



Rola rehabilitacji i problemy metodologiczne w zastosowaniu terapii naprawczych rdzenia kręgowego

The Role of Rehabilitation and Methodological Problems in Spinal Cord Repair Therapies

Piotr Tederko^{1,2(A,D,E,F)}, Marek Krasuski^{1,2(A,D,E)}, Jerzy Kiwerski^{2,3(A,D,E,F)},
Izabela Nyka^{1,2(A,D)}, Dariusz Białoszewski^{3(A,D,E)}

¹ Klinika Rehabilitacji, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Centrum Rehabilitacji w Konstancinie, Oddział II

³ Zakład Rehabilitacji Oddziału Fizjoterapii II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹ Rehabilitation Department, Medical University of Warsaw

² Rehabilitation Centre in Konstancin, 2nd Department

³ Division of Rehabilitation, Department of Physiotherapy, 2nd Medical Faculty, Medical University of Warsaw, Poland

STRESZCZENIE

Mimo szybkiego rozwoju badań dotyczących terapii naprawczych rdzenia kręgowego (TNRK) liczba wiarygodnych doniesień na temat ich przydatności klinicznej jest nadal mała. W artykule na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa podkreślono rolę i specyfikę kompleksowej rehabilitacji wykorzystującej modulowaną przez nią plastyczność ośrodkowego układu nerwowego w leczeniu obrażeń rdzenia kręgowego z zastosowaniem TNRK. Omówiono również, w oparciu o ustalenia dokonane w ramach International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis (ICCP), zagadnienia etyczne i metodologiczne związane z badaniami nad TNRK. Kompleksowe usprawnianie ruchowe wywiera działanie potencjalnie modyfikujące plastyczność rdzenia kręgowego i może stanowić istotne uzupełnienie TNRK warunkując osiągnięcie pożądanego efektu czynnościowego. Zachęcające wyniki prac na modelu zwierzęcym nie mogą być w prosty sposób transponowane na oczekiwania względem TNRK u ludzi. Wysoka jakość badań nad skutecznością i bezpieczeństwem TNRK wymaga podporządkowania się rygorystycznym wymogom metodologicznym. Istotnym punktem końcowym badań nad TNRK musi być wydolność funkcjonalna pacjenta.

Słowa kluczowe: uszkodzenie rdzenia kręgowego, terapie eksperymentalne, neuroplastyczność, metodologia badań eksperymentalnych

SUMMARY

Despite the rapid development of studies of spinal cord repair therapies (SCRT), there is still a dearth of reliable reports on their clinical usefulness. Basing on a review of current literature, this article emphasises the role and special character of comprehensive rehabilitation based on the modulation of central nervous system plasticity in the treatment of spinal cord injuries with the use of SCRT. Basing on guidelines by the International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis (ICCP), this article also discusses ethical and methodological issues of SCRT studies. Comprehensive motor rehabilitation exerts an effect that potentially modifies spinal cord plasticity and may significantly supplement SCRT, leading to expected functional effects. Encouraging results of animal studies cannot be directly translated into expectations regarding SCRT utility in people. Ensuring a high quality of studies on SCRT efficacy and safety necessitates compliance with rigorous methodological requirements. Functional ability of the patient needs to be a significant end-point of SCRT studies.

Key words: Spinal cord injury, experimental therapies, neuroplasticity, methodology of experimental studies





WSTĘP

Zorientowane funkcjonalnie kompleksowe leczenie usprawniające ma uznanie miejsce w terapii zaburzeń występujących po urazie rdzenia kręgowego (URK). Obok poprawy wydolności krążeniowo-oddechowej, zwiększania możliwości czynnościowego wykorzystania ruchów nieobjętych deficytem programu kinezyterapeutyczne oddziałują na ośrodki rdzeniowe zlokalizowane poniżej poziomu uszkodzenia. Funkcjonalny efekt terapii ruchem i odpowiednia stymulacja układu czucia jest wynikiem zmian kompensacyjnych w obrębie nienaruszonych obwodów neuronalnych, także aksonalnego bocznikowania i regeneracji tkanki nerwowej [1].

Wyniki prac badawczych nad TNRK budzą bardzo duże zainteresowanie i nadzieje zarówno u lekarzy klinicystów, jak i u osób niepełnosprawnych oraz ich bliskich [2]. Niedostatecznie udokumentowane doniesienia na temat pojedynczych przypadków poprawy po zastosowaniu eksperymentalnych prób leczenia, prace oparte na eksperymentach na zwierzętach zniekształcają postrzeganie problematyki URK, wpływają na pojawianie się nieracjonalnych oczekiwań i stwarzają pole do rozwoju budzących wątpliwości etyczne komercyjnych usług medycznych. Z tego względu badania nad rozwojem TNRK powinny być prowadzone ze szczególnym uwzględnieniem wymogów jakościowych i bioetycznych.

1. Usprawnianie ruchowe

W 1976 roku Basbaum i Wall sformułowali hipotezę „synaptycznego demaskowania” [7]. Opisali zjawisko ekspansji strefy odbiorczej w rogach tylnych rdzenia kręgowego w następstwie częściowej deafferentacji czuciowej. Według tej hipotezy określony region rdzenia kręgowego stanowi reprezentację znacznie szerszego obszaru obwodowego, niż wynika to z badania elektrofizjologicznego przeprowadzonego w prawidłowych warunkach. Według Calforda w pierwszych godzinach po URK dochodzi do retrakcji astrocytów i następnego wzrostu powierzchni apozycji synaptycznej. Większość impulsów wstępujących do pola recepcyjnego, które w warunkach prawidłowych podlegały aktywnemu hamowaniu albo wywoływały jedynie podprogowe pobudzenia, po uszkodzeniu prowadzi do niemal natychmiastowej ekspansji pola recepcyjnego [8]. Oznaczałoby to, że powstałe w procesie regeneracji nowe połączenia synaptyczne będą odmienne niż istniejące przed urazem.

W trakcie eksperymentów na szczurach przy zastosowaniu technik znakowania synaptycznego, oceny somatosensorycznych i motorycznych potencjałów wywołanych (SSEP i MEP) i obserwacji zachowania zwierząt udowodniono obecność zmian pla-

BACKGROUND

Functionally oriented comprehensive rehabilitation is a well-established therapy of the sequelae of spinal cord injury (SCI). Apart from improving cardiorespiratory fitness and increasing the scope of functional use of deficit-free movements, kinesiotherapeutic programmes influence spinal centres located below the injury level. The functional effect of movement therapy and appropriate stimulation of the sensory system is the result of both compensatory changes within intact neuronal circuitry as well as axonal sprouting and neural tissue regeneration [1].

The results of SCRT studies arouse the interest and hopes of both clinicians and disabled persons and their families [2]. Animal studies and insufficient study documentation behind isolated case reports of improvement after implementation of experimental treatment methods distort the perception of SCI-related issues, arouse irrational expectations and facilitate the development of ethically doubtful commercial healthcare services. Therefore, research on SCRT development needs to be carried out with special regard to quality and bioethical requirements.

1. Motor rehabilitation

In 1976 Basbaum and Wall proposed a hypothesis of “synaptic unmasking” [7]. They described the phenomenon of receptive field expansion in the dorsal horns of the spinal cord following partial sensory deafferentation. According to this hypothesis, a particular spinal region represents a markedly wider peripheral area than would be indicated by electrophysiological studies carried out under normal conditions. According to Calford, in the first few hours post-SCI there is astrocyte retraction and the resultant expansion of the area of synaptic apposition. Under normal conditions, the majority of impulses ascending to the receptive field are actively inhibited or cause only subliminal stimulation. However, after an SCI the expansion of the receptive field is almost immediate [8], which might mean that new synaptic connections which form in the regenerating spinal cord may be different from those existing prior to the injury.

The occurrence of plasticity-associated changes (compensatory sprouting from corticospinal tracts bridging the lesion with the formation of new functional synapses in individuals following an incomplete injury of the dorsal thoracic spine) has been demonstrated in synaptic marking experiments on





stycznych w postaci kompensacyjnego bocznicowania od szlaków korowo-rdzeniowych z nawiązaniem nowych funkcjonalnych synaps u osobników po uszkodzeniu połowicznym grzbietowej części piersiowego odcinka rdzenia [9].

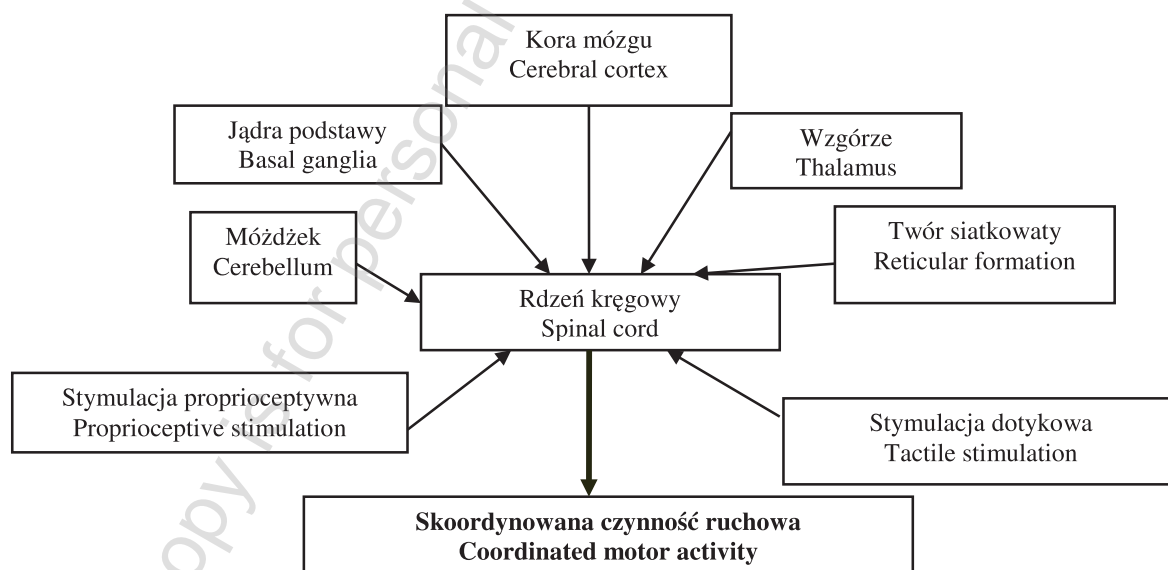
Doświadczenia nad funkcją rdzenia kręgowego zwierząt doprowadziły do sformułowania pojęcia generatora centralnego wzorca ruchu – zespołu łuków odruchowych, których aktywacja wyzwala w mięśniach obwodowych skoordynowaną czynność, np. kroczenia. Czynność odruchowa na poziomie rdzeniowym jest modyfikowana przez bodźce aferentne i eferentne (Ryc. 1) [10]. Udowodniono udział centralnego generatora wzorca ruchu w lokomocji minogów, ptaków, małp nienaczelnych, naczelnych, a także ludzi. Całkowite uszkodzenie rdzenia kręgowego nie eliminuje wszystkich odruchów lokomocyjnych czy związanych z postawą [11].

Dorosłe koty z eksperymentalnie wytworzoną paraplegią z poziomu T12 poddane treningowi chodu w podwieszeniu na bieżni z jednoczesną stymulacją uciskową brzucha i okolicy odbytu zdolne są osiągnąć odruch kroczenia. Zjawisko to nie występuje u nietrenowanych zwierząt z paraplegią. Po 3 tygodniach treningu stwierdzono znamienne obniżenie progu pobudliwości odruchów kroczenia. W trakcie dalszego treningu koty osiągnęły zdolność chodu na bieżni przez 10 minut bez podwieszenia. Przerwanie ćwiczeń na okres powyżej 6 tygodni prowadziło do zapominania nabytej umiejętności, zaś wtórne podjęcie treningu na bieżni przyczyniało się do szybszego powrotu funkcji chodu niż podczas pierwotnego tre-

nings, studies of somatosensory and motor evoked potentials (SSEP and MEP) and by monitoring animal behaviour [9].

Research on spinal cord function in animals has resulted in the development of the concept of “the central movement pattern generator” – a group of reflex arcs whose activation results in coordinated action of peripheral muscles (e.g. stepping). Reflex action in the spinal cord is modified by afferent and efferent stimuli (Fig. 1) [10]. Studies have revealed a contribution of the central movement pattern generator to the locomotion of lampreys, birds, non-primate mammals, primates, and humans. Complete spinal cord destruction did not eliminate all locomotor or postural reflexes [11].

Adult cats with experimental paraplegia at T12 were able to attain the stepping reflex following a programme of gait exercises in suspension on the treadmill with simultaneous compression of the abdomen and the anal area. This phenomenon did not occur in paraplegic animals which had not undergone the exercise programme. After 3 weeks of exercise, a significant reduction in the excitability threshold of the stepping reflex was seen. With continued training, the cats were able to walk on the track for 10 minutes without suspension. Discontinuation of exercises for over 6 weeks led to the loss of the acquired ability, while resumption of the treadmill exercises led to more rapid gait recovery than the primary programme [12]. The effect of exercises consisted in priming reflexes via proper stimulation of the spinal cord with afferent stimuli. The data



Ryc.1. Czynniki modulujące działanie centralnego wzorca lokomocji – rycina własna

Fig. 1. Factors modulating the activity of the central locomotion pattern – figure by the authors





ningu [12]. Efekt ćwiczeń polega na torowaniu odruchów poprzez właściwą stymulację rdzenia kręgowego bodźcami aferentnymi. Przedstawione wyniki sugerują występowanie śladów pamięciowych w rdzeniu kręgowym [13].

W trakcie doświadczeń na szczurach z paraplegią stwierdzono, że ćwiczenia chodu powstrzymują zanik rdzeniowych motoneuronów poniżej miejsca uszkodzenia. Trening chodu zapobiegał pourazowej atrofii komórek nerwowych i zmniejszaniu gęstości dendrytycznych połączeń synaptycznych [14].

Szczury z niepełnym uszkodzeniem rdzenia poddane treningowi chodu, u których później doprowadzono do pełnego uszkodzenia rdzenia wykazują lepsze zdolności lokomocyjne od szczurów z pierwotnie całkowitym uszkodzeniem rdzenia. Z doświadczenia wysnuto wniosek, że nawet niewielka ilość zachowanych aksonów zstępujących jest przydatna w torowaniu i koordynacji odruchów. Rezultat tej stymulacji zostaje zachowany także po wygaśnięciu bodźców eferentnych [15].

U osób w okresie ponad 6 miesięcy po URK w odcinku szyjnym opisano obecność odruchów międzykończynowych o krótkiej latencji mogących stanowić efekt synaptycznego odblokowania lub wytworzenia nowych połączeń między drogami aferentnymi i motoneuronami. Nasilenie tych odruchów wzrasta z upływem czasu po urazie. Calancie i wsp. w publikacji z 2005 roku sugerują, że odruchy międzykończynowe świadczą o aktywności regeneracyjnej neuronów poniżej miejsca uszkodzenia i mogą zostać wykorzystane w terapiach stymulujących plastyczność układu nerwowego [16].

Hicks i wsp. z Kanady w ramach prospektywnego badania na grupie 14 pacjentów z niepełnym deficytem neurologicznym w następstwie URK stosowali trening odtwarzania wzorca chodu w postaci treningu w podwieszeniu na bieżni. Autorzy ci wykazali korzystne krótko- i długotrwałe efekty w postaci poprawy funkcji lokomocyjnych [17]. Badacze szwajcarscy w trakcie wielośrodkowego badania uzyskali zbliżone wyniki u 20-osobowej grupy chorych leczonych z zastosowaniem robotycznych ortoz marszowych [18]. W ramach wielośrodkowego badania skuteczności treningu chodu na bieżni z podwieszeniem z udziałem 146 osób po upływie 8 tygodni od urazu. Dobkin i wsp. nie zaobserwowali znamionnego wpływu tej terapii na poprawę lokomocji w skali FIM, szybkości i dystansu chodu w porównaniu do grupy kontrolnej. Rezultat taki mógł być wynikiem znacznego odsetka osób ze stosunkowo dobrym stanem funkcjonalnym, które prawdopodobnie osiągnęłyby poprawę również przy użyciu standardowego treningu [19].

Winchester i wsp. w 2005 roku opublikowali doniesienie na temat wpływu specyficznego zadania-

suggest the storage of memory traces in the spinal cord [13].

Experiments on paraplegic rats showed that gait exercises inhibited atrophy of spinal motor neurons below the injury site. Gait training prevented both post-injury neural atrophy and the decrease in the density of dendritic synaptic connections [14].

Rats with incomplete spinal cord injury which had undergone gait training and in which complete spinal cord injury was subsequently induced presented better locomotor abilities than rats with primary complete spinal cord injury. The authors of that experiment concluded that even a minor quantity of intact descending axons was useful in reflex priming and coordination. The result of the stimulation was sustained also after efferent stimuli had disappeared [15].

The occurrence of short latency interlimb reflexes has been reported in patients >6 months post cervical SCI. This might be due to the unblocking of synaptic transmission or the formation of new connections between afferent pathways and motor neurons. These reflexes intensified with time after injury. A 2005 study by Calancie et al. suggested that interlimb reflexes signified regenerative activity of neurons below the site of the injury and might be used in therapies stimulating nervous system plasticity [16].

Hicks et al. from Canada carried out a prospective study of 14 patients with incomplete post-SCI neurological deficit that included the training of gait pattern recovery in suspension on a treadmill. The authors demonstrated short- and long-term benefits in the form of improved locomotor function [17]. A multicentre trial by Swiss scientists produced similar results in a group of 20 patients treated with robotic-assisted gait orthoses [18]. Dobkin et al. carried out a multicentre study of gait training efficacy on a treadmill with body-weight suspension with 146 participants 8 weeks following an injury. The authors did not observe a significant effect of this kind of therapy on locomotor improvement according to the FIM scale, and with respect to velocity and walking distance in comparison with the control group. These results might have been due to the presence of a considerable percentage of patients with quite good functional status, who would probably have also improved with standard training [19].

In 2005 Winchester et al. published a study describing the effect of a specific task-based rehabilitation strategy on plasticity in the supraspinal locomotor centres. Functional MRI demonstrated activation during the training of sensory and motor cortical areas and the cerebellum in a group of 4 persons with incomplete post-SCI deficit who underwent treadmill gait training with body-weight suspension [20].





wego treningu na plastyczność w nadrženiowych ośrodkach lokomocyjnych. Przy użyciu funkcjonalnego MRI na grupie 4 osób z niepełnym deficytem po URK poddanych nauce chodu na bieżni z podwieszeniem udokumentowano aktywację podczas treningu sensorycznych i motorycznych regionów kory mózgu oraz mózdzku [20]. Wpływ modulujący funkcję rdzenia poniżej poziomu uszkodzenia wywiera także kinezyterapia realizowana przy użyciu systemu robotycznego. Automatyczna orteza do treningu chodu LOKOMAT™ wykorzystana do treningu na bieżni zwiększa aktywność mięśnia czworogłowego i mięśni tylnej grupy uda w fazie przenoszenia i zmniejszenia aktywności zginaczy i prostowników stopy w porównaniu do wyników badania elektrofizjologicznego rejestrowanego podczas treningu marszowego na bieżni w podwieszeniu, co sugeruje wpływ treningu robotycznego na zmianę naturalnego wzorca ruchu u osób po URK [21]. Znany jest wpływ elektrostymulacji funkcjonalnej stosowanej w odległym okresie od urazu na stan neurologiczny i jakość życia w przypadkach niepełnych uszkodzeń rdzenia, w tym także na funkcje zwieraczy i czynność ręki [22,23,24]. Trening na bieżni w podwieszeniu stosowany całkowitym deficycie neurologicznym w następstwie URK, prowadzi do stymulacji układu czucia rdzenia kręgowego poniżej poziomu uszkodzenia. Terapia taka u zwierząt przynosi efekt funkcjonalny związany z aktywacją generatora centralnego wzorca chodu, u ludzi jednak nie prowadzi do znaczącej poprawy czynnościowej w zakresie zdolności możliwości niezależnego chodzenia [25,26,27].

Obiecujące perspektywy poprawy funkcjonalnej stwarzają ortezy, procesory ruchu, zespoły kontroli środowiska zewnętrznego czy systemy do stymulacji mięśni obwodowych i tkanki nerwowej wykorzystujące jako sygnał sterujący aktywność neuronalną kory mózgowej, rdzenia kręgowego powyżej uszkodzenia czy nerwów obwodowych [28,29].

Kinezyterapia jako narzędzie modulujące plastyczność naprawczą i kompensacyjną neuronów rdzeniowych i ponadrdzeniowych jest niezbędnym dopełnieniem terapii naprawczych rdzenia kręgowego (TNRK) i warunkuje przeniesienie ewentualnej poprawy strukturalnej na wynik funkcjonalny [10]. Warunkiem wiarygodnej oceny efektu naprawczego uzyskanego przy zastosowaniu TNRK jest standaryzacja interwencji stymulujących (ćwiczenia bierne, czynne, nauka chodu na bieżni, zastosowanie napędzanych ortez marszowych, stymulacja powierzchowna, proprioceptywna, elektrostymulacja) w grupach badanych i kontrolnych i zastosowanie właściwych narzędzi oceny stanu czynnościowego.

Kinesiotherapy with a robot-assisted system also has a modulating effect on spinal function below the level of the injury. A comparison of electrophysiological data obtained during brisk walking on the treadmill with body-weight suspension vs. walking with an automatic gait-training orthosis (LOKOMAT™) showed that the latter increased the activity of the quadriceps and posterior femoral muscles in the phase of swing and decrease in foot flexor and extensor activity, which suggests that robot-assisted training exerts an effect on the natural movement pattern in SCI patients [21]. It is known that late post-injury functional electrical stimulation has an effect on the neurological status and quality of life of patients with incomplete spinal cord injury, including sphincter and hand function [22,23,24]. Treadmill training with suspension in patients with complete post-SCI neurological deficit led to the stimulation of the sensory system of the spinal cord below the level of the injury. In animals, this therapy produced a functional effect associated with the activation of the central gait pattern generator. However, in people it did not lead to marked functional improvement of unsupported walking ability [25,26,27].

Orthoses, movement processors, external environment control units or peripheral muscle and neural tissue stimulation systems offer promise as regards functional improvement. These systems use the neuronal activity of the cortex, spinal cord above the injury or peripheral nerves as controlling signals [28,29].

Kinesiotherapy, as a modulator of the repair and compensatory plasticity of spinal and supraspinal neurons, is an essential complement of SCRT. It is also of key importance for the transfer of any structural improvement to functional outcomes [10]. Reliable assessment of the repair effect obtained through SCRT depends on standardization of stimulatory interventions (passive and active exercises, treadmill gait training, implementation of driven walking orthoses, superficial and proprioceptive stimulation, electrical stimulation) between experimental and control groups and the use of appropriate tools to assess functional status.





2. Metodologia badań nad TNRK

W rozwoju TNRK istotne znaczenie wydaje się mieć ocena możliwości komplementarnego stosowania różnych metod, które powinny wykazywać wzajemne synergistyczne wzmocnienie mające korzystny wpływ na stan czynnościowy [2]. W trakcie badań na zwierzętach stwierdzono, że neuroprotekcja z zastosowaniem metylprednizolonu i interleukiny IL-10 pogarsza wynik późniejszego zastosowania przeszczepów SC i OEC [30].

Rezultaty badań na modelu zwierzęcym nie są wystarczającą podstawą do formułowania wniosków o skuteczności i ewentualnej perspektywie zastosowań klinicznych metod eksperymentalnych. Wpływają na to zasadnicze anatomiczne i funkcjonalne różnice między zwierzęcym a ludzkim rdzeniem kręgowym. Zasięg i nasilenie strefy wtórnego uszkodzenia po zbliżonym urazie rdzenia wykazuje różnice międzygatunkowe [31]. Zwierzęta mają zachowaną większą gatunkową zdolność do regeneracji w obrębie OUN i różnią się od człowieka strukturą mieli-ny [32].

2.1. Dobór grupy

Poprawa neurologiczna związana z naturalnym przebiegiem choroby obserwowana jest niemal u wszystkich osób z URK. Zjawisko to w znamienny sposób utrudnia interpretację wyników, zwłaszcza w eksperymentach związanych z zastosowaniem terapii neuroprotektoryjnych, których istotą jest wczesna interwencja. Poprawa u osób z całkowitym deficytem neurologicznym zazwyczaj ma przewidywalny charakter i ograniczona jest do obszaru o częściowo zachowanej funkcji, podczas gdy w niecałkowitych deficytach spontaniczne polepszenie funkcjonalne odznacza się dużą zmiennością.

Udokumentowanie skuteczności postępowania leczniczego powinno być oparte na wynikach randomizowanych badań z podwójnie zaślepioną oceną. Bez zapewnienia odpowiedniej liczebności grup zwłaszcza w przypadku metod stosowanych we wczesnym okresie po urazie nie można uzyskać wiarygodnych wyników [33,34]. Wobec zjawiska spontanicznej poprawy liczebność badanej grupy ma rozstrzygające znaczenie dla możliwości stwierdzenia statystycznie znamiennej poprawy stanu neurologicznego. Przy zastosowaniu standardowej neurologicznej klasyfikacji URK (skala ASIA) w przypadku osób z pełnym deficytem – ASIA Impairment Scale, grupa A (AIS-A) dla uzyskania dowodu na poprawę w zakresie wybranego indeksu na poziomie 10 punktów badana grupa musi liczyć co najmniej 60 osób, natomiast przy oczekiwanej poprawie na poziomie 5 punktów liczebność musi wzrosnąć do 230 osób. W przy-

2. Methodology of SCRT studies

It appears important for SCRT development to assess the possibilities of complementary use of different methods. The methods should demonstrate reciprocal synergistic enhancement producing functional improvements [2]. Animal studies demonstrated that neuroprotection with methylprednisolone and IL-10 impaired the effects of subsequent SC and OEC grafting [30].

The results of studies of animal models are not sufficient to formulate conclusions regarding the efficacy and possible clinical application of experimental methods. The validity of animal studies is influenced by cardinal anatomical and functional differences between the animal and human spinal cord. The scope and severity of the secondary injury area after a similar injury differs between species. Animals possess a more marked generic capacity of CNS regeneration and their myelin structure is different from that of a human [32].

2.1. Study group selection

Neurological improvement associated with the natural history of SCI occurs in almost all SCI patients. This phenomenon significantly impedes the interpretation of results, especially in experiments involving neuroprotective therapies, in which early intervention is the key. An improvement in patients with complete neurological deficit is usually predictable and is limited to the area of partially retained function, while in incomplete deficits spontaneous functional improvement patterns are typically considerably varied.

Documentation of the efficacy of treatment should be based on the results of double-blind randomized studies. Reliable results cannot be obtained without ensuring appropriate sample sizes, especially with therapies used in the early post-SCI period [33,34]. In view of the phenomenon of spontaneous improvement, the number of participants is crucial for the possibility of reporting a statistically significant improvement of neurological status. When using the standard neurological SCI classification (ASIA score) of patients with complete deficit (ASIA Impairment Scale, group A – AIS-A), to obtain evidence of an improvement in an index at the level of 10 points, the study group must consist of at least 60 persons, while expected improvement at the level of 5 points requires an even bigger number of 230 persons. In case of a study with persons with incomplete injury the number of participants required to report significant improvement at the level of 10





padku badania z udziałem osób z uszkodzeniem niepełnym niezbędna liczba do stwierdzenia znamiennej poprawy na poziomie 10 punktów wynosi 277 osób, zaś na poziomie 5 punktów – 1105 osób [3].

W większości prób badających skuteczność i bezpieczeństwo TNRK wiekowe kryteria kwalifikacji obejmują grupę od 15 do 70 lat [5]. U osób bardzo młodych wpływ na oczekiwaną poprawę wywierac może częściowo zachowana zdolność regeneracji tkanki nerwowej. U starszych uczestników zmniejszone zdolności adaptacyjne i obecność obciążeń towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienie, schorzenia narządu ruchu, deformacje kręgosłupa, stosowanie wielu leków, pogorszona wydolność ogólna) mogą odpowiadać za fałszywie negatywny wynik terapii. Kwalifikacja osób poniżej 18 roku życia i ludzi z zaburzeniami funkcji poznawczych (współistniejące uszkodzenie mózgu) może rodzić problemy związane z uzyskaniem świadomej zgody.

Na możliwość udziału pacjenta w badaniu wpływa również przebieg leczenia urazu i jego konsekwencji. Wydaje się, że osoby, u których stosowano np. antybiotyki tetracyklinowe, steroidy, leki przeciwzapalne, erytropoetynę, niektóre leki przeciwpadaczkowe nie powinny uczestniczyć w badaniach ze względu na potencjalny wpływ tych preparatów na zjawisko neuroprotekcji [5].

2.2. Typ badania

Zgodnie ze standardami bezpieczeństwa Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice – GCP) przed wdrożeniem nowej interwencji terapeutycznej obowiązuje pomyślnie zakończenie trzech faz prób przedklinicznych i klinicznych.

Konstrukcja próby klinicznej i dobór narzędzi oceny ma za zadanie obiektywizację wyniku, a w szczególności uniezależnienie go od wpływu czynników wynikających ze sposobu pozyskiwania i obróbki danych, analizy i interpretacji wyników oraz społecznych oczekiwań. Najważniejsze cele I fazy badań to ustalenie bezpieczeństwa terapii, optymalizacja dawki czynnika leczniczego, określenie jego farmakokinetyki i farmakodynamiki. W przypadku czynnika o spodziewanym wąskim oknie terapeutycznym najważniejsze jest ustalenie górnej granicy dawki. Najczęściej badanie fazy I ma charakter otwarty.

Ocena skuteczności w fazie II powinna polegać na zastosowaniu ślepej próby. Wąskie kryteria włączenia pozwalają na sformowanie homogennej grupy badanej. Typowym celem II fazy badań klinicznych jest doprecyzowanie dawki i reżimu stosowania terapii. Często faza ta dzielona jest na podrzędne etapy. Połączenie I i II fazy eksperymentu stosowane jest rzadziej. Podstawowa trudność jednoczesnej oceny bez-

points is 277, and 1105 at the level of 5 points [3].

Most studies assessing SCRT efficacy and safety admit patients aged 15 to 70 years [5]. In very young patients, expected improvement may partly depend on the regenerative ability of neural tissue. In older patients, falsely negative therapy outcomes may be due to diminished adaptability and co-existing medical conditions (diabetes, hypertension, musculoskeletal diseases, spinal deformities, use of many medications, diminished overall fitness). The enrolment of persons below 18 years old and those with cognitive impairments (concomitant brain injury) may cause problems with obtaining informed consent.

The course of treatment of the injury and its consequences also affects the possibility of a patient's participation in a study. It appears that persons who have been administered tetracycline antibiotics, steroids, anti-inflammatory medications, erythropoietin, or some antiepileptic drugs should not take part in studies due to possible effect of these preparations on the neuroprotection phenomenon [5].

2.2. Study type

According to the safety standards of Good Clinical Practice (GCP), three phases of preclinical and clinical trials must be completed before a new therapeutic intervention can be implemented in clinical practice.

The design of a clinical trial and selection of assessment tools aim at guaranteeing objective study outcomes that are, in particular, independent of the effects of factors related to data acquisition and processing, result analysis and interpretation, and social expectations. The most important objectives of phase I studies are to determine therapeutic safety, optimize dosage, and determine the drug's pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. In the case of medication with an expected small therapeutic window, the determination of the maximum dose is the most important. Phase I studies are most commonly open-label trials.

Efficacy assessment in Phase II studies should consist in the implementation of a blinded trial design. Narrow inclusion criteria facilitate the formation of a homogeneous study group. Typical objectives of Phase II studies include precise determination of dosages and therapeutic regimens. These studies are frequently divided into subphases while com-





pieczeństwa i pozyskiwania wstępnych wyników skuteczności TNRK polega na doborze grupy. Wymagana jest rekrutacja dużej jednorodnej grupy dobranej w ten sposób, by ewentualny stopień spontanicznej poprawy neurologicznej i czynnościowej był przewidywalny i nie zafałszował efektu terapeutycznego [6].

Badanie III fazy powinno mieć charakter randomizowanej podwójnie ślepej próby. Jej celem jest potwierdzenie wstępnej oceny skuteczności terapii. Warunkami wiarygodności wyników jest poszerzenie kryteriów wstępnych w ten sposób, by grupa badana ilustrowała docelową populację, do której adresowana jest terapia oraz odpowiednia liczebność grupy. W USA przed zaaprobowaniem eksperymentalnej metody wymagane jest zazwyczaj przeprowadzenie dodatkowego badania fazy III. Dalsze poszerzanie wiedzy na temat bezpieczeństwa, interakcji, przeciwwskazań czy optymalizacji algorytmu terapeutycznego odbywają się już po rejestracji nowego sposobu leczenia w ramach badań fazy IV.

Na zasadzie randomizacji można tworzyć grupy równoległe, dla porównania rozmaitych opcji terapeutycznych i placebo [35], lub wykonać analizę typu crossover, gdzie w poszczególnych grupach wprowadza się sekwencję terapii (np. placebo, a po nim aktywną terapię) [36] sprawiając, że uczestnicy stanowią sami dla siebie grupę kontrolną. Takie rozwiązanie może dać wiarygodne wyniki jedynie w przypadku doboru osób o stabilnym stanie neurologicznym i funkcjonalnym (np. osoby z pełnym deficytem neurologicznym w odległym okresie od URK). W próbach zaprojektowanych do badania efektu synergii dwóch lub więcej terapii stosuje się model wieloczynnikowy [6].

Celem uniknięcia selektywnego publikowania wyników i wdrażania zasad dobrej praktyki klinicznej International Committee of Medical Journal Editors [37] w porozumieniu ze Światową Organizacją Zdrowia utworzyli publiczny rejestr badań klinicznych zobowiązujący badaczy do opublikowania wyników próby.

Spełnienie kryteriów zaślepienia uczestnika i badającego w przypadku próby z lekiem podawanym ogólnie zazwyczaj nie sprawia problemów natury etycznej. Wątpliwości powstają przy terapiach wymagających wykonania zabiegu chirurgicznego. Nie można zakładać, że „grupa poddana standardowemu leczeniu” spełnia warunki grupy kontrolnej dla chirurgicznych TNRK, zwłaszcza jeśli zabieg chirurgiczny odbywa się w trybie planowym. Leczenie operacyjne po URK nie jest obecnie regulowane standardami o powszechnym zasięgu [5]. Zmiana stanu neurologicznego i funkcjonalnego może być wynikiem nie tylko miejscowego zastosowania czynnika leczeni-

binng Phase I and II studies is encountered more rarely. The basic difficulty in simultaneous safety assessment and obtaining preliminary SCRT efficacy results consists in the selection of subjects. The sinequa-non is the enrolment of a large homogeneous group formed so as to expect a predictable possible degree of spontaneous neurological and functional improvement that does not influence the therapeutic effect [6].

A Phase III trial should be a randomized double-blind study. Its objective is to confirm the preliminary assessment of therapeutic efficacy. Reliability of the results is ensured if the set of preliminary criteria is expanded to guarantee a study group makeup that reflects the target population of the therapy being investigated and the number of participants is appropriately high. In the USA, gaining approval for an experimental method usually requires an additional phase III trial. Further broadening of the knowledge on safety, interactions, contraindications or optimization of the therapeutic algorithm takes place in the course of post-marketing studies after the new method of treatment has been approved for marketing.

Randomization is used to form parallel groups to compare various therapeutic options and placebo [35], or carry out a crossover trial, where therapies are introduced sequentially in individual groups (e.g. placebo followed by active therapy) [36], so that the subjects are also a control group. This design may produce reliable results only when the participants are neurologically and functionally stable (e.g. persons with complete neurological deficit long after SCI). In studies designed to assess the synergy of two or more therapies, a multifactor model is used [6].

In order to implement the rules of good clinical practice and avoid publishing results selectively, the International Committee of Medical Journal Editors [37] in cooperation with the World Health Organisation has created a public register of clinical studies where researchers are obliged to publish study results.

Complying with the criteria of blinding the subject and the examiner in the case of a trial with a systemically administered drug does not usually pose ethical problems. Doubts arise with therapies requiring a surgery. It must not be assumed that a “group undergoing standard treatment” meets the conditions of a control group for surgical SCRTs, especially with elective surgery. Post-SCI surgery is not regulated by any generally accepted standards at present [5]. The change in neurological and functional status may be the result not only of local application of a medical agent (e.g. cell graft), but also decompres-





czego (np. przeszczepu komórkowego), ale również dekompresji, usunięcia zrostów śródkanałowych, torbieli pajęczynówkowych, blizny gлевой, zmiany warunków krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego, a także oczekiwań badacza czy osoby poddanej leczeniu. Wykonywanie u osób z grupy kontrolnej „operacji placebo” na ośrodkowym układzie nerwowym budzi zastrzeżenia w kontekście możliwych powikłań, zwłaszcza u przedstawicieli tak obciążonej populacji jak osoby po URK. Wysokiej jakości próby kliniczne z zastosowaniem podwójnej ślepej kontroli stosowano w ocenie skuteczności transplantacji neuronalnych w chorobie Parkinsona [38]. Istotną korzyścią (potencjalnie przeważającą indywidualne ryzyko osób z grup kontrolnych) płynącą z badań podobnego typu nad chirurgicznymi TNRK, jest weryfikacja wartości metod leczniczych, które bez tego zostałyby upowszechnione [5], także w formie komercyjnych usług medycznych. Warto wspomnieć, że wskutek niedoskonałości warsztatu metodologicznego w różnych dziedzinach chirurgii wprowadzono do powszechnego stosowania metody, o których dziś wiadomo, że są nieskuteczne (np. połączenia omijające od tętnicy sutkowej w chorobie niedokrwiennej serca, czy połączenia krążenia zewnątrzczaszkowego ze śródczaszkowym w zaburzeniach ukrwienia mózgu [39]).

Badania nad eksperymentalnymi terapiami bywają źródłem poważnych zastrzeżeń etycznych [40,41]. W przypadku TNRK kontrowersje biotyczne najczęściej dotyczą:

- kwalifikacji pacjentów do prób klinicznych i trudność oceny stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka. Szczególnego znaczenia nabiera brak obiektywnych metod klinicznych potwierdzających obecność całkowitego i nieodwracalnego uszkodzenia rdzenia. Decyzja niektórych osób na udział w eksperymentalnym leczeniu następstw URK nie jest podyktowana rozsądnym wyborem między potencjalną korzyścią a grożącym powikłaniem, ale raczej wyrazem desperackiego poszukiwania każdej, nawet nieracjonalnej opcji dającej nadzieję poprawy stanu funkcjonalnego. Formuła świadomej zgody powinna redukować ryzyko nieracjonalnych oczekiwań i roszczeń związanych z udziałem w badaniach, a w szczególności zawierać następujące informacje: 1 – ze względu na brak dostatecznych informacji o bezpieczeństwie i skuteczności eksperymentalna interwencja nie może być traktowana jako leczenie, a jedynie forma badania naukowego; 2 – udział w badaniu nie wyklucza możliwości terapii metodami o uznanej skuteczności; 3 – udział pacjenta jest dobrowolny i w każdym etapie próby ma on możliwość wycofania zgody bez podania przyczyny.

or the removal of intracanal adhesions, arachnoid cysts, glial scar, change of conditions of cerebro-spinal fluid circulation and also the expectations of the examiner or the subject. “Placebo surgery” in the central nervous system in control groups arouses reservations in terms of possible complications, especially in a population with so many co-morbidities as post-SCI patients. High-quality double-blind controlled clinical trials were used to assess the efficacy of neuronal transplantation in Parkinson’s disease [38]. A significant advantage (potentially exceeding the individual risk of control group subjects) of similar studies of surgical SCRTs is the verification of value of therapeutic methods which would otherwise be popularised [5], also as commercial healthcare services. It is worth mentioning that due to methodological shortcomings in different areas of surgery several methods were introduced into common use that are now known to be ineffective (e.g. mammary artery bypass grafts in ischaemic heart disease, or connections between extracranial and intracranial circulation to treat poor brain perfusion [39]).

Studies on experimental therapies may give rise to serious ethical reservations [40, 41]. In the case of SCRT bioethical controversy usually refers to:

- the enrolment of patients in clinical trials and the difficulty in the assessment of the risk-benefit ratio. The lack of objective clinical methods to confirm complete and irreversible spinal cord injury is of special significance. The consent of some persons to participate in experimental treatment of SCI sequelae is not based on an informed choice between possible advantages and complications, but is actually a sign of desperate search for any, even irrational, options which give hope for functional improvement. The informed consent form should reduce the risk of irrational expectations and claims related to participation in a study. It should include the following information in particular: 1- on account of the lack of sufficient safety and efficacy data, the experimental intervention may not be perceived as treatment but only as a form of scientific study; 2- the participation in the study does not exclude the possibility of treatment with methods of recognised efficacy; 3- the participation of a patient is voluntary and the patient can withdraw his or her consent without further explanation at any stage of the study.
- the implementation of repair therapies in persons with injury in the cervical, low thoracic and lumbar spine. Patients with high-thoracic paraplegia appear to be the best candidates for experimental treatment. Possible deterioration of neurological





- stosowania terapii naprawczych u osób z urazem w odcinku szyjnym, niskim piersiowym i lędźwiowym. Najlepszymi kandydatami do eksperymentalnego leczenia wydają się pacjenci z wysoką paraplegią piersiową. Ewentualne pogorszenie stanu neurologicznego u tych osób nie przynosi tak widocznej deterioracji funkcjonalnej, jak u osób z tetraplegią, czy niską paraplegią [5]. Należy zdać sobie jednak sprawę, że mimo technicznego zaawansowania elektrodiagnostyki obiektywna ocena poprawy neurologicznej w odcinku piersiowym rdzenia sprawia największe problemy metodologiczne [4,42].
- stosowania tkanek płodowych [5]. Powszechne zalecenie stosowania tkanek pochodzenia płodowego w terapiach naprawczych musi być poprzedzone precyzyjnym określeniem stosunku zysków (w postaci permanentnej i użytecznej poprawy funkcjonalnej) do ryzyka (związanego między innymi z możliwością powikłań nowotworowych po zastosowaniu komórek macierzystych, niewłaściwej migracji wszczepionego materiału, reakcji odrzucenia przeszczepu, a także ogólnych powikłań neurochirurgicznych, takich jak infekcja, krwawienie czy zatorowość) [43]. Ponadto, w licznych krajach korzystanie z tkanek pobranych z płodów ludzkich uzyskanych w wyniku aborcji budzi ostry sprzeciw zwolenników ochrony życia od poczęcia do naturalnej śmierci.

2.3. Narzędzia oceny

Pierwszorzędne znaczenie w ocenie skuteczności leczenia ma stopień i poziom zaburzeń neurologicznych, jednak począwszy od II fazy badań powinno się uwzględnić ocenę czynnościową i jakość życia badanych.

Klasyfikacja ASIA oparta na klinicznym pomiarze siły mięśniowej, czucia powierzchownego i czucia bólu wraz z pięciopunktową skalą uszkodzenia AIS jest najbardziej rozpowszechnionym narzędziem oceny neurologicznej osoby po URK.

Elektrodiagnostyka, zwłaszcza w zakresie MEP i SSEP stanowi ważne narzędzie obiektywizujące stopień zaburzeń neurologicznych [4]. Kliniczne zastosowanie ilościowej oceny czucia z użyciem kontrolowanej stymulacji uciskowej, wibracyjnej i termicznej oraz techniki pomiaru prądu czuciowego impulsu elektrycznego jest krokiem ku obiektywizacji badania czucia [44,45]. Metody te charakteryzują się większą czułością od badania według wytycznych ASIA także w strefie częściowych zaburzeń czucia [4,44].

Nicotra i wsp. w 2004 roku i Claydon i wsp. w 2006 roku zaproponowali wzbogacenie standardowej oceny stanu czynnościowego po URK o jakościowe i ilo-

status in those persons does not result in such visible functional deterioration as in quadriplegic or low-paraplegic persons [5]. However, it needs to be highlighted that in spite of technological progress of electrodiagnostic techniques, objective assessment of neurological improvement in the thoracic segment of the spinal cord poses the most serious methodological problems [4, 42].

- the use of foetal tissues [5]. Commonly advised use of foetal tissues in repair therapies must be preceded by precise determination of the ratio of benefits (permanent and useful functional improvement) to risks (e.g. the possibility of the development of tumours following stem cell transplantation, inappropriate migration of the graft, graft rejection and also general neurosurgical complications such as infection, haemorrhage or embolism) [43]. Moreover, in many countries, the use foetal tissues obtained via abortion is strongly objected to by advocates of the protection of human life from conception to natural death.

2.3. Assessment tools

The degree and level of neurological disorder is of the utmost significance in the assessment of treatment efficacy. However, starting with Phase II studies, functional assessment and the quality of life of subjects should be taken in consideration.

The ASIA classification, based on clinical measurement of muscle strength, superficial sensation and pain sensation together with a 5-point injury severity scale (AIS), are the most common tools in the neurological assessment of post-SCI patients.

Electrodiagnostic methods, especially MEP and SSEP, constitute important tools of objective assessment of severity of neurological disorders [4]. Clinical application of quantitative assessment of sensation with controlled compression, vibration and thermal stimulation and the measurement of sensory threshold of electric impulses is a step towards objective sensation testing [44,45]. These techniques are more sensitive than assessment based on ASIA guidelines also in the area of partial sensory impairment [4,44].

Nicotra et al. in 2004 and Claydon et al. in 2006 proposed to complement the standard post-SCI func-





ściowe pomiary zaburzeń funkcji wegetatywnych oparte na pomiarach odruchowego rozszerzenia naczyń w reakcji na bodziec cieplny i pobudliwości współczulnej skóry [46,47].

Ocena skuteczności leczenia powinna bazować na odległym efekcie czynnościowym. Cenne mogą okazać się także narzędzia do specyficznej oceny funkcji u osób po URK jak test wydolności lokomocyjnej (WISCI) [48], Tetraplegia Hand Measure oparty na zmodyfikowanym teście Sollermannna wzbogaconym o ilościową ocenę czucia [4], czy globalna ocena funkcjonalna (np. przy użyciu Quadriplegia Index of Function [49]). W ocenie jakości życia będących istotnym punktem końcowym badań III fazy prócz niespecyficznych narzędzi, takich jak formularz SF-36 czy SWLS (Satisfaction with Life Survey) warto zastosować również swoiste narzędzia oceniające jakość życia w odniesieniu do nasilenia bólu czy spastyczności. Istotne narzędzia pomocnicze w ocenie terapii naprawczych rdzenia kręgowego obejmują: magnetyczny rezonans jądrowy (MR), spektroskopia MR, a zwłaszcza funkcjonalny MR [4].

WNIOSKI

1. Kompleksowe usprawnianie ruchowe wywiera działanie potencjalnie modyfikujące plastyczność rdzenia kręgowego i może stanowić istotne uzupełnienie TNRK warunkując osiągnięcie pożądanego efektu czynnościowego.
2. Zachęcające wyniki prac na modelu zwierzęcym nie mogą być w prosty sposób transponowane na oczekiwania względem TNRK u ludzi.
3. Wysoka jakość badań nad skutecznością i bezpieczeństwem TNRK wymaga podporządkowania się rygorystycznym wymogom metodologicznym. Istotnym punktem końcowym badań nad TNRK musi być wydolność funkcjonalna pacjenta.
4. Eksperymentalne publikacje na temat terapii naprawczych wpływają obecnie na nieadekwatny wzrost społecznych oczekiwań związanych z poprawą wyników leczenia obrażeń kręgosłupa powikłanych uszkodzeniami rdzenia kręgowego.
5. Przyjęcie przez wszystkich badaczy takich samych etycznych i metodologicznych wymogów dla programów badań klinicznych nad TNRK, w tym również skuteczności leczenia rehabilitacyjnego, jest warunkiem sine qua non dla ich wiarygodności naukowej.

tional status assessment with qualitative and quantitative measurements of vegetative function disorders based on measurements of reflex vasodilation in response to a thermal stimulus and sympathetic excitability of the skin [46,47].

Treatment efficacy assessment should be based on long-term functional outcomes. The following tools for specific function assessment in post-SCI patients may be valuable: locomotor performance test (WISCI) [48], Tetraplegia Hand Measure, based on the modified Sollermann test enhanced with quantitative sensation assessment [4], or global functional assessment (e.g. with the Quadriplegia Index of Function [49]). In the assessment of the quality of life, which is an important end-point of Phase III trials, apart from non-specific tools such as the SF-36 or SWLS (Satisfaction With Life Survey), it is also worth using specific tools assessing quality of life via pain intensity or spasticity. Important supplementary tools in the assessment of spinal cord repair therapies encompass magnetic resonance imaging (MRI), NMR spectroscopy, and especially functional MRI [4].

CONCLUSIONS

1. Comprehensive motor rehabilitation exerts an effect that potentially modifies spinal cord plasticity and may significantly supplement SCRT, leading to expected functional effects.
2. Encouraging results of animal studies cannot be directly translated into expectations regarding SCRT utility in people.
3. Ensuring a high quality of studies on SCRT efficacy and safety necessitates compliance with rigorous methodological requirements. Functional ability of the patient needs to be a significant end-point of SCRT studies.
4. Experimental publications on repair therapies currently contributed to an unjustified increase in social expectations associated with the improvement of treatment results of spinal injuries complicated with spinal cord injuries.
5. The same ethical and methodological requirements for SCRT clinical trial programmes, including the efficacy of rehabilitation, need to be adopted by all researchers as the sine qua non of the scientific reliability of such studies.





PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Maier IC, Baumann K, Thallmair M, Weinmann O, Scholl J, Schwab ME. Constraint-induced movement therapy in the adult rat after unilateral corticospinal tract injury. *J Neurosci* 2008;28(38):9386-403.
2. nasza druga praca
3. Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D i wsp. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 2007;45(3):190-205.
4. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF i wsp. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* 2007;45(3):206-21.
5. Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M, Rask C i wsp. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP Panel: clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord* 2007;45(3):222-31.
6. Lammertse D, Tuszynski MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, Rask C i wsp. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: clinical trial design. *Spinal Cord* 2007;45(3):232-42.
7. Basbaum AI, Wall PD. Chronic changes in the response of cells in adult cat dorsal horn following partial deafferentation: the appearance of responding cells in a previously non-responsive region. *Brain Res* 1976;116(2):181-204.
8. Calford MB. Dynamic representational plasticity in sensory cortex. *Neuroscience* 2002;111(4):709-38.
9. Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O, Mettenleiter TC, Weinmann O, Schwab ME. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nat Neurosci* 2004;7(3):269-77.
10. Ruff RL, McKerracher L, Selzer ME. Repair and neurorehabilitation strategies for spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:1-20.
11. Bradbury EJ, McMahon SB. Spinal cord repair strategies: why do they work? *Nat Rev Neurosci* 2006;7(8):644-53.
12. Rossignol S, Chau C, Giroux N, Brustein E, Bouyer L, Marcoux J i wsp. The cat model of spinal injury. *Prog Brain Res* 2002;137:151-68.
13. De Leon RD, Hodgson JA, Roy RR, Edgerton VR. Retention of hindlimb stepping ability in adult spinal cats after the cessation of step training. *J Neurophysiol* 1999;81(1):85-94.
14. Gazula VR, Roberts M, Luzzio C, Jawad AF, Kalb RG. Effects of limb exercise after spinal cord injury on motor neuron dendrite structure. *J Comp Neurol* 2004;476(2):130-45.
15. Basso DM. Neuroanatomical substrates of functional recovery after experimental spinal cord injury: implications of basic science research for human spinal cord injury. *Phys Ther* 2000;80(8):808-17.
16. Calancie B, Alexeeva N, Broton JG, Molano MR. Interlimb reflex activity after spinal cord injury in man: strengthening response patterns are consistent with ongoing synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(1):75-86.
17. Hicks AL, Adams MM, Martin Ginis K, Giangregorio L, Latimer A, Phillips SM i wsp. Long-term body-weight-supported treadmill training and subsequent follow-up in persons with chronic SCI: effects on functional walking ability and measures of subjective well-being. *Spinal Cord* 2005;43:291-8.
18. Wirz M, Zemon DH, Rupp R, Scheel A, Colombo G, Dietz V, Hornby TG. Effectiveness of automated locomotor training in patients with chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(4):672-80.
19. Dobkin B, Apple D, Barbeau H, Basso M, Behrman A, Deforge D i wsp. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI. *Neurology* 2006;66:484-93.
20. Winchester P, McColl R, Querry R, Foreman N, Mosby J, Tansey K i wsp. Changes in supraspinal activation patterns following robotic locomotor therapy in motor-incomplete spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2005;20:233.
21. Hidler JM, Wall AE. Alterations in muscle activation patterns during robotic-assisted walking. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2005;20: 184-93.
22. McDonald JW., Becker D, Sadowsky CL, Jane JA Sr, Conturo TE, Schulz LM. Late recovery following spinal cord injury – case report and review of literature. *J Neurosurg (Spine 2)* 2002;97:252-6.
23. Seif C, Junemann KP, Braun PM. Deafferentation of the urinary bladder and implantation of a sacral anterior root stimulator (SARS) for the treatment of neurogenic bladder in paraplegic patients. *Biomed Tech (Berl)* 2004;49:88-92.
24. Mangold S, Keller T, Curt A, Dietz V. Transcutaneous functional electrical stimulation for grasping in subjects with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005;43:1-13.
25. Rossignol S, Barrière G, Alluin O, Frigon A. Re-expression of Locomotor Function After Partial Spinal Cord Injury. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:127-39
26. Dietz V. Body weight supported gait training: from laboratory to clinical setting. *Brain Res Bull.* 2009 Jan 15;78(1):I-VI.
27. Harkema SJ. Plasticity of interneuronal networks of the functionally isolated human spinal cord. *Brain Res Rev.* 2008;57(1):255-64.
28. Andersen RA, Musallam S, Pesaran B. Selecting the signals for a brain-machine interface. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:720-6.
29. Chapin JK. Using multi-neuron population recordings for neural prosthetics. *Nat Neurosci* 2004;7:452-5.
30. Pearse DD, Marcillo AE, Oudega M, Lynch MP, Wood PM, Bunge MB. Transplantation of Schwann cells and olfactory ensheathing glia after spinal cord injury: does pretreatment with methylprednisolone and interleukin-10 enhance recovery? *J Neurotrauma* 2004;21(9):1223-39.
31. Hausmann ON. Post-traumatic inflammation following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2003;41:369-78.
32. Stevens JD, Tetzlaff W. Strategies for spinal cord repair. W: Kalb RG, Strittmatter SM (red.) *Spinal Cord Injury*. Humana Press Inc.: Totowa, NJ 2000.



33. Tator CH. Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties, and recommendations. *Neurosurgery* 2006;59(5):957-82.
34. Amador MJ, Guest JD. An appraisal of ongoing experimental procedures in human spinal cord injury. *J Neurol Phys Ther.* 2005;29(2):70-86.
35. Geisler FU, Coleman WP, Grieco G, Poonian D; Sygen Study Group. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine* 2001;26:S87-S98.
36. Potter PJ, Hayes KC, Hsieh JT, Delaney GA, Segal JL. Sustained improvements in neurological function in spinal cord injured patients treated with oral 4-aminopyridine: three cases. *Spinal Cord.* 1998;36(3):147-55.
37. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R i wsp. Clinical Trial Registration: a statement. *Ann Intern Med* 2004;141:477-8.
38. Rascol O. Assessing the risk of a necessary harm: placebo surgery in Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:982-3.
39. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Result of international randomized trial. *N Eng J Med* 1985;313:1191-200.
40. Lim PA, Tow AM. Recovery and regeneration after spinal cord injury: a review and summary of recent literature. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(1):49-57.
41. Hurlbert RJ. Strategies of medical intervention in the management of acute spinal cord injury. *Spine* 2006 May 15;31(11 Suppl):S16-21.
42. Curt A, Shwab ME, Dietz V. Providing clinical basis for new interventional therapies: refined diagnosis and assessment of recovery after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2004;42:1-6.
43. Master Z, McLeod M, Mendez I. Benefits, risks and ethical considerations in translation of stem cell research to clinical applications in Parkinson's disease. *J Med Ethics* 2007;33(3):169-73.
44. Nicotra A, Ellaway PH. Thermal perception thresholds: assessing the level of human spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006;44:617-24.
45. Davey NJ, Nowicky AV, Zaman R. Somatopy of perceptual threshold to cutaneous electrical stimulation in man. *Exp Physiol* 2001;86:127-30.
46. Nicotra A, Asahina M, Mathias CJ. Skin vasodilator response to local heating in human chronic spinal cord injury. *Eur J Neurol* 2004;11:835-7.
47. Claydon VE, Steeves JD, Karassioukov A. Orthostatic hypotension following spinal cord injury: understanding clinical pathophysiology. *Spinal Cord* 2006; 44:341-51.
48. van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reliability of three walking tests. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:190-6.
49. Gresham GE, Labi ML, Dittmar SS, Hicks JT, Joyce SZ, Stehlik MA. The Quadriplegia Index of Function (QIF): sensitivity and reliability demonstrated in a study of thirty quadriplegic patients. *Paraplegia* 1986;24:3-44.

Liczba słów/Word count: 8004	Tabele/Tables: 0	Ryciny/Figures: 1	Piśmiennictwo/References: 49
-------------------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------------------

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Piotr Tederko

Klinika Rehabilitacji warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

05-510 Konstancin, ul. Wierzejewskiego 12, tel./fax: (022)711-90-16, e-mail: pited@esculap.pl

Otrzymano / Received

29.05.2009 r.

Zaakceptowano / Accepted

13.07.2009 r.

