

TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Nugaros smegenų pažeidimo patofiziologija

Kazys Vytautas Ambrozaitis, Egidijus Kontautas¹, Bronius Špakauskas, Dinas Vaitkaitis²
Kauno medicinos universiteto klinikų Neurochirurgijos klinika, ¹Ortopedijos ir traumatologijos klinika
²Kauno medicinos universiteto Ekstremaliosios medicinos katedra

Raktažodžiai: nugaros smegenų pažeidimas, patofiziologija, trauma.

Santrauka. Nugaros smegenų pažeidimas yra viena sunkiausių traumų. Pastaraisiais metais atlikta daug mokslinių tyrinėjimų norint nustatyti procesus, vykstančius pažeistose nugaros smegenyse. Eksperimentiniais ir klinikiniais tyrimais įrodyta, kad šiuos procesus galima suskirstyti į pirminį ir antrinį nugaros smegenų pažeidimo mechanizmus. Pirminis pažeidimas įvyksta, kai dėl mechaninės jėgos poveikio pasislinkę slankstelių kauliniai fragmentai ar tarpšlanksteliniai diskų dalys suspaudžia nervines struktūras ir pažeidžia nugaros smegenų kraujagysles. Pirminis pažeidimo mechanizmas sukelia antrinį. Taigi antrinį pažeidimo mechanizmą sudaro daug biocheminių ir viduje ląstelės vykstančių procesų, kurie tarpusavyje glaudžiai susiję. Išskiriami šie procesai: elektrolitų balanso pokyčiai, laisvųjų radikalų susidarymas, išemija, kuri išsivysto dėl kraujotakos reguliacijos sutrikimo pažeidimo vietoje, edema, uždegiminis atsakas, apoptozė ar genetiškai nulemta ląstelės mirtis ir kiti.

Šiame straipsnyje surinkti duomenys apie procesus, vykstančius pažeistose nugaros smegenyse. Norint sumažinti pacientų, patyrusių nugaros smegenų traumą, mirtingumą, taip pat sumažinti nugaros smegenų pažeidimą, būtina gerai žinoti patofiziologinius procesus, vykstančius pažeistose nugaros smegenyse.

Įvadas

Išsivysčiusiose pasaulio šalyse 15–40 žmonių iš milijono kiekvienais metais patiria nugaros smegenų sužalojimą (1). Du trečdaliai pacientų, patyrusių nugaros smegenų traumą, būna jaunesni kaip 30 metų, o maždaug pusei jų diagnozuojamas visiškas nugaros smegenų pažeidimas (2, 3). 55 proc. atvejų nugaros smegenų sužalojimas nustatomas kaklinėje dalyje (4). 48,3–79 proc. nukentėjusiųjų, patyrusių nugaros smegenų sužalojimą, miršta įvykio vietoje arba gydymo įstaigoje (5). 4,4–16,7 proc. pacientų miršta gydymo įstaigoje skyrus specifinį gydymą (6). Svarbiausi išgyvenimo faktoriai po nugaros smegenų pažeidimo yra paciento amžius, stuburo sužalojimo lygis, nugaros smegenų pažeidimo laipsnis (7). Norint sumažinti tokių pacientų mirtingumą, būtina gerai žinoti patofiziologinius procesus, vykstančius nugaros smegenyse sužalojus jas.

Nugaros smegenų sužalojimo patofiziologija apima pirminį ir antrinį mechanizmus (8).

Pirminis nugaros smegenų pažeidimo mechanizmas. Pirminis nugaros smegenų pažeidimas įvyks-

ta, kai nervinės struktūros suspaudžiamos pasislinkusių slankstelių kūnų ar jų elementų bei kaulo fragmentų. Nugaros smegenų pažeidimo laipsnis priklauso nuo jų suspaudimo trukmės, slankstelių struktūrų poslinkio ir kinetinės energijos dydžio, veikusio traumos metu (9, 10) (1 ir 2 lentelės).

Nugaros smegenų pažeidimo vietoje įvyksta nemažai patologinių pokyčių: susiformuoja kraujosruva, paburksta aplinkiniai audiniai, įvyksta neuronų nekrozė, aksonų fragmentacija, demielinizacija ir galiausiai susidaro cistos (11–15) (3 lentelė, 1 pav.).

Antrinis nugaros smegenų pažeidimo mechanizmas. Pirminis nugaros smegenų pažeidimo mechanizmas indukuoja kaskadą procesų antrinio pažeidimo (3, 12, 16–19) (4 lentelė).

Bendrieji širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiai. Nugaros smegenų pažeidimas anksčiausiai pasireiškia sisteminiu poveikiu, vadinamuoju neurogeniniu šoku, kuriam būdinga bradikardija, hipotenzija ir sumažėjęs širdies išstūmimo tūris. Šių pokyčių randasi dėl sumažėjusio simpatinės nervų sistemos tonuso (20).

1 lentelė. Amerikos nugaros smegenų pažeidimų asociacijos ir Tarptautinės paraplegijos draugijos nugaros smegenų pažeidimų vertinimo skalė

Pažeidimo laipsnis	Požymiai
A – visiškas pažeidimas	S4-S5 segmentų sritis (tarpvietė) visiškai nejautri ir nėra valingų judesių (išorinio išangės sutraukiamojo raumens veikla išnyksta)
B – dalinis pažeidimas	Žemiau neurologinės pažaidos išlikę jutimai, bet nėra valingų judesių, taip pat ir S4-S5 segmentų srityje
C – dalinis pažeidimas	Iš dalies išnykę jutimai ir (arba) judesiai S4-S5 segmentų srityje, o žemiau neurologinės pažaidos daugelio funkcionuojančių pagrindinių raumenų pajėgumas vertinamas mažiau nei trimis balais
D – dalinis pažeidimas	Išlikę jutimai ir (arba) judesiai S4-S5 segmentų srityje, o žemiau neurologinės pažaidos daugelio funkcionuojančių pagrindinių raumenų pajėgumas vertinamas daugiau kaip trimis balais
E – norma	Nepakitę jutimai ir judesiai. Galima hiperrefleksija

Neurologinio pažeidimo lygis – tai į uodeginę pusę nutolęs segmentas, kuriam būdingos nepakitusios judėjimo ir jutimų funkcijos. Nepakitusių jutimų ir judėjimo funkciją išsaugoję segmentai dažnai esti skirtingose kūno pusėse, todėl jutimai ir judesiai turi būti įvertinti abiejose kūno pusėse.

Raumenų jėga vertinama trimis balais, kai aktyvų judesį galima atlikti visa amplitude, be jokios pagalbos.

2 lentelė. Nugaros smegenų pažeidimo sindromai

Sindromas	Požymiai
Nugaros smegenų centrinio pažeidimo sindromas	Jeį pažeista kaklinė nugaros smegenų dalis, nusilpsta rankos arba jos paralyžiuojamos, susilpnėja skausmo, temperatūros ir lietimio jutimai. Iš dalies išnyksta jutimai tarpvietės srityje. Sutrinka šlapimo pūslės ir išorinio išangės sutraukiamojo raumens veikla. Kojų raumenų inervacija pažeidžiama mažiau
Brown-Sequard'o sindromas	Pažeidimo pusėje atsiranda galūnių judesių sutrikimas, susilpnėja propriocepinis (vibracinis ir padėties) jutimas, o priešingoje kūno pusėje susilpnėja skausmo ir temperatūros jutimas
Priekinės nugaros smegenų arterijos sindromas	Žemiau pažeidimo atsiranda judesių sutrikimas ir susilpnėja arba dingsta skausmo, temperatūros, lietimio jutimai, o vibracijos ir padėties jutimai mažiau pažeidžiami arba visiškai nepakinta
Nugaros smegenų kūgio sindromas	Dažniausiai pasireiškia šlapimo pūslės, žarnyno ir apatinių galūnių arefleksija

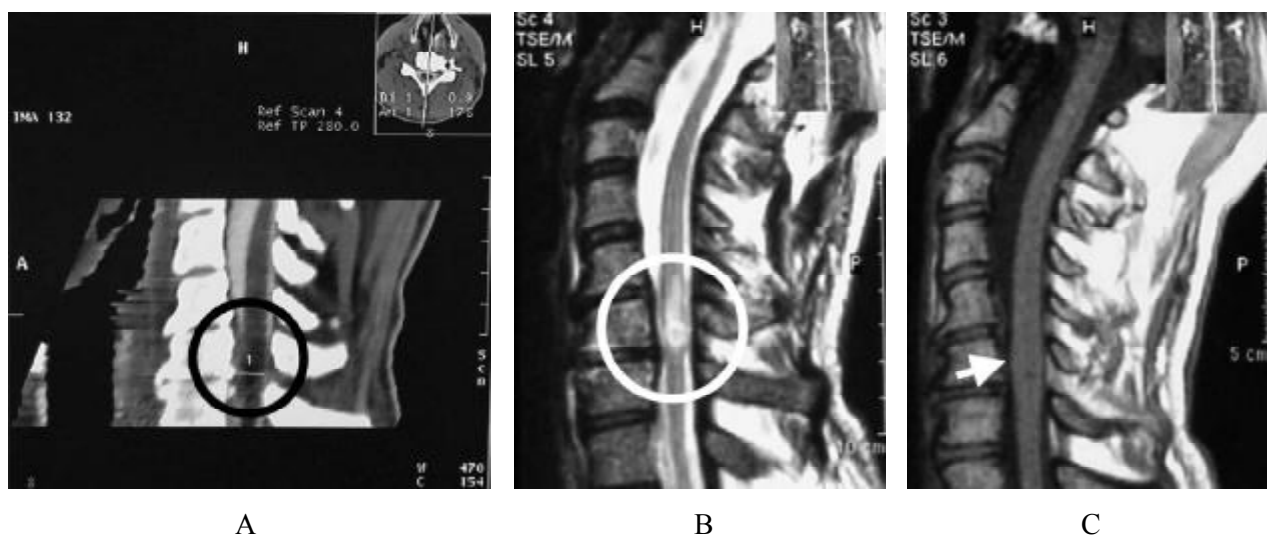
Nugaros smegenų kraujotakos sutrikimai. Kartu su sisteminė hipotenzija randasi ir vietinių nugaros smegenų mikrocirkuliacijos pokyčių, kurie dar labiau sumažina traumuotos vietos kraujotaką (12). Veikiant šiems faktoriams, formuojasi išeminė zona. Dauguma tyrėjų nurodo, kad nugaros smegenų pažeidimo laipsnis stipriai koreliuoja su išemijos laipsniu po traumos (21). Tiksliai išemijos, atsiradusios po traumos, priežastis išlieka neaiški. Skirtingų teorijų šalininkai nurodo daugelį priežasčių: trauma sukelia vazospazmą, mikrokraujagyslių endotelio paburkimą ir sienelių plyšimą, o dėl to randasi pažeidimo vietos išemija. Trauminiai faktoriai taip pat sukelia ir trombocitų agregaciją, ir

ekscitatorinių neurotransmiterių bei vazoaktyvių aminų atsipalaidavimą (12). Sužalojus nugaros smegenis, pažeidžiami jų kraujotakos autoreguliaciniai mechanizmai (22). Jeigu nugaros smegenys nepažeistos, tai autoreguliaciniai mechanizmai palaiko reikiamą kraujotaką, svyruojant sisteminiam kraujospūdžiui 50–130 mmHg, panašiai kaip galvos smegenys (23). Esant nugaros smegenų pažeidimui ir sutrikus autoreguliacijai, svyravimas sisteminio arterinio kraujospūdžio tampa labai svarbus. Nugaros smegenų kraujotaka tampa pasyviai priklausoma nuo sisteminio arterinio spaudimo. Dauguma tyrėjų rekomenduoja agresyvią infuzoterapiją ir adrenomimetikus (dopa-

3 lentelė. Elektroniniu mikroskopu nustatomi pokyčiai nugaros smegenyse po traumos

Laikas po traumos	Patologiniai pokyčiai
5 minutės	Eritrocitai difunduoja pro venulių sieneles į pilkąją nugaros smegenų medžiagą
15–30 minučių	Susiformuoja kraujosruvos perivaskuliniuose tarpuose, randasi aksonų pokyčių
1 valanda	Atsiranda chromatolizė ir išemijos požymių priekinių nugaros smegenų ragų ląstelėse. Kraujagyslių endotelio pažeidimas
4 valandos	Matoma susiformavusi hemoraginės nekrozės zona, kuri plinta centrifugiškai (nuo sužalojimo centro link periferijos) ir proksimalyn verpstės formos
Keletas parų	Polimorfonuklearinės ląstelės infiltruoja pažeidimo zoną, po to jas pakeičia makrofagai
Pirmoji savaitė	Centrinėje nekrozės zonoje atsiranda cistinių darinių
Keturios savaitės po traumos	Pažeidimo zonoje matoma cistinės ertmės su astrocitų glioze ir likusių aksonų demielinizacija

Lentelė sudaryta remiantis literatūros šaltiniais (11–15).



1 pav. 52 metų vyras patyrė traumą pargriuvęs ant nugaros

Po traumos nusilpo rankų ir kojų raumenų jėga. Atvežtam į ligoninę pacientui diagnozuotas dalinis nugaros smegenų pažeidimas. Atlikus stuburo kaklinės dalies kompiuterinę tomografiją (A), prieš tyrimą į nugaros smegenų kietojo dangalo maišą suleidus kontrastinės medžiagos, nustatytas nugaros smegenų apimties padidėjimas (pažymėta apskritimu). Po traumos praėjus 24 valandoms, atliktas magnetinio branduolių rezonanso tyrimas (B, C), nustatytas nugaros smegenų sumušimas ir edema (pažymėta apskritimu ir rodykle) (rentgenogramos atliktos autorių).

mino ir (ar) dobutamino), norint palaikyti reikiama širdies išstūmimo tūrį ir vidutinį kraujo spaudimą daugiau nei 90 mmHg (24). Nugaros smegenų kraujotakos ypatybės taip pat turi didelės įtakos nervinių struktūrų pažeidimui. Esant šioms kraujotakos ypatybėms, centrinė pilkoji nugaros smegenų medžiaga ir šalia esanti baltoji yra labiau pažeidžiamos traumos metu negu periferijoje esanti baltoji medžiaga (25). Baltosios medžiagos perfuzija sumažėja per 5 minutes po nugaros smegenų sužalojimo ir normalizuojasi per 15 minučių. Po nugaros smegenų traumos sužalojimo

vietoje esančioje pilkojoje medžiagoje susiformuoja kraujosruvos per pirmąsias 5 minutes, o kraujotaka visiškai išnyksta per pirmąją valandą ir tokia būklė išlieka 24 valandas (3).

Elektrolitų pokyčiai. Traumavus nugaros smegenis, pakinta elektrolitų pusiausvyra pažeidimo vietoje, t. y. padaugėja intraląstelinio natrio ir kalcio, ekstraląstelinio kalio, o tai nulemia neuronų depoliarizaciją (26). Natrio jonų patekimas į ląstelę sukelia hipoksine-išemine ląstelės mirtį dėl citotoksinės edemos, intraląstelinės acidozės ir kalcio jonų patekimo

4 lentelė. Pirminio nugaros smegenų pažeidimo mechanizmo sukelti procesai, nulemiantys antrinį jų pažeidimą

Procesas	Požymiai
Bendrieji širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiai	Suretėja širdies susitraukimų dažnis, sumažėja arterinis kraujospūdis, periferinių kraujagyslių pasipriešinimas, širdies išstūmimo tūris
Nugaros smegenų kraujotakos pokyčiai	Sutrinka autoreguliacija, susiformuoja kraujosruvos (ypač pilkojoje nugaros smegenų medžiagoje), ištinka spazmas, išsivysto trombozė ir sutrinka mikrocirkuliacija
Elektrolitų pusiausvyros pokyčiai	Padaugėja intraląstelinio kalcio, natrio, ekstraląstelinio kalio, padidėja natrio pralaidumas per ląstelės membraną
Biocheminiai pokyčiai	Susikaupia neurotransmiterių, ekscitotoksinių aminorūgščių (ypač glutamo), atsipalaiduoja arachidoninė rūgštis, susiformuoja laisvieji radikalai, padidėja prostaglandinų kiekis, pagreitėja lipidų peroksidacija, išsiskiria endogeniniai opioidai, citokinai
Uždegimas	Astroцитai, neuronai, endotelis, reaguodami į traumą, gamina citokinus
Edema	Paryškėja nugaros smegenų išemija
Energijos metabolizmo sumažėjimas	Sumažėja adenosino trifosfato gamyba
Apoptozė	„Programuota“ ląstelės žūtis

Lentelė sudaryta remiantis literatūros šaltiniais (3, 12, 16–19).

stabdymo naudojant atvirkštinės aktyvacijos Na-Ca pompą (16).

Kalcio jonai yra universalūs intraląstelių funkcijų reguliatoriai (27). Padidėjęs kalcio jonų kiekis gali aktyvuoti katabolinius fermentus, tokius kaip proteazės (kalpainus), lipazes (fosfolipazė A2) ir DNR-azes, kurios suardo pagrindines ląstelių struktūras ir nulemia ląstelės pažeidimą (28). Kalcio jonai prisitvirtina prie mitochondrijų membranų ir slopina adenosintrifosfato (ATF) gamybą ir pakeičia mitochondrinę elektronų srautą, kad formuotųsi laisvieji deguonies radikalai (29). Padidėjęs kalcio kiekis aktyvuoja fosfolipazę A2, kuri inicijuoja atsipalaidavimą arachidoninės rūgšties iš ląstelės membranos fosfolipidų. Iš šios riebalų rūgšties gali formuotis laisvieji radikalai bei susidaryti leukotrienai, tromboksanai ar prostaglandinai. Šios medžiagos tiesiogiai sunaikina ar destabilizuoja ląstelių membranas, sukelia trombocitų agregaciją, kraujagyslių spazmą arba padeda atsipalaiduoti lizosominiams fermentams (30–33).

Biocheminiai pokyčiai. Neurotransmiteriai, tokie kaip neuropeptidai, monoaminai ir ekscitotoksinių aminorūgštys atsipalaiduoja iš sužaloto nervinio audinio ir įtraukiami į antrinį nugaros smegenų pažeidimą, o tai nulemia nugaros smegenų edemos progresavimą ir išemiją. Ekscitotoksiškumas – ląstelės pažeidimas, kurį sąlygoja ekscitatoriniai neurotransmiteriai

(34). Glutamatas yra aktyviausia ekscitatorinė aminorūgštis centrinėje nervų sistemoje, kuri dalyvauja greitoje neurotransmisijoje ir sinapsių veiksmingumo moduliacijoje. Glutamatų kenksmingas poveikis veikia keletą receptorių, pats svarbiausias yra N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorius. Aktyvavus šiuos receptorių, daug kalcio jonų patenka į ląstelę, kur jie aktyvuoja jau minėtus katabolinius fermentus ir sukelia jos destrukciją.

Monoaminai (dopaminas, serotoninas) turi didelės įtakos mikrocirkuliacijos pokyčiams, kurių randasi iškart po nugaros smegenų sužalojimo (35). Norepinefrinas dalyvuoja formuojantis vazogeninei edemai (per keletą valandų po traumos), o laisvosios ekscitatorinės aminorūgštys atsakingos už vėliau susiformuojančią citotoksinę edemą (36, 37). Eksperimentinių tyrimų duomenimis, endogeninis opioidas dinorfinas A yra ligandas kappa opioidiniams receptoriams bei yra vienas svarbiausių procesuose, vykstančiuose po nugaros smegenų sužalojimo (38). Tą patvirtina radiniai, kad dinorfino imunoreaktyvumas iškart po traumos didėja ir priklauso nuo smegenų sužalojimo sunkumo (39).

Laisvieji radikalai yra labai reaktyvios molekulės, kurios išorinėje orbitaleje turi papildomą elektroną. Jie dažniausiai susidaro iš molekulinio deguonies (3). Superoksidas (O_2^-) susidaro dėl besitęsiančio elektronų srauto mitochondrijose. Veikiant dismutazei, su-

peroksidas paverčiamas H_2O_2 , o veikiant katalazei, suskaidomas į H_2O ir O_2 . Esant laisviems geležies jonams, atsipalaidavusiems iš hemoglobino, transferino ir feritino, arba esant sumažėjusiam pH ar deguonies radikalų kiekiui, H_2O_2 suformuoja labai reaktyvius hidroksilo radikalus ($HO\cdot$). Šie radikalai sukelia lipidų peroksidaciją, o sklisdami ląstelės paviršiumi, paveikia nuo fosfolipidų priklausančius fermentus, pakeičia esantį jonų gradientą bei pažeidžia ląstelės membraną. Vykstant šiam procesui, susidaro daug lipidų peroksidų, o tai sudaro sąlygas susidaryti didesniam kiekiui laisvųjų radikalų (40). Laisvieji radikalai taip pat gali susidaryti vykstant katecholaminų autooksidacijai, aktyvuojantis reakcijų grandinei, kurioje dalyvauja arachidoninė rūgštis, bei vykstant geležies katalizuojamai Haber–Weiss reakcijai, taip pat juos gamina aktyvuoti neutrofilai (41). Laisvieji radikalai sukelia kraujagyslių endotelio bei hematocefalinio barjero pažeidimų, o tai nulemia vazogeninės edemos formavimąsi, elektrolitų bei vandens homeostazės sutrikimą nerviniame audinyje (42). Šie radikalai, pažeisdami ląstelės apvalkalą ir mitochondrijų membranas, denatūruodami baltymus (pavyzdžiui, Na/K ATP-azę) ir suardydami DNR, pažeidžia ląsteles ir taip gali nulemti užprogramuotą jų mirtį (43–45).

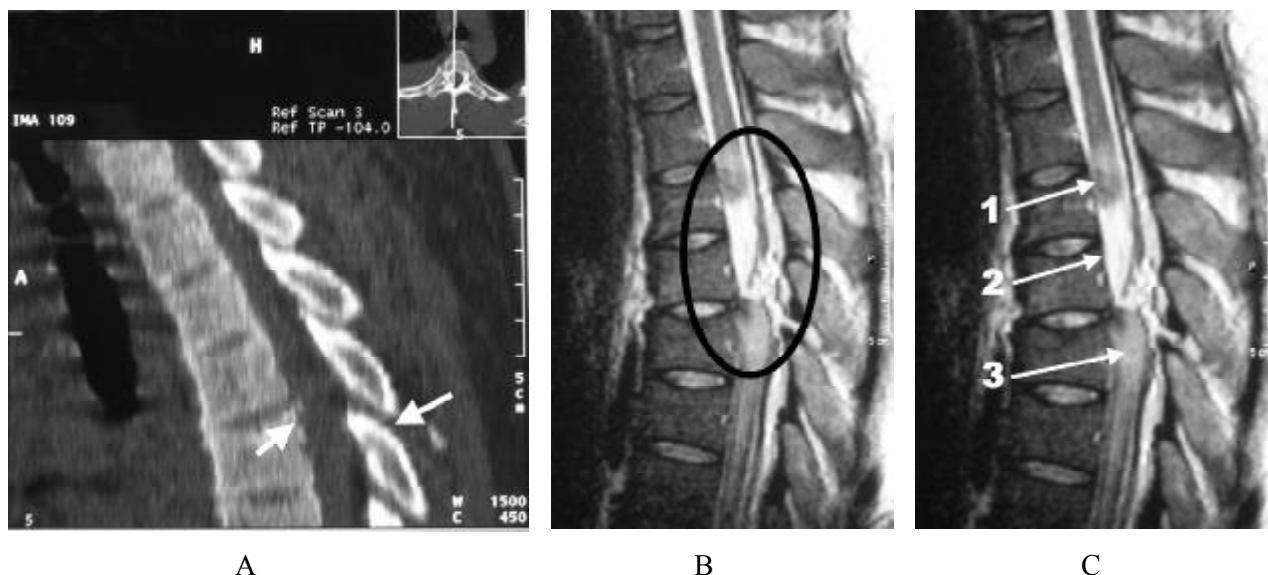
Uždegiminis atsakas. Pažeidimo vietoje traumas sukelta uždegiminė reakcija atsiranda ir vystosi labai greitai (15). Eksperimentiniais tyrimais įrodyta, kad pikas mikroglijos aktyvacijos sužalojimo centre esti

3–7 parą po traumas. Daugiausia aktyvuotų monocitų ir makrofagų traumas vietoje būna septintąją parą po sužalojimo. Rostraliai ir kaudaliai sužalojimo vietai nugaros ir šoniniuose pluoštuose didžiausia mikroglijos aktyvacija būna nuo antros iki ketvirtos savaitės po traumas. T limfocitai maksimaliai infiltruoja sužalojimo vietą 3–7 parą po traumas. Aktyvuoti astroцитai sužalojimo vietoje atsiranda 7–28 parą po traumas. Šios ląstelės išsisklaido aktyvuotoje mikroglijoje, bet būna ir šalia tos vietos, kur yra fagocituojančių makrofagų (45) (2 pav.).

Apoptozė. Apoptozė – tai ląstelės mirties mechanizmas, kurį apibūdina branduolių fragmentacija ir histologiškai nustatomi apoptoziniai kūnai, matomi kaip maži kamuoliukai bazofilinės medžiagos viduje ląstelės branduolio ar jos citoplazmoje. Apoptozė aktyvuojama genetinės programos. Skirtingai nuo ląstelės mirties apoptozė nulemia ląstelės susitraukimą, po to ją fagocituoja makrofagai. Ląstelės nekrozė apibūdinama jos paburkimu ir branduolio susitraukimu, apoptoziniai kūnai nesusidaro. Ląstelei nekrotizavus, atsipalaiduoja cheminės medžiagos, kurios pažeidžia aplinkinius audinius ir sukelia uždegiminį atsaką (46).

Apibendrinimas

Norint sumažinti pacientų, patyrusių nugaros smegenų traumą, mirtingumą, taip pat pagerinti nugaros smegenų pažeidimo gydymą, būtina gerai žinoti patofiziologinius procesus, vykstančius sužalojus jas.



2 pav. 33 metų vyras patyrė traumą eismo įvykiu metu

Atvežus į ligoninę, jam diagnozuotas visiškas nugaros smegenų pažeidimas nuo penktojo krūtinės segmento. Atlikus kompiuterinės tomografijos tyrimą (A), trauminių stuburo pakitimų nerasta (pažymėta krūtinės penktojo slankstelio sritis). Po traumas praėjus 24 valandoms, atliktas magnetinio branduolių rezonanso tyrimas ir nustatytas nugaros smegenų nuplėšimas (B) bei stuburo raiščių pažeidimas. Plyšusių nugaros smegenų galai edemiški (C) (pažymėti skaičiais 1 ir 3), o tarp jų tuščias kietojo nugaros smegenų dangalo maišas (pažymėtas skaičiumi 2) (rentgenogramos atliktos autorių).

Pathophysiology of acute spinal cord injury

Kazys Vytautas Ambrozaitis, Egidijus Kontautas¹, Bronius Špakauskas, Dinas Vaitkaitis²

Clinic of Neurosurgery, ¹Clinic of Orthopedics and Traumatology, Kaunas University of Medicine Hospital

²Department of Disaster Medicine, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: spinal cord injury, pathophysiology, trauma.

Summary. Spinal cord injury is one of the most devastating of all traumatic conditions that can be encountered by patients. Over the past years much research has been performed on elucidating the mechanisms of spinal cord injury. Experimental and clinical studies have suggested that acute spinal cord injury is a two-step process involving primary and secondary mechanisms. Primary injury of the spinal cord refers to the initial mechanical damage due to local deformation of the spine. Direct compression and damage of neural elements and blood vessels by fractured and displaced bone fragments or disc material occur after mechanical trauma. The secondary mechanism is initiated by the primary injury. The secondary mechanism includes a cascade of biochemical and cellular processes, such as electrolyte abnormalities, formation free radicals, vascular ischemia, edema, posttraumatic inflammatory reaction, apoptosis or genetically programmed cell death and another processes.

This review describes the pathophysiology of acute spinal cord injury. Knowledge of the pathophysiology of the acute spinal cord injury is crucial for successful management of the patients with these injuries.

Correspondence to E. Kontautas, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: egidijuskon@yahoo.com

Literatūra

- Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathol* 1995;5:407-13.
- Stover SL, Fine PR. The epidemiology and economics of spinal cord injury. *Paraplegia* 1987;25:225-8.
- Tator CH, Duncan EG, Edmonds VE, et al. Changes in epidemiology of acute spinal cord injury from 1947 to 1981. *Surg Neurol* 1993;40:207-15.
- Sekhon LHS, Fehlings MG. Epidemiology, demographics and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26(24S):2-12.
- Kraus JF, Franti CE, Riggins RS, et al. Incidence of traumatic spinal cord lesions. *J Chronic Dis* 1975;28:471-92.
- Kraus JF. Injury to the head and spinal cord: the epidemiological relevance of the medical literature published from 1960 to 1978. *J Neurosurg* 1980;4 Suppl:3-10.
- Claxton A, Wong DT, Chung F, et al. Factors predictive of hospital mortality and mechanical ventilation in patients with cervical spinal cord injury. *Can J Anaesth* 1998;45:144-9.
- Young W. Second injury mechanisms in acute spinal cord injury. *J Emerg Med* 1993;1:13-22.
- Stokes BT. Experimental spinal cord injury: a dynamic and verifiable injury device. *J Neurotrauma* 1992;9:129-31.
- Standards for Neurologic and Functional Classification of Spinal Cord Injury. Chicago. American Spinal Injury Association; 1992.
- Dohrman G, Wagner FJ, Bucy P. The microvasculature in transitory traumatic paraplegia. An electron microscopic study of the monkey. *J Neurosurg* 1971;35:263-71.
- Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 1991;75:15-26.
- Wagner F, Dhormann G, Bucy P. Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. *J Neurosurg* 1971;35:272-6.
- Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1971; 35:700-8.
- Blight A. Delayed demyelination and macrophage invasion: A candidate for secondary cell damage in spinal cord injury. *CNS Trauma* 1985;2:299-315.
- Agrawal SK, Fehlings MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons *in vitro*: Role of Na⁺, Na⁽⁺⁾ - K⁽⁺⁾ - ATPase, the Na⁽⁺⁾ - H⁽⁺⁾ exchanger and the Na⁽⁺⁾ - Ca⁽²⁺⁾ exchanger. *J Neurosci* 1996;16:545-52.
- Faden AI, Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol* 1988;23: 623-6.
- Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, et al. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand Suppl* 1980; 492:91-19.
- Casha S, Yu WR, Fehlings MG. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury. *Neuroscience* 2001;103:203-18.
- Guha A, Tator C. Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. *J Trauma* 1988;28:481-90.
- Fehlings M, Tator C, Linder R. The relationships among the severity of spinal cord injury, motor and somatosensory evoked potentials and spinal cord blood flow. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:241-59.
- Senter HJ, Venes JL. Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1979;50:198-206.
- Marcus M, Heistad D, Ehrhard J, et al. Regulation of total and regional spinal cord blood flow. *Circ Res* 1977;41:128-34.

24. Levi L, Aizik W, Belzberg H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention and prediction of outcome. *J Neurosurgery* 1993;33: 1007-16.
25. Wolman L. The disturbance of circulation in traumatic paraplegia in acute and late stages: a pathological study. *Paraplegia* 1965;2:213-6.
26. Moriya T, Hassan AZ, Young W, Chesler M. Dynamics of extracellular calcium activity following contusion of the rat spinal cord. *J Neurotrauma* 1994;11:255-63.
27. Balentine JD, Hilton CW. Ultrastructural pathology of axons and myelin in calcium-induced myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1980;39:339.
28. Bonventer JV, Koroshetz WJ. Phospholipase A2 (PLA2) activity in gerbil brain: characterization of cytosolic and membrane-associated forms and effects of ischemia and reperfusion on enzymatic activity. *J Lipid Mediat* 1993;6:457-71.
29. Braughler JM, Duncan LA, Goodman T. Calcium enhances in vitro free radical-included damage to brain synaptosomes mitochondria, and cultured spinal cord neurons. *J Neurochem* 1985;45:1288-93.
30. Young W. Role of calcium in central nervous system injuries. *J Neurotrauma* 1992;9:9-25.
31. Hall ED. Effects of the 21-aminosteroid U74006F in post-traumatic spinal cord ischemia in cats. *J Neurosurg* 1988;68: 462-5.
32. Braughler JM, Pregonzer JF, Chare RL, et al. Novel 21-amino steroids as potent inhibitors of iron-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1987;262:10438-440.
33. Taoka Y, Naruo M, Koyanagi E, et al. Superoxide radicals play important roles in the pathogenesis of spinal cord injury. *Paraplegia* 1995;33:450-3.
34. Anderson DK. Chemical and cellular mediators in spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992;9:143-5.
35. Olsson Y, Sharma HS, Pettersson A, et al. Release of endogenous neurochemicals may increase vascular permeability, include edema and influence all changes in trauma to the spinal cord. *Prog Brain Res* 1992;91:197-203.
36. Yone K. Role of endogenous norepinephrine in microcirculation after experimental acute spinal cord injury. *J Jpn Orthop Assoc* 1988;62:389-98.
37. Yoshino S, Yone K. Role of norepinephrine and excitatory amino acids in edema of the spinal cord after experimental compression injury in rats. *J Orthop Sci* 1998;3:54-9.
38. Faden A. Opioid and nonopioid actions mechanisms may contribute to dynorphin's pathophysiological actions in spinal cord injury. *Ann Neurol* 1990;27:67-74.
39. Faden A, Molineaux C, Rosenberger J, et al. Endogenous opioid immunoreactivity in rat spinal cord following traumatic injury. *Ann Neurol* 1985;17:386-90.
40. Hall ED, Braughler JM. Free radicals in CNS injury. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1993;71:81-105.
41. Maza S, Frishman W. Therapeutic options to minimize free radical damage and thrombogenicity in ischemic/reperfused myocardium. *Am Heart* 1987;114:1206-15.
42. Wei E, Christman C, Kontos H, Povlishock J. Effects of oxygen radicals on cerebral arterioles. *Am J Physiol* 1986;248H: 157-62.
43. Siesjo B, Agardh C, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metabol Rev* 1989;1:165-211.
44. Yoshida T, Limmroth V, Irikura K, Moskowitz MA. The NOS inhibitor, 7-nitroindazole, decreases focal infarct volume but not the response to topical acetylcholine in pial vessels. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:924-9.
45. Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J Comp Neurol* 1997;374:443-64.
46. Wyllie A, Kerr J, Currie A. Cell death: The significance of apoptosis. In: Bourne G, Danielli J, editors. *International review of cytology*. New York: Academic Press; 1980. p. 251-306.

Straipsnis gautas 2005 03 31, priimtas 2005 12 20

Received 31 March 2005, accepted 20 December 2005

Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>