

A Brief Review of New Advances in the Treatment of Spinal Cord Injuries

Niloofar Jafari¹, Mohammad Bagher Heydari^{2*}

¹ School of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Electrical Engineering Faculty, Iran University of Science and Technology (IUST), Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Spinal Cord Injuries (SCIs) are the main factor in the sensory disorders, which are caused by spinal cord strikes such as car accidents. Previously it was thought that SCIs could not be treated. However, new advances in neurology showed possible treatment to relieve pain in these patients. This article presents a brief review about physiology of spinal cord, kinds of injuries and novel strategies for SCIs treatment.

Methods and Materials: This review performed by searching spinal cord injuries, primary injury, secondary injury, cell therapy, molecular therapy, and tissue engineering keywords in various internet data bases such as SID, Google Scholar, and Magiran.

Results: The results showed three general therapeutic approaches for the treatment of SCIs, which are cell therapy, molecular therapy, and tissue engineering. Each approach has several sub-categories. In cell therapy, such as neural stem cells (NSCs), mesenchyme stem cells (MSCs), embryonic stem cells (ESs), olfactory unsheathing cells (OECs), Schwann cells (SCs), activated macrophages, and induced pluripotent stem cells (IPs) have been utilized to study their effects in SCI repair. In recent years, the molecular therapy has been improved in this area and scientists mainly focus on protecting cord injury, overcoming the inhibition, and stimulating axonal growth, which these approaches have been studied in this overview.

Discussion and Conclusion: In this review study, the anatomy of spinal cord is introduced and studied briefly. Then, two kinds of injuries in spinal cord damage and also the animal models in SCI research are considered in this review. Finally, three kinds of therapeutic approaches are studied in detail.

Keywords: Spinal cord injuries, Primary injury, Secondary injury, Cell therapy, Molecular therapy, Tissue engineering

*(Corresponding Author) Mohammad Bagher Heydari, Electrical Engineering Faculty, Iran University of Science and Technology (IUST), Tehran, Iran. Email: mo_heydari@elec.iust.ac.ir

مروری کوتاه بر پیشرفت‌های جدید در درمان آسیب‌های نخاعی

نیلوفر جعفری^۱، محمدباقر حیدری^{۲*}^۱ دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز، تبریز، ایران^۲ دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: آسیب نخاعی، از عوامل مهم در اختلالات حسی و حرکتی است که بیشتر بر اثر ضربه‌های وارد بر ستون مهره‌ای بوجود می‌آید. امروزه، تصادفات رانندگی مهم‌ترین عامل در پارگی طناب نخاعی و معلولیت افراد است. در گذشته تصور می‌شد که فرد دچار ضایعه نخاعی به هیچ وجه، نمی‌تواند در معرض درمان قرار گیرد. امروزه، پیشرفت‌های مداوم در زمینه عصب‌شناسی، نویدبخش تغییر این رویه از روش‌های تسکین‌دهنده به مداخلات درمانی گسترده است. در این مقاله، سعی شده است که بعد از معرفی مختصر فیزیولوژی طناب نخاعی و روش‌های آسیب آن، به انواع روش‌های جدید در درمان ضایعات نخاعی در انسان و حیوانات، پرداخته شود.

مواد و روش‌ها: در این مقاله، پس از جست و جو در بانک‌های اطلاعاتی معتبر، سعی شده است که به طور منظم و کلاسیک، به مرور انواع روش‌های درمانی افراد دچار ضایعه نخاعی پرداخته شود.

نتایج: در این مقاله، سه روش کلی برای درمان و بهبود وضعیت بیماران نخاعی، مورد مطالعه قرار می‌گیرند که عبارتند از: ۱- سلول درمانی، ۲- درمان مولکولی و ۳- مهندسی بافت. هر یک از این روش‌ها، خود به چند قسمت مجزا تقسیم می‌شوند. در سلول درمانی، سلول‌هایی مانند سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی بویایی، سلول‌های شوان، ماکروفاژهای فعال و سلول‌های بنیادی چندقوه‌زا مورد توجه قرار گرفته‌اند. در درمان مولکولی نیز روش‌های متفاوتی مانند حفاظت از طناب نخاعی، غلبه بر سرکوب و تحریک رشد آکسون، وجود دارد که در این مقاله مروری، بررسی می‌شوند.

بحث و نتیجه‌گیری: در این مقاله مروری، روش‌های نوین در درمان ضایعات نخاعی و چالش‌های پیش روی این روش‌ها، به تفصیل مورد بحث قرار گرفتند.

کلمات کلیدی: نخاع، آسیب اولیه، آسیب ثانویه، سلول درمانی، درمان مولکولی، مهندسی بافت

مقدمه

و معلولیت افراد است. در گذشته تصور می‌شد که فرد دچار ضایعه نخاعی به هیچ وجه، نمی‌تواند در معرض درمان قرار گیرد. برای نمونه، در یک کتاب پزشکی مصری متعلق به ۱۷۰۰ سال قبل از میلاد، آسیب نخاعی به عنوان «بیماری غیرقابل درمان» توصیف شده است (۱).

آسیب نخاعی، از عوامل مهم در اختلالات حسی و حرکتی است که بیشتر بر اثر ضربه‌های وارد بر ستون مهره‌ای (یا گاهی بر اثر اثرات غیرضربه‌ای مانند فتق دیسک بین مهره‌ای) بوجود می‌آید. امروزه، تصادفات رانندگی مهم‌ترین عامل در پارگی طناب نخاعی

* (نویسنده مسئول) محمدباقر حیدری، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران.
آدرس الکترونیکی: mo_heydari@elec.iust.ac.ir

نتایج

مطالعه مختصر آناتومی طناب نخاعی

طناب نخاعی، بین مغز و اعصاب محیطی درون نخاع، ارتباط برقرار می‌کند. علاوه بر این طناب نخاعی عامل واکنش‌های نخاعی (عکس‌العمل‌های غیرارادی) است. اعصاب نخاعی از زیر مغز (بصل‌النخاع) و در امتداد سوراخ پس سری در جمجمه تا نخستین مهره‌های کمری گسترش یافته است. از آنجایی که ستون فقرات زودتر از طناب نخاعی رشد می‌کنند، سلول‌های عصبی از زیر گردن تا ستون مهره‌ها موازی و به سمت پایین پخش شده‌اند. طناب نخاعی توسط ستون مهره‌ها که ترکیبی از مهره‌های جدا از هم هستند، محافظت می‌شود.

مغز نیز توسط سه لایه از بافت‌های به هم پیوسته شامگان (منینژ) محافظت می‌گردد. این لایه‌ها از خارج به داخل با نام سخت‌شامه (دوراماتر)، عنکبوتیه (آراکنوئید) و نرم‌شامه (پیاماتر) شناخته می‌شوند. در نهایت فضای زیرعنکبوتیه (ساب آراکنوئید) (بین عنکبوتیه و نرم شامه) از مایع مغزی نخاعی و فضای اپیدورال (بین سخت شامه و پریوستوم) از بافت‌های فیبری سست و بافت همبند چربی پر شده است تا به محافظت بهتر از کانال نخاعی کمک کند (۴).

ماده خاکستری طناب نخاعی در مرکز قرار گرفته و ماده سفید آن را احاطه کرده است. ماده خاکستری از اینترنورون‌ها، بدنه سلولی و دندریت‌های سلول‌های عصبی، فیبرهای عصبی آوران و سلول‌های گلایال ساخته شده است. ماده سفید ترکیبی از آکسون‌های میلین‌دار است (به جز در محل اتصال شاخ خلفی نخاع). این گروه از آکسون‌ها که فیبرهای رابط نیز نامیده می‌شوند، به صورت طولی در نخاع پخش شده‌اند و اطلاعات را از مغز به سطح بدن می‌فرستند در مقابل، سایر آکسون‌ها اطلاعات را از بدن به مغز می‌فرستند.

فیبرهای رابط نقش حیاتی در ارتباط بین طناب نخاعی و مغز ایفا می‌کنند. گروهی از الیاف عصبی آوران (حسی) از راه ریشه‌های پشتی عصب نخاعی وارد نخاع می‌شوند. برآمدگی‌های کوچک ریشه‌ی پشتی یا گانگلیون ریشه‌ی پشتی شامل بدنه سلول‌های اعصاب آوران است. آکسون‌های سلول‌های اعصاب وایران (حرکتی) از طریق ریشه‌های شکمی از طناب نخاعی خارج می‌شوند. نزدیک نخاع، ریشه‌های پشتی و ریشه‌های شکمی با هم ترکیب می‌شوند تا عصب

در عصر حاضر، درمان ضایعه نخاعی عمدتاً تسکین دهنده درد و آموزش بیمار برای مقابله با ناتوانی‌هایش است تا از آسیب بیشتر به بیمار جلوگیری کند؛ به طوری که تسکین اسپاسم‌ها، حفظ استقلال فردی و مقابله با دردهای ناگهانی، توانایی رویایی با از دست دادن حس‌ها، کنترل ادرار و مدفوع نمونه‌هایی از اقدامات صورت گرفته برای افراد دچار ضایعه نخاعی است. خوش بختانه پیشرفت‌های مداوم در زمینه عصب‌شناسی، نویدبخش تغییر این رویه از روش‌های تسکین‌دهنده به مداخلات درمانی گسترده است. در کشور مانیز، بر اساس بانک اطلاعات بنیاد شهید و امور ایثارگران، تعداد ۱۹۸۰ نفر جانباز نخاعی وجود دارد (۲) و هرچه تعداد معلولیت (جانبازی) بیشتر باشد، آسیب روانی در جانبازان بیشتر است (۳). ضایعه قطع نخاع نه تنها منجر به از دست دادن توانایی‌های حسی و حرکتی می‌شود بلکه باعث بروز عوارضی از قبیل عفونت‌های مکرر در مثانه و کلیه‌ها، مشکلات روده، اختلالات قلبی و تنفسی می‌گردد. تمام این مشکلات تأثیرات عمده‌ای در سلامتی، روحیه و زندگی اجتماعی بیمار دچار ضایعه نخاعی دارد. بنابراین ایجاد یک روش درمانی برای بهتر کردن زندگی افراد با ضایعه نخاعی بیش از پیش ضرورت می‌یابد.

در این مقاله مروری، ابتدا به طور خلاصه، آناتومی طناب نخاعی، معرفی شده و سپس انواع صدمات منجر به قطع نخاع، مرور می‌شوند. سپس، روش‌های نوین در درمان ضایعات نخاعی و چالش‌های پیش روی این روش‌ها، به تفصیل مورد بحث قرار می‌گیرد. در قسمت بعدی مقاله، به جدیدترین روش‌های درمانی اعمال شده بر حیوانات دچار قطع نخاع نظیر میمون، پرداخته می‌شود. در آخر، مقاله نتیجه‌گیری شده و اتمام می‌یابد.

مواد و روش‌ها

در این مقاله، پس از جست و جو در بانک‌های اطلاعاتی معتبر پزشکی، سعی شده است که به طور منظم و کلاسیک، به مرور انواع روش‌های درمانی افراد دچار ضایعه نخاعی پرداخته شود. به همین منظور، ابتدا فیزیولوژی طناب نخاعی، به طور خلاصه معرفی شده و سپس نحوه ایجاد صدمه‌های طناب نخاعی و روش‌های درمان آن در انسان و برخی حیوانات، به صورت تاریخی و موضوعی مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد.

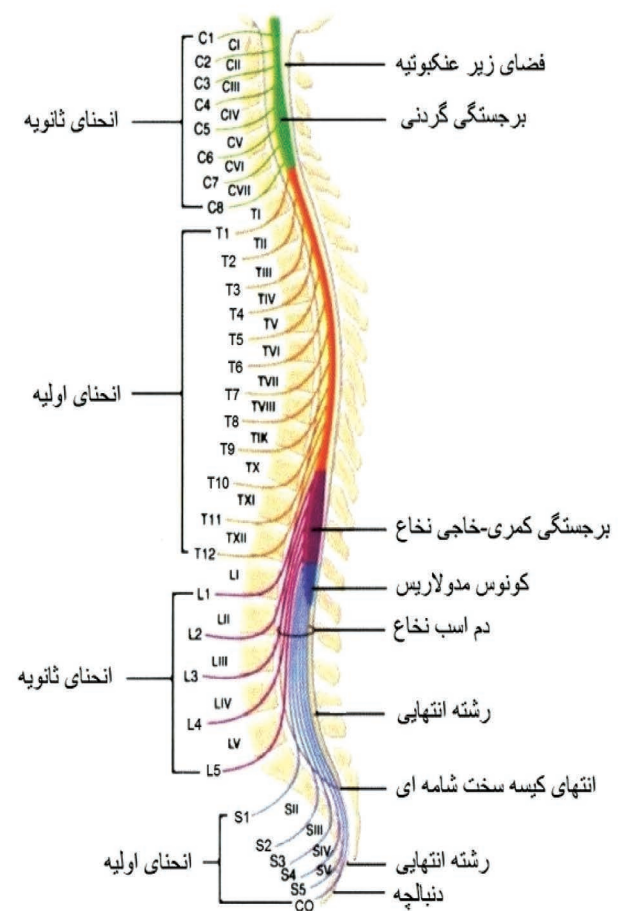
خواهیم پرداخت.

آسیب‌های نخاعی، به دو دسته آسیب اولیه و آسیب ثانویه تقسیم می‌شوند که آسیب‌های ثانویه، داراع‌انواعی مختلفی می‌باشند (مطابق شکل ۲). آسیب‌های اعصاب طناب نخاعی (آسیب اولیه) هنگامی شروع می‌شود که طناب نخاعی توسط نیرویی آسیب ببیند، فشرده شود (که معمولاً تراست) یا به وسیله تومورها تحت فشار قرار گیرد (۵). «بانج» (Bunge) و همکارانش، برپایه تصاویر و داده‌های بافت شناسی طناب نخاعی آسیب دیده انسان، جراحات‌های ضایعه نخاعی را تحت عنوان «کوفتگی با تشکیل حفره» طبقه‌بندی کرده‌اند (۶-۷). از طرفی، آسیب‌های ثانویه آسیب‌های مکانیکی هستند که منجر به سلسله آسیب‌های زیستی می‌شوند، این آسیب‌ها از چند دقیقه تا چند هفته طول می‌کشند و صدمه بیشتری به دستگاه عصبی وارد می‌کند. شروع مرحله مزمن می‌تواند روزها تا سال‌ها بعد از حادثه اتفاق بیفتد و منجر به اختلالات عصبی و حرکتی نواحی مغزی شود (۸-۹). از آنجایی که فرآیندهای بیوشیمیایی و سلولی (که زمینه ساز بروز آسیب‌های ثانویه می‌باشند)، اطلاعات سودمندی را برای درمان‌های امیدوارکننده ارائه می‌دهند، بسیار مهم تلقی می‌شوند. در سال ۱۹۱۱، برای اولین بار با پیشرفت‌های علم نورولوژی مایع نخاعی ملتهب در سگ‌های مجروح از بین رفت و مشخص شد که آسیب‌های ثانویه بعد از آسیب نخاعی اتفاق می‌افتد (۱۰). بعدها، بر طبق نظریه دکتر «آلن» (Allen)، کشف شد که خونریزی در مایع نخاعی یک عامل خطرناک بوده و ممکن است موجب آسیب بیشتر به نخاع شود (۱۱). پس از این نظریه، مکانیزم‌های بیوشیمیایی متعددی بیان شد که چگونگی گسترش آسیب، پس از

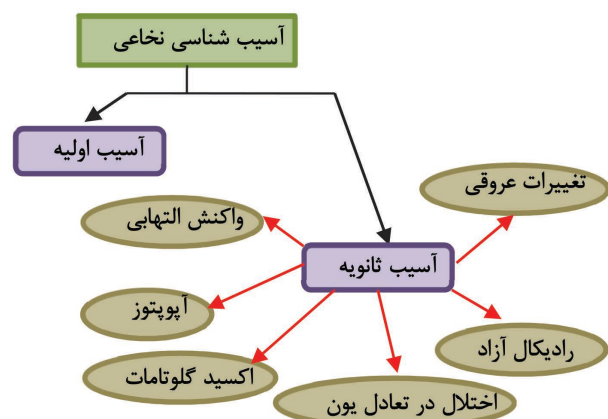
نخاعی را ایجاد کنند. اعصاب نخاعی، مطابق شکل (۱)، از پنج گروه از مهره‌ها خارج می‌شود: ۱- اعصاب گردنی، ۲- سینه‌ای، ۳- کمری، ۴- خاجی و ۵- دنبالچه‌ای. طناب نخاعی انسان ۳۱ جفت عصب نخاعی دارد. ۸ زوج گردنی که عضلات و غدد لنفاوی را کنترل می‌کنند و حس‌ها را از گردن، شانه‌ها، بازوها و سر دریافت می‌کنند، ۱۲ زوج سینه‌ای که به سینه و دیواره شکمی اختصاص یافته‌اند، ۵ زوج کمری که مربوط به لگن و ران‌ها هستند، ۵ زوج خاجی که مختص اندام‌های تناسلی و دستگاه هاضمه تحتانی می‌باشند و ۱ زوج دنبالچه‌ای که در نهایت با پوست پوشانیده شده است (۴).

آسیب شناسی صدمات طناب نخاعی

در بخش قبل، به طور خلاصه، دستگاه ستون فقرات انسان که شامل ۳۱ جفت عصب نخاعی بود، مطالعه و معرفی شد. در این بخش، به انواع آسیب‌های احتمالی وارد شده بر ستون فقرات



شکل ۱- دستگاه ستون فقرات انسان که شامل ۳۱ جفت عصب نخاعی است.



شکل ۲- آسیب شناسی صدمات نخاعی

موجب آسیب‌های شدیدی پس از آسیب اولیه به سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۲۶-۲۷). هنوز به طور دقیق نقش آپوپتوز پس از ضایعه نخاعی به خوبی شناخته نشده است اما بین میکروگلی و مرگ سلول‌های تولیدکننده میلین رابطه نزدیکی وجود دارد (۲۸).
۶- واکنش التهابی: میکروگلی‌ها در پاسخ به التهابات ناشی از تروما فعال می‌شوند، از طرفی فعالیت گلبول‌های سفید باعث انتشار سیتوکین و اکسیژن واکنش پذیر بیشتری می‌شود (۲۹). همین فرآیند باعث آزاد شدن بیشتر گلبول‌های سفید و آسیب دوباره به بافت‌ها می‌شود (۳۰-۳۲). اما از طرفی، برخی مطالعات نشان داده‌اند که التهابات می‌توانند در بهبود ساختار عصبی نقش مهمی ایفا کنند (۳۳). چالش اصلی محققان، کنترل اثرات متقابل بین سیستم عصبی و سیستم ایمنی به منظور حداقل کردن تخریب سلول‌های عصبی با دستکاری آکسون‌ها است.

تغییر شکل سلول‌های عصبی پس از آسیب نخاعی

سیستم اعصاب مرکزی، بسیار منعطف است و بارها در طول عمر خود تغییر می‌کند. فرآیند یادگیری، کسب مهارت‌ها و یا آسیب‌ها، باعث سازماندهی مجدد نوروها و تغییرات سیناپس‌ها می‌شود که به تبع آن موجب تغییرات در الگوی فعالیت سلول‌های عصبی شده و ایجاد جوانه آکسونی یا عدم ایجاد آن را در پی دارد. گزارشات مدل‌های حیوانی و انسانی نشان می‌دهد که برخی از مناطق مغز پس از آسیب، تغییر شکل می‌دهد. به عنوان مثال؛ بعد از رفع قطع عضو ساختگی در میمون‌ها، مناطقی از مغز آن‌ها که وظیفه کنترل آن عضو را داشت گسترش پیدا کرد (۳۴). همین روند در افرادی که دچار ضایعه نخاعی شده‌اند نیز دیده می‌شود (۳۵-۳۷). تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی (fMRI) نشان داد که فعالیت قشر (کورتکس) حسی - حرکتی بیماران ضایعه نخاعی به صورت غیرقابل کنترل کاهش می‌یابد (۳۸). کورتکس تنها منطقه‌ای نیست که تحت تاثیر ضایعه نخاعی قرار می‌گیرد. سایر ساختارها نیز مانند هسته قرمز و هسته‌های میخی گره‌ای ساقه مغز نیز تغییر می‌کنند. به عنوان مثال؛ یک مسیر جدید بین هسته قرمز چپ و راست در میمون‌هایی که دچار ضایعه قشری-نخاعی یک طرفه (CST) شده‌اند، تشکیل می‌شود. جوانه‌های آکسونی در هسته‌های قرمز عامل بازیابی قسمتی از توانایی کنترل روی بازو و

وقوع آسیب اولیه به بافت نخاعی را شرح می‌داد. آسیب‌های ثانویه شامل موارد زیر هستند:

۱- تغییرات عروقی: این تغییران مانند خونریزی، اسپاسم، ترومبوز، به هم خوردن فعالیت‌های غیرارادی، اختلال در سد خونی-مغزی و شیوع سلول‌های ملتهب که منجر به تورم، نکروز و ایسکمی می‌شود (۱۲-۱۴).

۲- تشکیل رادیکال‌های آزاد و اکسیداسیون لیپیدی: که باعث مرگ نوروها نخاعی (۱۵) و کاهش جریان خون نخاع می‌شود که در نهایت باعث تورم و پاسخ‌های التهابی است (۱۶-۱۷). واکنش رادیکال‌های آزاد با اسیدهای چرب اشباع نشده غشاء سلولی، عامل اکسایش و اختلال در ساختار فسفولیپیدی طبیعی سلول و اندامک‌های سلولی است. علاوه بر این، اکسایش لیپیدها منجر به تشکیل محصولات آلدئیدی شده که خود باعث کاهش عملکرد آنزیم‌های کلیدی متابولیک مانند $ATPase$ ، Na^+ و K^+ می‌شود (۱۸). فعالیت این آنزیم‌ها برای حفظ تحریک‌پذیری سلول‌های عصبی لازم است و از بین رفتن آن‌ها منجر به از دست رفتن عملکردهای عصبی و در نهایت منجر به انحلال بافت می‌شود (۱۹).

۳- اختلال در تعادل یون‌های K^+ ، Na^+ و Ca^{2+} : تخریب غشای سلولی، باعث نارسایی $ATPase$ و افزایش Ca^{2+} درون سلولی و در نهایت باعث مرگ سلول می‌شود (۲۰).

۴- اکسید گلو تامات: پس از ضایعه نخاعی، تحریکات گلو تامات موجب افزایش آزاد سازی اسیدهای آمینه غیر سلولی و در نتیجه افزایش فعالیت گیرنده‌های گلو تامات شده که به نوبه خود، باعث مرگ سلول‌های عصبی بیشتری می‌گردد (۲۱-۲۴).

۵- آپوپتوز: نوعی از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده است که در انواع بیماری‌های پیشرفته مثل آسیب‌های جراحی دیده می‌شود. مشاهدات قوی مورفولوژی و بیوشیمی وجود دارند که آپوپتوز را پس از ضایعه نخاعی نشان می‌دهند (۲۵). آپوپتوز در نوروها، سلول‌های تولیدکننده میلین‌ها، میکروگلی‌ها و احتمالاً در سلول‌های آستروسیت رخ می‌دهد. مرگ سلول‌های تولیدکننده میلین در ماده سفید برای چند هفته پس از آسیب و در طول چند هفته ادامه می‌یابد و ممکن است به از بین رفتن میلین‌ها پس از آسیب کمک کند (۲۶). پس از ضایعه نخاعی سلول‌های آپوپتوزی در میمون‌ها و انسان‌ها یافت می‌شوند که نشان می‌دهد که مرگ سلولی فعال

استفاده قرار می گیرند (۵۱-۵۴). معمولاً به دلیل هزینه کم، دسترسی آسان، مراقبت راحت و کارایی بهتر در جواب گرفتن از تکنیک های مورد استفاده آزمایشگاهی از موش های بزرگ استفاده می شود. موش های کوچک نیز به دلیل توانایی موجود برای دستکاری ژن هایشان به طور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرند. به این وسیله میتوان تغییرات پیچیده مولکولی را تجزیه و تحلیل کرد (۵۵). آزمایشات اولیه روی نمونه های غیر انسانی به علت هزینه های بالا و دلایل اخلاقی با محدودیت روبه روست. با این حال، برای اثبات ایمنی و اثربخشی مورد نظر قبل از آزمایش های انسانی، استفاده از تعداد محدودی از نمونه های غیر انسانی لازم است. در نمونه های آزمایشی حیوانی، سه گروه کلی از آسیب های رایج مورد آزمایش قرار می گیرند: جابه جا شونده (Transection)، کوفتگی و فشردگی (۵۶). هر کدام از این مدل ها دارای مزایا و معایب خاص خود هستند چرا که مدل های مختلف پاسخ مخصوصی برای مسائل خاصی دارند. مثلاً در مدل جابه جا شونده باید سخت شامه (Dura) باز شده و قسمتی از نخاع یا همه آن برداشته و بریده شود (۵۶). می توان طناب نخاعی را جابه جا کرد و به جای دیگری انتقال داد و یا به جای قسمت کوچکی از نخاع دستگاه خاصی قرار داد. معمولاً برداشتن یک قطعه جانبی از یک طرف نخاع (Hemisection) به برداشتن کل نخاع ترجیح داده می شود چرا که عملکرد و یکپارچگی یک طرف نخاع حفظ می شود. این کار باعث حفظ عملکرد مثانه و روده شده که در نتیجه حیوان به مراقبت کمتری نیاز خواهد داشت و زمان بیشتری عمر می کند. پژوهش برای مطالعه آسیب های حاد وارد به دستگاه گوارش از طریق برداشتن قطعه پشتی از یک طرف نخاع نیز انجام می شود. اتصالات هسته قرمز (rubrospinal tract) و مهره های پشتی از قسمت های قدامی نخاع حفاظت می کنند. برداشتن قطعه جلویی از یک قسمت نخاع شدیداً به مهارت های راه رفتن از جمله سرعت و قدرت مانور آسیب می زند (۵۷). مدل کردن آسیب جابه جا شونده اطلاعات ارزشمندی را در مورد بازسازی آکسون ها فراهم می کند و می تواند مناسب ترین مدل برای کاشت دستگاه ها باشد. ضایعه های نخاعی منطبق بر مدل جابه جا شونده بیشتر در انسان ها دیده می شود. اما بسیاری از پژوهشگران از مدل های آسیب فشردگی و کوفتگی استفاده می کنند. مدل های کوفتگی با ضربه زدن به طناب نخاعی تحت فشار (بدون شکسته شدن سخت شامه) بدون

پایه می باشد. فعالیت این جوانه های رشته های حسی در هسته های میخی - گره ای بعد از ضایعه نخاعی نیز این چنین است. برای مثال، ثابت شده که ضایعه نخاعی ناقص به جوانه زدن آکسون های نواحی جلویی اعصاب آوران در هسته های میخی گره ای ساقه مغز آسیب می زند (۳۹-۴۰).

مطالعات انجام شده روی مدل های حیوانی، اطلاعات بیشتری در مورد عواملی که زمینه ساز بهبود عملکردها پس از ضایعه نخاعی ناقص است، می دهد. طناب نخاعی قادر است با جوانه زدن آکسون های بلند (۴۱)، جوانه زدن آکسون های نرون های رابط ستون فقرات (۴۲)، نرون های حرکتی آسیب دیده (۴۳) سازگاری یابد.

بررسی وضعیت بالینی آسیب نخاعی

تا به امروز، درمان کارآمد و موثر بالینی برای بیماران ضایعه نخاعی وجود ندارد. روال معمول، جراحی توسط پزشکان و تثبیت یا کاهش فشار نخاعی همراه با مصرف دوز بالایی از داروهای ضدالتهابی است (۴۴). با این حال، در مورد جراحی و یا مصرف داروهای ضدالتهابی اختلاف نظر وجود دارد، چون شواهدی در مورد اثرات مفید واقعی هر دو روش وجود ندارد:

۱- **جراحی:** مدل های حیوانی نشان می دهند که کاهش فشار نخاعی سبب بهبود عملکرد و کاهش آسیب های ثانویه بعد از ضایعه نخاعی می شود. با این حال؛ نتایج آزمایشات انسانی هنوز مورد اطمینان نیست. گزارش های متعددی در مورد جراحی وجود دارد، به خصوص اگر جراحی در زمان های اولیه ابتلا به بیماری انجام شود (۴۵-۴۷).

۲- **درمان دارویی:** تجویز دارو بلافاصله پس از ضایعه نخاعی حاد ممکن است عملکرد عصبی را بهبود بخشد و یا ممکن است باعث بهبود عملکردهای عصبی شود. این داروها روی مدل های حیوانی آزمایش شده اند، اما تعداد اندکی از آنها قابل استفاده در بیماران ضایعه نخاعی است (۴۸-۵۰).

تحقیقات ضایعات نخاعی روی مدل های حیوانی

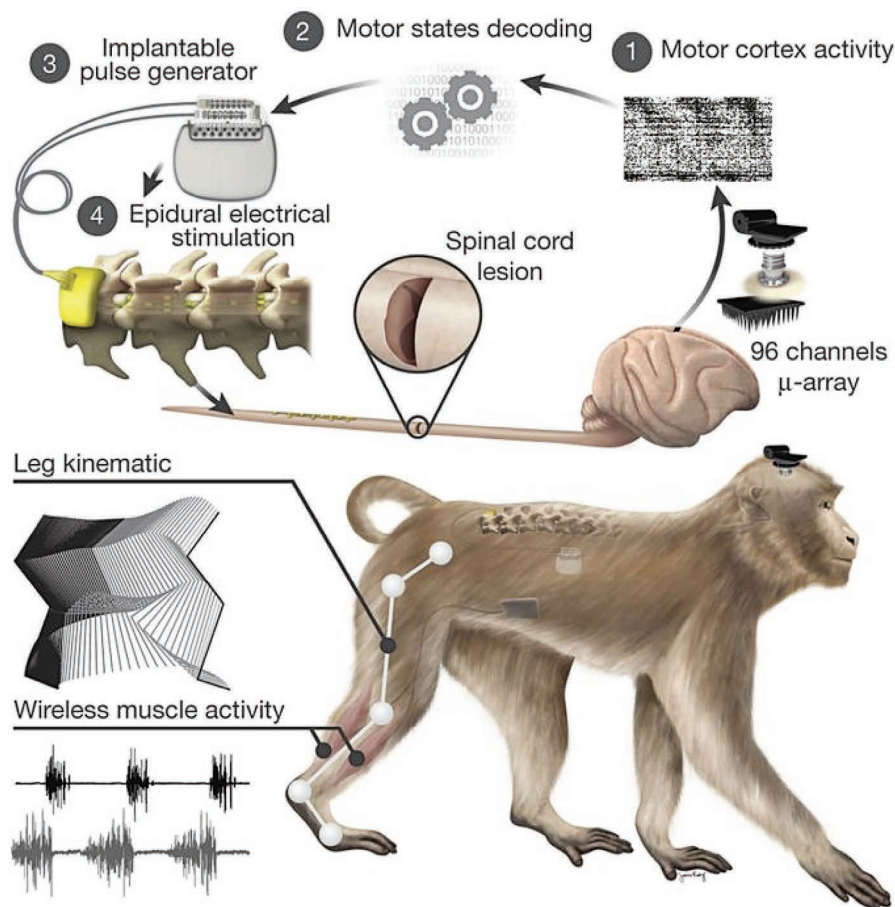
استفاده از مدل های حیوانی برای تحقیقات درمانی تجربی ضروری است. حیواناتی مانند گربه، سگ، خوک، موش و هر حیوانی به جز انسان به عنوان نمونه های آزمایشگاهی تحقیقی ضایعه نخاعی مورد

چنین می‌توان امیدوار بود که این روش کنترل عضلات پا برای راه رفتن را به بیمار ضایعه نخاعی بازگراند. تحریک الکتریکی اپیدورال در کورتکس میچ پا رابطی بین مغز و نخاع به وجود می‌آورد که این روش نقص‌های راه رفتن پس ضایعه نخاعی را کاهش می‌دهد. در مقاله (۶۵)، آرایه‌ای از میکروالکترودهای کاشتنی در ساق پای میمون رزوس کاشته و توسط مدارهای الکتریکی پالس‌هایی به این میمون وارد می‌شود تا ضایعه نخاعی در طناب نخاعی میمون القا شود و همزمان اثرات فعالیت‌های الکتریکی شبکه عصبی نیز ثبت گردد. سیستم‌های کنترلی بی‌سیم طراحی شده در محل مورد نظر پیوند می‌شود تا عامل انقباض و انبساط حرکات پا را که پالس‌های الکتریکی است، شبیه‌سازی کند. فعالیت این سیستم موجب حرکات بدون محدودیت میمون‌های مورد مطالعه، شده است. پس از حصول اطمینان از ایجاد ارتباط بین نخاع و مغز میمون‌های سالم، در یک قطعه جانبی از یک طرف نخاع در ناحیه قفسه سینه است جراحی ایجاد می‌گردد. شش روز پس از ایجاد جراحی و بدون اینکه میمون‌ها برای بازیابی توانایی‌هایشان آموزش ببینند، این سیستم، موجب شد تا تعادل در پاها هنگامی که میمون روی زمین و روی تردمیل راه می‌رود، برقرار شود (۶۵).

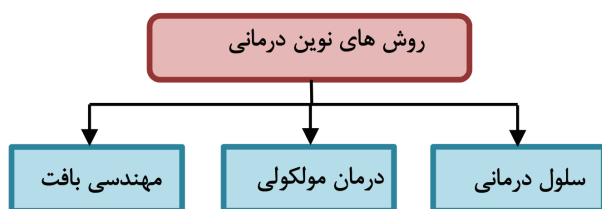
حدود صد سال تحقیق در زمینه عملکرد طناب نخاعی نشان می‌دهد که مدارهای الکتریکی تعبیه شده در کمر می‌توانند هماهنگی حرکتی در پا ایجاد کنند. برای حفظ ارتباط بهتر بین طناب نخاعی و مغز، پلت فرمی برای ایجاد وضبط ارتباط بی‌سیم تحریکات الکتریکی طراحی شده است. این پلت فرم کمک می‌کند تا حیوانات مورد مطالعه آزادانه و بدون محدودیت فعالیت داشته باشند (شکل ۳). سیگنال‌های الکترومایوگرافی با استفاده از الکترودهای دوقطبی به عضلات مخالف اگونست وارد و مفصل پای راست را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ماژول‌های بی‌سیم، سیگنال‌های عصبی (۲۰ کیلوهرتز) و سیگنال‌های الکترومایوگرافی (۲ کیلوهرتز) را به گیرنده‌های خارجی انتقال می‌دهد. هم‌زمان ضبط ویدیویی (۱۰۰ هرتز) جهت بازسازی حرکات بدن انجام شد. برای تحریک الکتریکی اپیدورال، از فن‌آوری‌هایی که قبلاً روی موش‌های صحرایی آزمایش شده بود استفاده شده، البته این کار با ویژگی‌های طناب نخاعی و مهره‌ها موش و میمون‌های مورد مطالعه سازگاری دارد (شکل ۳). ایملنت‌های نخاعی در فضای اپیدورالی کمر قرار داده شده

بریدگی به وجود می‌آید. این آسیب توسط وارد کردن ضربه به وسیله دستگاهی که حرکت حیوانات را محدود می‌سازد، به نخاع متصل و با کامپیوتر کنترل می‌شود انجام می‌شود. این دستگاه‌ها قابلیت اندازه‌گیری و ثبت وقایع بیومکانیکی مانند ضربه، سرعت، توان و انرژی را دارند، به این ترتیب می‌توان درجات مختلف آسیب را به راحتی شناسایی کرد. دستگاه نسبتاً جدیدی که توسط کامپیوتر کنترل می‌شود، به جای برداشتن بافت از اعمال نیرو استفاده می‌کند. نام این دستگاه Infinite Horizon (IH) است و علاوه بر آنالیز دقیق چندین پارامتر بیومکانیکی، قادر به وارد کردن آسیب‌های غیرمستقیم قابل بازگشت است (۵۸). در حال حاضر استفاده از دستگاه IH رایج‌تر است، زیرا تنها یک دستگاه تجاری موجود می‌باشد. مدل کوفتگی آسیب دیدگی بهتر می‌تواند صدمات انسانی را شبیه‌سازی کند (۵۹). بنابراین از نظر بالینی حائز اهمیت است. با این حال، در این مدل و در مقایسه با مدل جابه‌جا شونده، ایجاد تمایز بین بافت نازک و بافت بازسازی شده مشکل است. مدل فشرده سازی که در سال ۱۹۷۸ معرفی شد، با فشرده سازی نخاع توسط سوزن آنوریزم اصلاح شده ایجاد می‌شود (۶۰). همانند مدل‌های ضربه‌ای، مدل فشرده سازی می‌تواند با استفاده از تنظیم قدرت فشرده سازی، زمان فشرده سازی و یا هر دو، درجات مختلفی از ضایعه نخاعی را ایجاد کند (۶۱). مدل فشرده‌گی نیز می‌تواند بیماری‌های سیستم عصبی شبیه سازی کند: مرحله اولیه با گسترش خونریزی و تورم شروع می‌شود، مرحله بعدی بهبود و بازسازی است و مرحله مزمن با تشکیل کیست مرکزی، آتروفی آکسونی و زخم گلیال پایان می‌یابد. همانطور که اشاره شد، هر مدل دارای مزایا و معایبی است اما همیشه تلاش می‌شود تا تحقیقات بالینی شبیه‌سازی شوند. به عنوان مثال، در کاربردهای بالینی تثبیت ستون مهره‌ها مهم است درحالی که به ندرت توسط محققان استفاده می‌شود. با این حال، ثابت شده که تثبیت کردن ستون فقرات موش‌های با ضایعه نخاعی باعث می‌شود تا از بافت نخاعی محافظت شده که در نتیجه پیشرفت‌های حرکتی در پی دارد (۶۲).

ضایعه نخاعی ارتباط بین مغز و نخاع را قطع و در حرکت اندام‌های بدن اختلال ایجاد می‌کند. می‌توان به کمک هوش مصنوعی و شبیه‌سازی فعالیت‌های الکتریکی نخاع، قسمت آسیب‌دیده را تبدیل به پلی برای ایجاد ارتباط دوباره بین مغز و اندام‌ها کرد (۶۳-۶۴). هم



شکل ۳- میکرو الکترودهای کاشته شده در پای میمون جهت ارتباط بین نخاع و مغز میمون (۶۵)



شکل ۴- انواع روش های نوین برای درمان ضایعه های نخاعی

گرفت. در این بخش، در مورد روش های درمانی مختلفی که آزمایش شده اند، بحث خواهد شد. مطابق شکل (۴)، سه روش کلی برای درمان و بهبود وضعیت بیماران نخاعی، وجود دارد که عبارتند از: ۱- سلول درمانی، ۲- درمان مولکولی و ۳- مهندسی بافت. هر یک از این روش ها، خود به چند قسمت مجزا تقسیم می شوند که در ادامه، مطالعه می شوند.

۱- سلول درمانی

بعد از جنگ جهانی دوم، «ژورژ ماته» (Georges Mathe) سلول های

می شوند و به یک تولیدکننده پالس قابل کاشت که معمولاً برای تحریک عمقی مغز استفاده می شود، متصل می گردد. ماژول های ارتباطی بی سیمی طراحی شده که کنترل پارامترهای مکانی و زمانی تحریک الکتریکی اپیدورال را با زمان تاخیر حدود ۱۰۰ میلی ثانیه کنترل می کند... آزمایش ها در سه میمون بی هوش نشان داد که پالس تحریک الکتریکی اپیدورال که از طریق الکترودها منتقل میشوند، باعث فعالیت بخش هایی از طناب نخاعی می شوند که همین موضوع با حرکت کردن ارتباط دارد (۶۵). این ایمپلنت، برای برنامه های تحقیقاتی مشابه در مورد انسان مورد تایید قرار گرفته که راهی برای اثبات فرضیاتی در مورد بازتوانی دوباره قابلیت های دوباره افراد مبتلا به ضایعه نخاعی می تواند باشد.

روش های نوین برای درمان ضایعه نخاعی

معمولاً بعد از ضایعه نخاعی ساختار و عملکرد آکسون بازسازی نمی شود. برای درمان ضایعه نخاعی باید ابعاد مختلفی را در نظر

می‌شوند بدون تغییر باقی می‌مانند و یا تبدیل به سلول‌های گلیال می‌گردند (۶۹-۷۰).

۱-۲- سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)

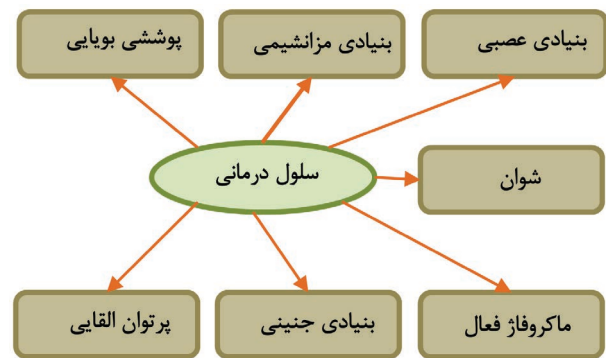
در نوزادان و بزرگسالان، بافت‌هایی مانند مغز استخوان، چربی، بند ناف و....، منابع فراوان و قابل دسترس و آسان سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای استفاده در بازسازی است. سلول‌های این چینی برای درمان ضایعه نخاعی بسیار مناسب هستند، زیرا بدون مشکل زیادی جداسازی و تکثیر می‌شوند. تاثیر سیستم ایمنی روی سلول‌های بنیادی مزانشیمی کمتر است. هم چنین این سلول‌ها اثرات ضد التهابی دارند، تبدیل به تومور نمی‌شوند و می‌توانند عامل شناساگر بیماری (pathotropic action) نیز باشند. همچنین؛ این سلول‌ها به آسانی در پیوند‌های اتولوگ استفاده می‌شوند (۷۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمی گرفته شده از مغز استخوان (bmMSCs)، بیشترین کاربرد را در آزمایش‌های ضایعات نخاعی دارند (۷۲-۷۳).

۱-۳- سلول‌های بنیادی پوششی بویایی (OECs)

سلول‌های بنیادی پوششی بویایی، یک نوع سلول گلیال (glial) است که نقش مهمی در بازسازی عصبی نورون‌های بویایی دارند. آکسون‌های بویایی در دستگاه عصبی محیطی (مخاط بویایی) جایگزین می‌شوند و دردستگاه عصبی مرکزی (پیاژ بویایی) رشد پیدا کرده و سلول‌های بنیادی پوششی بویایی آن را پشتیبانی می‌کنند (۷۴). سلول‌های بنیادی پوششی بویایی به علت ایجاد محیطی مطلوب برای بازسازی آکسون‌ها در محل زخم، می‌توانند برای درمان ضایعه نخاعی بسیار مناسب باشند (۷۵-۷۶). پس از پیوند سلول‌های بنیادی پوششی بویایی به یک مدل آسیب دیده، Ramon Cueto و همکاران توانستند تجدید آکسون‌ها و بهبود رفتار حرکتی حیوانات را نشان دهند (۷۷-۷۸).

۱-۴- سلول‌های شوان (SCs)

سلول‌های شوان، سلول‌های دستگاه عصبی محیطی را با میلین می‌پوشانند. پیوند سلول‌های شوان باعث نفوذ گسترده این سلول‌ها به محل آسیب می‌شود (۷۹). علاوه بر این، پس از آسیب دستگاه عصبی محیطی، این سلول‌ها از طریق ترشح انواع فاکتورهای رشد

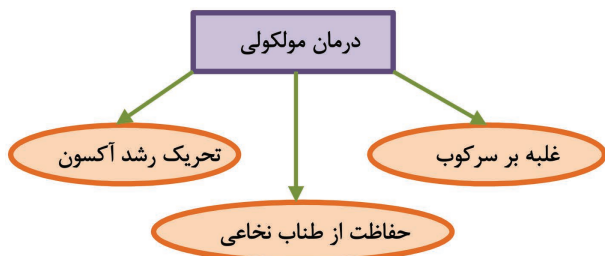


شکل ۵- انواع سلول‌های درمانی

مغز استخوان را به ۶ نفر که دوز بالایی از اشعه دریافت کرده بودند را پیوند زد (۶۶). بیش از ۶۰ سال است که از سلول‌های مغز استخوان برای پیوند استفاده می‌شود. از آن زمان به بعد پیوند سلولی برای طیف وسیعی از بیماری‌ها یا صدمات مورد بررسی قرار می‌گیرد. شکل (۵)، انواع سلول‌های درمانی در قطع ضایعه نخاعی انسان و حیوان را نشان می‌دهد. در مدل‌های حیوانی دچار ضایعه نخاعی، سلول‌هایی مانند سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، سلول‌های بنیادی جنینی (ES)، سلول‌های بنیادی بویایی (OECs)، سلول‌های شوان (SCs)، ماکروفاژهای فعال و سلول‌های بنیادی چندقوه‌زا (IPS) مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. استفاده از هر کدام از این سلول‌ها تبعاً مزایا و معایبی دارند که در ادامه مورد مطالعه و بررسی قرار می‌گیرند.

۱-۱- سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)

نورون‌ها، سلول‌های الیگودندروسیتی (oligodendrocytes) و آستروسیت‌ها (astrocytes) دسته‌هایی از سلول‌های عصبی بنیادی هستند. این سلول‌ها در بزرگسالان و بیماران ضایعه نخاعی در حال پیشرفت وجود دارند و می‌توانند در محیط‌های آزمایشگاهی جدا شده و تکثیر یابند (۶۷). جایگزینی بافت‌های از دست رفته در ضایعه نخاعی توسط سلول‌های عصبی بنیادی انجام می‌پذیرد. سلول‌های بنیادی عصبی قادر به ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، از جمله فاکتورهای رشد عصبی (NGF)، فاکتور نوروتروفیک مغزی (BDNF) و فاکتور نوروتروفیک گلیالی (GDNF) در بدن و یا در محیط‌های آزمایشگاهی هستند (۶۸). با این حال، هنگامی که سلول‌های عصبی بنیادین به طناب نخاعی موش بالغ پیوند زده



شکل ۶- انواع روش های درمان مولکولی

افزون در آزمایشات ضایعات نخاعی استفاده می شود. (۹۰-۹۱).

۲- درمان مولکولی

در دهه های گذشته پیشرفت های قابل ملاحظه ای در زیست شناسی مولکولی صورت گرفته و این مهم موجب درک بهتر فرآیندهای مرتبط با آسیب شناسی ضایعه نخاعی و عواملی که رشد آکسون و جوانه زدن آن را کنترل و یا افزایش می دهد، شده است. این دانش امید به توسعه درمان های جدیدی را که می تواند آسیب های ثانویه را کاهش و بازسازی پس از ضایعه نخاعی را به حداکثر برساند. درمان های مولکولی معمولاً روی مدولاسیون پاسخ التهابی، عوامل تحریک کننده رشد و یا مسدود کردن ماهیت مهار سیستم اعصاب مرکزی آسیب دیده تمرکز می کنند. شکل (۶)، انواع روش های درمان مولکولی را نشان می دهد. در این بخش، به طور خلاصه، هر یک از این روش ها مطالعه خواهند شد.

۲-۱- حفاظت از طناب نخاعی

آسیب شناسی ضایعه نخاعی برای امکان عدم بازسازی آکسون تعیین کننده است. در حالی که استفاده از داروهای ضد التهاب بحث برانگیز و شواهدی از مزایا و عوارض جانبی وجود ندارد، تحقیقات کنونی روی بهره برداری از اثرات مثبت التهاب و جلوگیری از اثرات زیان آور آن تمرکز دارد. در این زمینه، Bethea و همکارانش از اینترلوکین-۱۰ (IL-۱۰) که یک سیتوکین ضد التهابی که قادر به مهار واکنش های التهابی مونوسیت ها و ماکروفاژها در سیستم اعصاب محیطی است و می تواند به تولید TNF- α توسط استروسیت ها در سیستم اعصاب مرکزی را در ضایعات نخاعی مهار کند استفاده کردند (۹۲). تجویز سیستمیک IL-۱۰ به میزان قابل توجهی حجم ضایعه را تقریباً ۵۰٪ کاهش می دهد و این امر با بهبود عملکرد همراه است (۹۲).

(۸۰) و چسبیدن روی سطح غشای مولکول ها و تولید مولکول های ماتریکسی خارج سلولی که باعث رشد آکسون ها می شوند، نقش مهمی در بازسازی آکسون ها ایفا می کنند (۸۱).

۱-۵- ماکروفاژهای فعال

سیستم ایمنی بدن بافت های بدن را از آسیب ها محافظت و به بهبود زخم ها کمک می کند (۸۲). بر اساس مشاهدات، فعالیت سیستم ایمنی بدن در بافت های آسیب دیده سیستم اعصاب مرکزی مضر است و باید از بین رفته یا سرکوب شود (۸۳). از بین بردن ماکروفاژها به طور قابل ملاحظه ای فعالیت های حرکتی بیمار را بهبود می دهد، ماده سفید کوچک تر شده و وزن بافت کاهش می یابد (۸۴).

۱-۶- سلول های بنیادی جنینی (ES)

سلول های بنیادی جنینی، سلول هایی هستند که از توده داخلی بلاستوسیست ها به دست می آیند. این سلول ها به طور نامحدودی می توانند خود را بازسازی کنند و به شکل سلول های مختلف تقسیم شوند (۸۵). همین ویژگی این سلول ها را به منبع سلولی بسیار مناسب برای بازسازی ضایعه نخاعی تبدیل می کند. با این حال، سلول های بنیادی جنینی در مدل های حیوانی مستقیماً پیوند نمی شوند. با این حال، سلول های بنیادی جنینی در مدل های حیوانی مستقیماً پیوند نمی شود. معمولاً در محیط آزمایشگاهی یک جمعیت سلولی مطلوب به دست می آید (۸۶). مطالعه روی حیوانات نشان داد که پیوند سلول های بنیادین جنینی منجر به بازسازی میلین ها و بهبود عملکرد حرکتی می شود (۸۷).

۱-۷- سلول های بنیادی پرتوان القایی (IPS)

سلول های بنیادی پرتوان القایی، بسیاری از ویژگی های سلول های بنیادی جنینی از جمله تولید سه نوع سلول متمایز زنده را دارند (۸۸). استفاده از سلول های پرتوان القایی دارای مزایای متعددی نسبت به سلول های بنیادی جنینی است. این سلول ها نگرانی های اخلاقی سلول های بنیادی جنینی را ندارند و قابلیت پیوند اتولوگ را نیز دارا می باشند. با این وجود، سلول های بنیادی پرتوان مانند سلول های بنیادی جنینی معایبی مانند ایجاد ترا توم (teratomas) دارند (۸۸-۸۹). از سلول های بنیادی پرتوان القایی به طور روز

۲-۲- جلوگیری از سرکوب

آسیب شناسی ضایعه نخاعی فراتر از التهاب، می‌تواند به تورم و مرگ سلولی بپردازد. برای بازسازی آکسونی لازم است اتصالات در محل آسیب، توسط تعدادی از ویژگی‌های درون سیستم اعصاب مرکزی آسیب دیده سرکوب شود. به عنوان مثال، میلین حاوی چندین مولکول سرکوب کننده است که رشد آکسون را متوقف می‌کند. علاوه بر این، چند روز پس از آسیب، یک زخم گلیال در محل به وجود می‌آید و یک مانع فیزیکی برای بازسازی آکسون ایجاد می‌شود. درمان با آنتی بادی‌های NOGO و NEP ۱-۴۰ فقط دو نمونه کارهای گسترده‌ای است که نشان می‌دهد رشد آکسون و بهبود عملکردها در مدل‌های حیوانی ضایعه نخاعی چگونه خواهد بود (۹۳).

۲-۳- تحریک رشد آکسون

فاکتورهای تغذیه‌ای با رشد، هدایت و بقا سلول در طول رشد سلول ارتباط دارد. در سیستم اعصاب مرکزی، عوامل تغذیه اعصاب با فاصله و زمان تنظیم می‌شوند که افزایش این دوتا باعث کاهش تاثیرگذاری عوامل تغذیه خواهد شد (۹۴). شواهد نشان می‌دهند که فاکتورهای رشد نقش مهمی در رشد آکسون در طول ایجاد یا پس از آسیب خفیف سیستم اعصاب محیطی ایجاد می‌کنند که این عامل خود موجب ایجاد ابزاری درمانی برای درمان ضایعه نخاعی ایجاد می‌کنند (۹۵).

۳- مهندسی بافت

مهندسی بافت می‌تواند بافت‌های مختلف مانند استخوان، غضروف، اعصاب، عضلات و سایر بافت‌ها را بازسازی کند (۹۶-۹۷). این علم یک دانش بین رشته‌ای از رشته‌هایی مثل فیزیک، مهندسی مواد، شیمی، زیست شناسی و پزشکی است که هدف آن بازسازی، حفظ یا بهبود عملکرد بافت است (۹۸). مهندسی بافت سلول‌ها، بیومولکول‌ها و مواد بیولوژیکی را ترکیب می‌کند که یک داربست سه بعدی نقش مهمی دارد و با دقت انتخاب می‌شود. ساخت یک داربست سه بعدی از پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی استفاده می‌شود. روش‌هایی با هدف تولید داربست‌هایی که می‌توان برای درمان ضایعه نخاعی استفاده کرد، به وجود آمده است (۹۹-۱۰۰).

بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، ابتدا آناتومی و فیزیولوژی طناب نخاعی به طور مختصر مطالعه و بررسی شد. سپس انواع صدمات منجر به آسیب دیدن نخاع، معرفی شدند. در ادامه، به بررسی تحقیقات انجام شده برای درمان ضایعه نخاعی در حیوانات پرداختیم. برای این منظور، روش استفاده شده در درمان ضایعه نخاعی یک میمون به تفصیل مطالعه شد. در آخر، انواع روش‌های نوین در بهبود و درمان ضایعات نخاعی معرفی شدند. این روش‌ها، شامل سلول درمانی، درمان مولکولی و مهندسی بافت بودند. هر یک از این روش‌ها، خود به اجزای کوچکتری تقسیم می‌شدند که در این مقاله به اختصار در مورد هریک، بحث شد.

References

- Porter R. The Cambridge Illustrated History of Medicine. Cambridge Univer-3328 sity Press, New York; 1996.
- Javadi Parvaneh M, Sahaf R, Delbari A, Kamrani AA, Fadayee Vatan R. Health Status of Elder Spinal Cord Veterans. Iranian Journal of War and Public Health. 2017;9(2):97-103.
- Zargar F, Foruzandeh E, Mohammadi A, Bagherian-Sararoudi R, Habibi M, Psychological health of veterans of Iran-Iraq imposed war 22 years after the war. Journal of Behavioral Research. 2012;10(6): 544-553.
- Vander AJ, Sherman J, Luciano D. Human physiology: the mechanisms of body function. McGraw-Hill. Boston, MA. 2001.
- DeVivo MJ, Go BK, Jackson AB. Overview of the national spinal cord injury statistical center database. The journal of spinal cord medicine. 2002 Dec 1; 25(4):335-8.
- Bunge RP, Puckett WR, Becerra JL, Marcillo A, Quencer RM. Observations on the pathology of human spinal cord injury. A review and classification of 22 new cases with details from a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. Advances in neurology. 1993; 59:75.
- Bunge RP. Observations on the pathology of several types of human spinal cord injury, with emphasis on the astrocyte response to penetrating injuries. Adv. Neurol... 1997; 72:305-15.

- 8- Yiu G, He Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006 Aug; 7(8):617.
- 9- Cramer SC, Lastra L, Lacourse MG, Cohen MJ. Brain motor system function after chronic, complete spinal cord injury. *Brain*. 2005 Oct 24; 128(12):2941-50.
- 10- Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: a preliminary report. *Journal of the American Medical Association*. 1911 Sep 9; 57(11):878-80.
- 11- Allen AR. Remarks on the histopathological changes in the spinal cord due to impact: an experimental study. *Studies from the John Herr Musser Department of Research Medicine of the University of Pennsylvania: Collected Reprints*. 1914; 2:383.
- 12- Bareyre FM, Schwab ME. Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: insights from DNA microarrays. *Trends in neurosciences*. 2003 Oct 1; 26(10):555-63.
- 13- Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neuro-Chirurgie*. 1991; 37(5):291-302.
- 14- Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *Journal of neurosurgery*. 1991 Jul 1; 75(1):15-26.
- 15- Toborek M, Malecki A, Garrido R, Mattson MP, Hennig B, Young B. Arachidonic acid-induced oxidative injury to cultured spinal cord neurons. *Journal of neurochemistry*. 1999 Aug; 73(2):684-92.
- 16- Goodman JH, Bingham WG, Hunt WE. Platelet aggregation in experimental spinal cord injury: ultrastructural observations. *Archives of neurology*. 1979 Apr 1; 36(4):197-201.
- 17- Sandler AN, Tator CH. Review of the effect of spinal cord trauma on the vessels and blood flow in the spinal cord. *Journal of neurosurgery*. 1976 Dec 1; 45(6):638-46.
- 18- Jamme I, Petit E, Divoux D, Gerbi A, Maixent JM, Nouvelot A. Modulation of mouse cerebral Na⁺, K⁺ (+)-ATPase activity by oxygen free radicals. *Neuroreport*. 1995 Dec; 7(1):333-7.
- 19- Hall ED, Braughler JM. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and (Na⁺⁺ K⁺)-ATPase activity: Dose-response analysis during 1st hour after contusion injury in the cat. *Journal of neurosurgery*. 1982 Aug 1; 57(2):247-53.
- 20- Stys PK. Anoxic and ischemic injury of myelinated axons in CNS white matter: from mechanistic concepts to therapeutics. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1998 Jan; 18(1):2-5.
- 21- Farooque M, Hillered L, Holtz A, Olsson Y. Changes of extracellular levels of amino acids after graded compression trauma to the spinal cord: an experimental study in the rat using microdialysis. *Journal of neurotrauma*. 1996 Sep; 13(9):537-48.
- 22- Liu D, Xu GY, Pan E, McAdoo DJ. Neurotoxicity of glutamate at the concentration released upon spinal cord injury. *Neuroscience*. 1999 Aug 1; 93(4):1383-9.
- 23- McAdoo DJ, Xu GY, Robak G, Hughes MG. Changes in amino acid concentrations over time and space around an impact injury and their diffusion through the rat spinal cord. *Experimental neurology*. 1999 Oct 1; 159(2):538-44.
- 24- Xu GY, McAdoo DJ, Hughes MG, Robak G, de Castro Jr R. Considerations in the determination by microdialysis of resting extracellular amino acid concentrations and release upon spinal cord injury. *Neuroscience*. 1998 Jun 8; 86(3):1011-21.
- 25- Beattie MS, Farooqui AA, Bresnahan JC. Review of current evidence for apoptosis after spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*. 2000 Oct; 17(10):915-25.
- 26- Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, Masters JN, Beattie MS. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nature medicine*. 1997 Jan; 3(1):73.
- 27- Emery E, Aldana P, Bunge MB, Puckett W, Srinivasan A, Keane RW, Bethea J, Levi AD. Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *Journal of neurosurgery*. 1998 Dec 1; 89(6):911-20.
- 28- Shuman SL, Bresnahan JC, Beattie MS. Apoptosis of microglia and oligodendrocytes after spinal cord contusion in rats. *Journal of neuroscience research*. 1997 Dec 1; 50(5):798-808.
- 29- Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *Journal of comparative neurology*. 1997 Jan 20; 377(3):443-64.
- 30- Mabon PJ, Weaver LC, Dekaban GA. Inhibition of monocyte/macrophage migration to a spinal cord injury site by an antibody to the integrin α D: a potential new anti-inflammatory treatment. *Experimental neurology*. 2000 Nov 1; 166(1):52-64.
- 31- Means ED, Anderson DK. Neuronophagia by leukocytes in experimental spinal cord injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1983 Nov 1; 42(6):707-19.
- 32- Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Kushimoto S, Johno M, Naruo M, Okabe H, Takatsuki K. Role of neutrophils in spinal cord injury in the rat. *Neuroscience*. 1997 Jun 6; 79(4):1177-82.
- 33- Donnelly EM, Madigan NN, Rooney GE, Knight A, Chen B, Ball B, Kinnavane L, Garcia Y, Dockery P, Fraher J, Strappe PM. Lentiviral vector delivery of short hairpin RNA to NG2 and neurotrophin-3 promotes locomotor recovery in injured rat spinal cord. *Cytotherapy*. 2012 Nov 1; 14(10):1235-44.
- 34- Qi HX, Stepniewska I, Kaas JH. Reorganization of primary motor cortex in adult macaque monkeys with long-standing amputations. *Journal of neurophysiology*. 2000 Oct 1; 84(4):2133-47.

- 35- Bruehlmeier M, Dietz V, Leenders KL, Roelcke U, Missimer J, Curt A. How does the human brain deal with a spinal cord injury?. *European Journal of Neuroscience*. 1998 Dec; 10(12):3918-22.
- 36- Levy Jr WJ, Amassian VE, Traad M, Cadwell J. Focal magnetic coil stimulation reveals motor cortical system reorganized in humans after traumatic quadriplegia. *Brain research*. 1990 Feb 26;510(1):130-4.
- 37- Topka H, Cohen LG, Cole RA, Hallett M. Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology*. 1991 Aug 1;41(8):1276-.
- 38- Enzinger C, Ropele S, Fazekas F, Loitfelder M, Gorani F, Seifert T, Reiter G, Neuper C, Pfurtscheller G, Müller-Putz G. Brain motor system function in a patient with complete spinal cord injury following extensive brain-computer interface training. *Experimental brain research*. 2008 Sep 1;190(2):215-23.
- 39- Jain N, Catania KC, Kaas JH. Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury. *Nature*. 1997 Apr;386(6624):495.
- 40- Kaas JH, Qi HX, Burish MJ, Gharbawie OA, Onifer SM, Massey JM. Cortical and subcortical plasticity in the brains of humans, primates, and rats after damage to sensory afferents in the dorsal columns of the spinal cord. *Experimental neurology*. 2008 Feb 1;209(2):407-16.
- 41- Ballermann M, Fouad K. Spontaneous locomotor recovery in spinal cord injured rats is accompanied by anatomical plasticity of reticulospinal fibers. *European Journal of Neuroscience*. 2006 Apr;23(8):1988-96.
- 42- Courtine G, Song B, Roy RR, Zhong H, Herrmann JE, Ao Y, Qi J, Edgerton VR, Sofroniew MV. Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. *Nature medicine*. 2008 Jan;14(1):69.
- 43- Boulenguez P, Liabeuf S, Bos R, Bras H, Jean-Xavier C, Brocard C, Stil A, Darbon P, Cattaert D, Delpire E, Marsala M. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury. *Nature medicine*. 2010 Mar;16(3):302.
- 44- Bracken MB, Holford TR. Neurological and functional status 1 year after acute spinal cord injury: estimates of functional recovery in National Acute Spinal Cord Injury Study II from results modeled in National Acute Spinal Cord Injury Study III. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2002 Apr 1;96(3):259-66.
- 45- Brodkey JS. Reversible spinal cord trauma in cats. Additive effects of direct pressure and ischemia. *J Neurosurg*. 1972;37:591-3.
- 46- Carlson GD, Minato Y, Okada A, Gorden CD, Warden KE, Barbeau JM, Biro CL, Bahnuk E, Bohlman HH, Lamanna JC. Early time-dependent decompression for spinal cord injury: vascular mechanisms of recovery. *Journal of neurotrauma*. 1997 Dec;14(12):951-62.
- 47- Dimar JR, Glassman SD, Raque GH, Zhang YP, Shields CB. The influence of spinal canal narrowing and timing of decompression on neurologic recovery after spinal cord contusion in a rat model. *Spine*. 1999 Aug 15;24(16):1623.
- 48- Hall ED, Braughler JM. Acute effects of intravenous glucocorticoid pretreatment on the in vitro peroxidation of cat spinal cord tissue. *Experimental neurology*. 1981 Jul 1;73(1):321-4.
- 49- Braughler JM, Hall ED. Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. *Journal of neurosurgery*. 1983 Aug 1;59(2):256-61.
- 50- Tator CH. Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *Neurosurgery*. 1998 Apr 1;42(4):696-706.
- 51- Blight AR, Toombs JP, Bauer MS, Widmer WR. The effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of traumatic spinal cord injury in dogs: a phase I clinical trial. *Journal of neurotrauma*. 1991;8(2):103-19.
- 52- Liu XZ, Xu XM, Hu R, Du C, Zhang SX, McDonald JW, Dong HX, Wu YJ, Fan GS, Jacquin MF, Hsu CY. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 1997 Jul 15;17(14):5395-406.
- 53- Modi HN, Suh SW, Hong JY, Yang JH. The effects of spinal cord injury induced by shortening on motor evoked potentials and spinal cord blood flow: an experimental study in Swine. *JBJS*. 2011 Oct 5;93(19):1781-9.
- 54- Wells JE, Hurlbert RJ, Fehlings MG, Yong VW. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain*. 2003 Jul 1;126(7):1628-37.
- 55- Jakeman L, Ma M, Stokes BT. Considering the use of transgenic mice in spinal cord research. *Traumatic CNS injury*. 2001:180-201.
- 56- Rosenzweig ES, McDonald JW. Rodent models for treatment of spinal cord injury: research trends and progress toward useful repair. *Current opinion in neurology*. 2004 Apr 1;17(2):121-31.
- 57- Zörner B, Filli L, Starkey ML, Gonzenbach R, Kasper H, Röthlisberger M, Bolliger M, Schwab ME. Profiling locomotor recovery: comprehensive quantification of impairments after CNS damage in rodents. *Nature methods*. 2010 Sep;7(9):701.
- 58- Scheff S, Roberts KN. Infinite horizon spinal cord contusion model. In *Animal models of acute neurological injuries 2009* (pp. 423-432). Humana Press.
- 59- Anderson TE, Stokes BT. Experimental models for spinal cord injury research: physical and physiological considerations. *Journal of neurotrauma*. 1992 Mar;9:S135-42.
- 60- Rivlin AS, Tator CH. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat.

- Surgical neurology. 1978 Jul;10(1):38-43.
- 61- Fehlings MG, Tator CH. The relationships among the severity of spinal cord injury, residual neurological function, axon counts, and counts of retrogradely labeled neurons after experimental spinal cord injury. *Experimental neurology*. 1995 Apr 1;132(2):220-8.
 - 62- Silva NA, Sousa RA, Fraga JS, Fontes M, Leite-Almeida H, Cerqueira R, Almeida A, Sousa N, Reis RL, Salgado AJ. Benefits of spine stabilization with biodegradable scaffolds in spinal cord injured rats. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2012 Aug 17;19(2):101-8.
 - 63- Heydari MB, Asgari M, Jafari N, Mohtavipour M, Zolfaghari M. Various Numerical and Analytical Methods for Studying the Electromagnetic Fields Effects on the Human Body: A Classical Review Article. *Paramedical Sciences and Military Health*. 2018 Dec 15;13(3):58-72.
 - 64- Jafari N, Heydari MB, Asgari M. Simulation of Mobile Radiations in Vicinity of Adult and Child Head. *Paramedical Sciences and Military Health*. 2018 Jun 15;13(1):1-7.
 - 65- Capogrosso M, Milekovic T, Borton D, Wagner F, Moraud EM, Mignardot JB, Buse N, Gandar J, Barraud Q, Xing D, Rey E. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature*. 2016 Nov;539(7628):284.
 - 66- Mathé G. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologues chez des humains irradiés à hautes doses accidentellement. *Rev. Fr. Etudes Clin. Biol.*. 1959;4:226-38.
 - 67- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000 Feb 25;287(5457):1433-8.
 - 68- Lu P, Jones LL, Snyder EY, Tuszynski MH. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. *Experimental neurology*. 2003 Jun 1;181(2):115-29.
 - 69- Cao QL, Zhang YP, Howard RM, Walters WM, Tsoulfas P, Whittemore SR. Pluripotent stem cells engrafted into the normal or lesioned adult rat spinal cord are restricted to a glial lineage. *Experimental neurology*. 2001 Jan 1;167(1):48-58.
 - 70- Shihabuddin LS, Horner PJ, Ray J, Gage FH. Adult spinal cord stem cells generate neurons after transplantation in the adult dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*. 2000 Dec 1;20(23):8727-35.
 - 71- Fehlings MG, Vawda R. Cellular treatments for spinal cord injury: the time is right for clinical trials. *Neurotherapeutics*. 2011 Oct 1;8(4):704-20.
 - 72- Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science*. 2000 Dec 1;290(5497):1775-9.
 - 73- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *Journal of neuroscience research*. 2000 Aug 15;61(4):364-70.
 - 74- Doucette R. PNS-CNS transitional zone of the first cranial nerve. *Journal of Comparative Neurology*. 1991 Oct 15;312(3):451-66.
 - 75- Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart S, Geraghty T, Mackay-Sim A. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain*. 2005 Oct 11;128(12):2951-60.
 - 76- Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, Hasse-Ferreira A, Capucho C, Peduzzi JD. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *The journal of spinal cord medicine*. 2006 Jan 1;29(3):191-203.
 - 77- Ramón-Cueto A, Plant GW, Avila J, Bunge MB. Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants. *Journal of Neuroscience*. 1998 May 15;18(10):3803-15.
 - 78- 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 Feb 1;25(2):425-35.
 - 79- Hill CE, Moon LD, Wood PM, Bunge MB. Labeled Schwann cell transplantation: cell loss, host Schwann cell replacement, and strategies to enhance survival. *Glia*. 2006 Feb;53(3):338-43.
 - 80- Oudega M, Xu XM. Schwann cell transplantation for repair of the adult spinal cord. *Journal of neurotrauma*. 2006 Apr 1;23(3-4):453-67.
 - 81- Mirsky R, Jessen KR, Brennan A, Parkinson D, Dong Z, Meier C, Parmantier E, Lawson D. Schwann cells as regulators of nerve development. *Journal of Physiology-Paris*. 2002 Jan 1;96(1-2):17-24.
 - 82- Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey: I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*. 1968 Mar 1;91(1):1-4.
 - 83- Neumann H, Wekerle H. Neuronal control of the immune response in the central nervous system: linking brain immunity to neurodegeneration. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1998;57(1):1.
 - 84- Popovich PG, Guan Z, Wei P, Huitinga I, van Rooijen N, Stokes BT. Depletion of hematogenous macrophages promotes partial hindlimb recovery and neuroanatomical repair after experimental spinal cord injury. *Experimental neurology*. 1999 Aug 1;158(2):351-65.
 - 85- Conley BJ, Young JC, Trounson AO, Mollard R. Derivation, propagation and differentiation of human embryonic stem cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004 Apr 1;36(4):555-67.
 - 86- Hendricks WA, Pak ES, Owensby JP, Menta KJ, Glazova M, Moretto J, Hollis S, Brewer KL, Murashov AK. Predifferentiated embryonic stem cells prevent chronic pain behaviors and restore sensory function following spinal cord injury in mice. *Molecular medicine*. 2006 Jan 1;12(1-3):34-46.
 - 87- Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, Totoiu M, Cloutier F,

- Sharp K, Steward O. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience*. 2005 May 11;25(19):4694-705.
- 88- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *cell*. 2006 Aug 25;126(4):663-76.
- 89- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *cell*. 2007 Nov 30;131(5):861-72.
- 90- Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, Fujiyoshi K, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Oct 4;108(40):16825-30.
- 91- Tsuji O, Miura K, Okada Y, Fujiyoshi K, Mukaino M, Nagoshi N, Kitamura K, Kumagai G, Nishino M, Tomisato S, Higashi H. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 Jul 13;107(28):12704-9.
- 92- Bethea JR, Nagashima H, Acosta MC, Briceno C, Gomez F, MARCILLO AE, Loo KI, Green J, Dietrich WD. Systemically administered interleukin-10 reduces tumor necrosis factor- α production and significantly improves functional recovery following traumatic spinal cord injury in rats. *Journal of neurotrauma*. 1999 Oct;16(10):851-63.
- 93- Li S, Liu BP, Budel S, Li M, Ji B, Walus L, Li W, Jirik A, Rabacchi S, Choi E, Worley D. Blockade of Nogo-66, myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble Nogo-66 receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury. *Journal of Neuroscience*. 2004 Nov 17;24(46):10511-20.
- 94- Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*. 1990 Oct 1;5(4):501-9.
- 95- Costigan M, Belfort K, Karchewski L, Griffin RS, D'Urso D, Allchorne A, Sitarski J, Mannion JW, Pratt RE, Woolf CJ. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *BMC neuroscience*. 2002 Dec;3(1):16.
- 96- Oliveira JT, Reis RL. Polysaccharide-based materials for cartilage tissue engineering applications. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2011 Jun 1;5(6):421-36.
- 97- Jukes JM, van Blitterswijk CA, de Boer J. Skeletal tissue engineering using embryonic stem cells. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2010 Mar;4(3):165-80.
- 98- Lanza R, Langer R, Vacanti JP, editors. Principles of tissue engineering. Academic press; 2011 Oct 13.
- 99- Silva GA, Ducheyne P, Reis RL. Materials in particulate form for tissue engineering. 1. Basic concepts. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2007 Jan;1(1):4-24.
- 100- Nomura H, Zahir T, Kim H, Katayama Y, Kulbatski I, Morshead CM, Shoichet MS, Tator CH. Extramedullary chitosan channels promote survival of transplanted neural stem and progenitor cells and create a tissue bridge after complete spinal cord transection. *Tissue Engineering Part A*. 2008 May 1;14(5):649-65.