniku urazu odcięte zostały drogi zstępujące do rdzenia, a także wstępujące drogi rdzeniowe

do mózgu, indukowała ruchy naprzemienne kończyn, którym towarzyszyła odpowiednia aktywność elektromiograficzna w mięśniach kończyn dolnych. Wyzwalanie ruchów lokomotorycznych zachodzi przy określonych parametrach stymulacji. Wykazano również, że u ludzi, podobnie jak u innych ssaków, rdzeń kręgowy zawiera sieć neuronów wewnętrznych (tzw. interneuronów), która działa jako generator ruchu i wytwarza skoordynowane wzorce aktywności ruchowej.

### Christopher Reeve – co można osiągnąć w leczeniu pacjenta z tetraplegią

W wieku 43 lat amerykański aktor Christopher Reeve doznał przerwania odcinka szyjnego rdzenia kręgowego wskutek upadku z konia. Taki uraz powoduje całkowite porażenie wszystkich kończyn i głębokie upośledzenie funkcji kontrolowanych przez ośrodki położone w rdzeniu przedłużonym, co uzależnia pacjenta od sztucznego oddychania. Przypadek Reeve'a pokazał światu, że jeśli prowadzi się bardzo intensywny i wszechstronny program leczenia, można, choć w bardzo ograniczonym stopniu, doprowadzić do odzyskania niektórych funkcji. Reeve, u którego wskutek urazu nastąpiła całkowita utrata czucia i czynności ruchowych, po kilku latach odzyskał czucie i zdolność ruchu palcami dłoni i stóp, a po kilku dalszych miesiącach był w stanie nieznacznie unosić kończyny.

W literaturze naukowej dotyczącej uszkodzeń rdzenia kręgowego przeważa opinia, że większość osiągniętej poprawy zdrowia może nastąpić w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po urazie i że zwykle dalsza poprawa nie zachodzi. Przypadek Reeve'a pokazał, że taka powolna poprawa funkcji może następować i postępować nawet po pięciu latach od urazu. Reeve rozpoczął intensywny program ćwiczeń w tym samym roku, w którym doznał urazu. Na program składała się stymulacja elektryczna mięśni, funkcjonalna stymulacja elektryczna towarzysząca biernej jeździe na rowerze i akwaderapia. Zastosowano również zabieg doprzeponowego wszczepienia rozrusznika w celu rytmicznego stymulowania przepony (*ang. diaphragm pacing; electrophrenic respiration*). Stymulowanie przepony przez drażnienie nerwu przeponowego, zaproponowane już przez Christopha Wilhelma Hufelanda w 1783 roku jako sposób na postępowanie z asfiksją, a później przez Duchenne de Boulogne w 1855 roku, zostało opracowane eksperymentalnie przez Sarnoffa 1948 r. w doświadczeniach na psach. W latach siedemdziesiątych XX wieku Glenn i współpracownicy opra-

cowali prototyp rozrusznika, a jego udoskonalony wariant otrzymał Reeve. Pozwolił on pacjentowi swobodnie oddychać. Po czterech latach włączono do ćwiczeń dwuletni program ćwiczenia chodu na bieżni, by sprowokować układ ruchowy do kroczenia funkcjonalnego. Nie ujawniono wszystkich elementów terapii, której poddawano Reeve'a, ale z pewnością dominującym jej elementem była terapia ruchowa i elektryczna stymulacja mięśni. Nie wiadomo, czy poddał się terapii wykorzystującej potencjał komórek macierzystych, za których użyciem orędownął u senatorów i prezydentów USA do końca życia (umarł w 2004 r. w śpiączce spowodowanej sepsą).

W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach dowiedziono, że przeszczep komórek macierzystych do rdzenia może pobudzać m.in. procesy remielinizacji włókien nerwowych i prowadzić do poprawy funkcji ruchowych [8, 9]. Centrum badawcze przy Fundacji Reeve'a i jego żony Dany Reeve, Reeve-Irvine Research Center, prowadzi i monitoruje te badania. Ich wyniki były podstawą podjęcia prób klinicznych nad bezpieczeństwem i skutecznością przeszczepów prekursorowych komórek oligodendrocytarnych (*ang. OPC*), które wykonano u kilku kohort pacjentów z ciężkimi uszkodzeniami odcinka szyjnego i całkowitą utratą czucia i funkcji ruchowych. Wyniki tych prób będą ogłoszone w pierwszej połowie 2019 roku.

### Przypadek Darka Fidyka

Próbę autologicznego przeszczepienia komórek przeprowadzono również w Polsce, u pacjenta, u którego w wyniku ciosów zadanych nożem doszło do niemal całkowitego przecięcia rdzenia kręgowego [13]. Oprócz komórek pacjentowi wszczepiono fragment nerwu obwodowego, pobranego z kończyny dolnej, w celu utworzenia mostka, który miał ułatwić regenerację włókien pochodzących z ośrodków nadrdzeniowych. Komórki pobrano z opuszki węchowej pacjenta. Są to glejowe komórki „pomocnicze” neuronów, które mają pewne cechy wspólne z komórkami Schwanna, ale także posiadają inne, unikalne własności, stymulowania regeneracji i naprawy połączeń nerwowych. U pacjenta, który po przeszczepie poddany został intensywniej, wielomiesięcznej rehabilitacji, nastąpiła znacząca poprawa funkcji: potrafi on utrzymać ciężar ciała i równowagę w pozycji siedzącej i kroczyć ze wspomaganiami zewnętrznego szkieletu. Procedura i interpretacja uzyskanego skutku operacji wzbudziły szeroką dyskusję w środowisku uczonych, którzy poddali w wątpliwość dowody na odtworzenie przeciętej drogi korowo-rdzeniowej,

regenerację włókien i ich przerost przez miejsce przecięcia, jednak uzyskany efekt postępowania uznano za ogromny postęp w dziedzinie naprawy rdzenia kręgowego.

Większość doświadczalnych terapii podejmowanych po uszkodzeniach rdzenia kręgowego polega na pobudzaniu całej sieci komórek nerwowych ocalałych w rdzeniu kręgowym [11, 12]. Taki schemat pobudzania sieci neuronów prowadzi do umiarkowanej poprawy funkcjonalnej, która jednak nie przywraca stanu równowagi czynnościowej pomiędzy różnymi grupami mięśni. Jest coraz więcej danych, które wskazują, że odmienne funkcjonalnie grupy neuronów ruchowych, zawiadujących skurczem mięśni kończyn tylnych, cechuje zróżnicowane zapotrzebowanie na stymulację [11]. Stymulacja nie tylko pobudza krążenie, ale służy pobudzeniu zmian kompensujących osłabione unerwienie i zapewnia zaopatrzenie tkanki rdzenia i mięśni w dobroczynne czynniki neurotroficzne. Te obserwacje stały się podstawą projektów, w których proponuje się skierowanie terapii wybiórczo do tej populacji neuronów ruchowych rdzenia, w której występują największe deficyty unerwienia. Jednym z podejść jest wzbogacanie wybranych populacji motoneuronów mięśni tylnych kończyn w receptory, których pobudzenie ma zwiększać ich aktywność. Dzięki temu, że takie postępowanie jest niskoinwazyjne i nie powoduje dalszych uszkodzeń rdzenia, ma szanse zastosowania w badaniach klinicznych. Powinno to spowodować pożądane zmiany plastyczne i prowadzić do przywrócenia równowagi w unerwieniu neuronów ruchowych mięśni pełniących przeciwstawne funkcje.

### **Spojrzenie w przyszłość: najnowsze terapie - Brain-Machine Interface**

Przywrócenie funkcji ruchowych jest jednym z najwyższych priorytetów u osób dotkniętych uszkodzeniem rdzenia kręgowego (SCI). Opracowanie urządzeń umożliwiających komunikowanie się mózgu z komputerem-maszyną (Brain-Machine Interface – BMI; Brain-Computer Interface – BCI) do neuroprotezowania zapewnia nowatorskie po-

dejście do leczenia pacjentów z zaburzeniami czuciowo-ruchowymi. Choć za początek tej technologii można uznać wynalezienie elektroencefalografu w latach 20. XX wieku przez Hansa Bergera, dopiero w latach 60. opracowano sposób na wykorzystanie aktywności elektrycznej mózgu do badań zachowania zwierząt. Doświadczenia przeprowadzone na małpach dowiodły, że można je nauczyć kontrolowania odkształcania wskaźnika za pomocą sygnałów pochodzących z pojedynczych neuronów mózgu, co nasunęło w latach 70. Jacques'owi Vidalowi myśl, że aktywność EEG można również wykorzystać w komunikacji pomiędzy mózgiem człowieka a komputerem. BMI „uczy się” odczytywania intencji pacjenta z sygnałów rejestrowanych z jego kory mózgowej, a te z kolei, po wzmocnieniu i przetworzeniu, umożliwiają sterowanie urządzeniami zewnętrznymi, takimi jak kursor komputerowy lub ramię robota. Najnowsze systemy BMI mogą wykorzystywać sygnały do bezpośredniego aktywowania porażonych mięśni lub do modulowania aktywności rdzenia kręgowego w sposób, który przywraca czynność uspijonych układów nerwowo-mięśniowych położonych poniżej poziomu urazu. Postęp w rozwoju interfejsów mózg-maszyna-rdzeń kręgowy (BMSCI) umożliwia ich użycie do neurorehabilitacji po uszkodzeniach rdzenia kręgowego [1]. Zastosowanie BMSCI wykracza poza ulepszoną kontrolę ruchu, gdyż polega na łączeniu powtarzalnego treningu fizycznego z neuromodulacją, ukierunkowaną na cel jakim jest pobudzenie konkretnej grupy neuronów rdzenia kręgowego. W ten sposób ułatwianie plastyczności zależnej od aktywności zwiększa skuteczność neurorehabilitacji. Mocne dowody sugerują, że właściwie dobrany czas neuromodulacji zależnej od woli pacjenta ułatwia długotrwałe wzmocnienie w obwodach neuronalnych, które mogą promować trwałe odzyskiwanie funkcji u pacjentów z SCI. Trudność w optymalizowaniu tych zaawansowanych technik polega na tym, że skuteczność wszczepialnych neuroprotez zależy od uwzględnienia faktu, że w interfejsie między sygnałami intencjonalnymi i rzeczywistym „wyzwalaczem”, inicjującym czynność ruchową, będą zachodzić ciągłe zmiany.

---

### **Bibliografia**

1. Alam M., Rodriguez W., Pham N.B., Thakor N.V. (2016). Brain-machine interface facilitated neurorehabilitation via spinal stimulation after spinal cord injury: recent progress and future perspectives. *Brain Res.* 1646: 25-33.
-



2. Darrow D., Balser D.Y., Netoff T., Krassioukov A.V., Phillips A.A., Parr A.M., Samadani U. (2019). Epidural spinal cord stimulation facilitates immediate restoration of dormant motor and autonomic supraspinal pathways after chronic neurologically complete spinal cord injury. *J. Neurotrauma* January 22; doi: 10.1089/neu.2018.6006.
3. Donovan W.H. (2007). Donald Munro Lecture. Spinal cord injury-past, present, and future. *J. Spinal Cord Med.* 30:85-100.
4. Escobedo F. (1985). Recovery after surgery in tumor and parasitic spinal cord compression. W: *Central Nervous System Plasticity and Repair* (wyd. Bignami A., Bloom F.E., Bolis C.L, Adeloye A.), Raven Press, New York. pp. 145-151.
5. Gazula V.R., Roberts M., Luzzio C., Jawad A.F., Kalb R.G. (2004) Effects of limb exercise after spinal cord injury on motor neuron dendrite structure. *J. Comp. Neurol.* 16: 130-145.
6. <https://www.nscisc.uab.edu/Public/Facts%20and%20Figures%20-%202018.pdf>
7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/spinal-cord-injury>
8. Keirstead H.S., Nistor G., Bernal G., Totoiu M., Cloutier F., Sharp K., Steward O. (2005). Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J. Neurosci.* 25: 4694-705.
9. Lu P., Wang Y., Graham L., McHale K., Gao M., Wu D., Brock J., Blesch A., Rosenzweig E.S., Havton L.A., Zheng B., Connet J.M., Marsala M., Tuszynski M.H. (2012) Long-distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury. *Cell* 150: 1264-1273.
10. Rossignol S. (2006). Plasticity of connections underlying locomotor recovery after central and/or peripheral lesions in the adult mammals. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 361: 1647–1671.
11. Skup M., Gajewska-Wozniak O., Grygielewicz P., Mankovskaya T., Czarkowska-Bauch J. (2012). Different effects of spinalization and locomotor training of spinal animals on cholinergic innervation of the soleus and tibialis anterior motoneurons. *Eur. J. Neurosci.* 36: 2679-88.
12. Skup M., Ziemińska E., Gajewska-Wozniak O., Platek R., Maciejewska A., Czarkowska-Bauch J. (2014). The impact of training and neurotrophins on functional recovery after complete spinal cord transection: cellular and molecular mechanisms contributing to motor improvement. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 74: 121-41. Review.
13. Tabakow P., Raisman G., Fortuna W., Czyż M., Huber J., Li D., Szewczyk P., Okurowski S., Miedziobrodzki R., Czapiga B., Salomon B., Halon A., Li Y., Lipiec J., Kulczyk A., Jarmundowicz W. (2014). Functional regeneration of supraspinal connections in a patient with transected spinal cord following transplantation of bulbar olfactory ensheathing cells with peripheral nerve bridging. *Cell Transplant.* 23: 1631-55.
14. Thorwald J. (2017). *Dawna medycyna, jej tajemnice i potęga.* Wydawnictwo Literackie. Warszawa
15. Wernig A., Müller S., Nanassy A., Cagol E. (1995). Laufband therapy based on 'rules of spinal locomotion' is effective in spinal cord injured persons. *Eur. J. Neurosci.* 7: 823-829.
16. Wickens A.P. (2015). *A history of the brain. From Stone Age surgery to modern neuroscience.* Psychology Press, London and New York.
17. Wiersma A.M., Fouad K., Winship I.R. (2017). Enhancing Spinal Plasticity Amplifies the Benefits of Rehabilitative Training and Improves Recovery from Stroke. *J. Neurosci.* 37:10983-10997.