

[https://doi.org/10.17116/jnevro201811821?-](https://doi.org/10.17116/jnevro201811821?)

## Биомаркеры нейротоксичности как потенциальные индикаторы ишемии спинного мозга

Г.В. ПОНОМАРЕВ\*, Т.В. ЛАЛАЯН, С.А. ДАМБИНОВА, А.А. СКОРОМЕЦ

Кафедра неврологии, кафедра неврологии и мануальной медицины ФПО, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования.** Процессы глутаматной нейротоксичности лежат в основе патогенеза ишемической миелопатии. Соответственно рецепторы глутамата и антитела к ним могут служить биомаркерами для диагностики острой и подострой ишемии спинного мозга на ранних стадиях. Изучали концентрацию антител к рецепторам глутамата в сыворотке и ЦСЖ пациентов с сосудистой миелопатией наряду с традиционными диагностическими подходами. **Материал и методы.** В основную группу больных вошли 40 пациентов с сосудистой миелопатией: 10 пациентов со спинальным инсультом, 30 — с подострым и хроническим течением. После исключения части больных в основной группе остались 27 пациентов. Группы сравнения составили 30 пациентов с острым ишемическим инсультом и 30 — со спондилогенной радикулопатией. Контрольную группу составили 15 здоровых. Больные были обследованы неврологически; проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) позвоночника и спинного мозга. Изучение антител к рецепторам глутамата (NR2-фрагментам NMDA-рецептора, AMPA/каинатные рецепторы) осуществляли методом иммуноферментного анализа. **Результаты и заключение.** Повышение титра антител к NR2 NMDA-рецепторам выявлено в сыворотке ( $p=0,0001$ ) и ЦСЖ ( $p=0,0005$ ) пациентов с ишемией спинного мозга по сравнению с группой сравнения и контроля. Полученные данные по NR2-антителам достоверно выявляли миелоишемию в сравнении с анализом антител к AMPA/каинатным рецепторам и белку S100 $\beta$ . С другой стороны, повышенные уровни антител к AMPA/каинатным рецепторам выявляли у лиц с более тяжелым течением заболевания, связанным с обширным поражением белого вещества. Авторы считают, что определение антител к рецепторам глутамата может быть использовано в диагностике сосудистой миелопатии и при определении тяжести процесса.

**Ключевые слова:** биомаркеры, ишемия спинного мозга, глутаматные рецепторы, антитела.

## The neurotoxicity biomarkers as potential indicators of the spinal cord ischemia

G.V. PONOMAREV, T.V. LALAYAN, S.A. DAMBINOVA, A.A. SKOROMETZ

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

**Objective.** Glutamate neurotoxicity is underlying the pathogenesis of spinal cord ischemia. Therefore, glutamate receptors and its antibodies [Abs]) can contribute to the early diagnosis of acute and subacute spinal cord ischemia. The study aimed at assessing the level of glutamate receptors Abs in blood serum and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with spinal cord ischemia along with traditional diagnostic approaches. **Material and methods.** Forty patients with spinal cord ischemia (10 with spinal stroke and 30 with subacute and chronic course of the disease) were enrolled. After exclusion of some participants, 27 patients continued the study. Comparison groups included 30 patients with ischemic stroke and 30 patients with radiculopathy. The control group consisted of 15 healthy volunteers. All participants underwent a neurological examination and spinal cord magnetic resonance imaging (MRI). Abs to glutamate receptors (NR2 subunits of NMDA-receptors, AMPA/kainate receptors) were measured by ELISA. **Results.** NR2 Abs in patients with spinal cord ischemia were significantly increased in serum ( $p=0.0001$ ) and CSF ( $p=0.0005$ ) compared to controls and comparison groups. The NR2 Abs reliably differentiated spinal cord ischemia compared to AMPA/kainate receptors and S100 $\beta$  protein. On the other hand, increased levels of Abs to the AMPA/kainate have been detected in patients with a more severe impairment associated with extensive white matter damage. **Conclusion.** The results show the potential of the Abs to glutamate receptors assessment in the diagnosis of spinal cord ischemia and severity of the process.

**Keywords:** biomarkers, ischemia, spinal cord ischemia, glutamate receptors, antibodies.

Ишемия, или инфаркт спинного мозга (ИСМ), в МКБ-10 соответствует рубрике G95.1 «Сосудистые миелопатии». Речь идет о тяжелом заболевании с острым или подострым течением, неврологические проявления и последствия которого зависят от локализации и обширности

ишемического очага в спинном мозге (СМ), а также индивидуальных особенностей его кровоснабжения [1, 2]. К основным причинам ИСМ относят сосудистые факторы (патология аорты и артерий СМ, включая артериовенозные мальформации, кардиоэмболия, системная гипотен-

зия), компрессионные факторы (грыжа диска, травма позвоночника), а также оперативные вмешательства на аорте и позвоночнике [3, 4].

Большинство вызывающих ишемию спинного мозга состояний поддаются лечению при своевременном выявлении [5]. Часть из них требует консервативного лечения, другая — оперативного вмешательства [3]. Поэтому основным требованием, предъявляемым к новым диагностическим технологиям, является способность выявлять развивающуюся ишемию в острой фазе заболевания или предшествующие процессы, способствуя раннему лечению и/или профилактике [6].

Лабораторное экспресс-тестирование, основанное на обнаружении специфических биомаркеров ишемического поражения СМ, может стать важным дополнением к существующим методам диагностики.

Развивающаяся концепция биомаркеров нейротоксичности, в основе которой лежат представления о нейрососудистой единице и ее регуляции рецепторами глутамата [7, 8], позволяет выявить область мозга, где происходит поражение сосудов, и может определять тяжесть процесса на ранних сроках заболевания.

Цель настоящего исследования — изучение уровня потенциальных биомаркеров нейротоксичности — антител (Ат) к рецепторам глутамата в биологических жидкостях (сыворотка крови, цереброспинальная жидкость — ЦСЖ) пациентов с сосудистой миелопатией наряду с традиционными методами исследования. Сравнительным маркером были выбраны Ат к белку S100β, являющемуся показателем повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

## Материал и методы

40 пациентов с клиническими признаками сосудистой миелопатии были обследованы на базе неврологического отделения №1 (зав. отделением А.А. Готовчиков) клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России в период 2015—2017 гг. Из них 10 пациентов поступили с клинической картиной острого спинального инсульта, 30 — с подострым и хроническим течением заболевания длительностью не более 50 мес.

*Критериями включения* в исследование были отсутствие острых и хронических нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника и СМ. В процессе обработки данных из исследования были исключены 6 пациентов, перенесших церебральный инсульт, 4 — имевших противопоказания к выполнению МРТ, 3 — не подписавших информированное согласие. В итоге в исследование были включены 27 пациентов с ИСМ, 10 мужчин и 17 женщин (средний возраст 56,8 года), составившие основную группу.

Группы сравнения включали 30 пациентов со спондилогенной радикулопатией без признаков ИСМ, 18 мужчин и 12 женщин (средний возраст 42 года) и 30 — с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу длительностью до 2 нед, 19 мужчин и 11 женщин (средний возраст 56,6 года). В группу контроля вошли 15 здоровых, 9 мужчин и 6 женщин (средний возраст 41 год). Все участники подписали информированное согласие на проведение исследования, утверж-

денное этическим комитетом указанного университета (протокол №6 от 30.10.15).

*Клиническое обследование.* Всем пациентам проводили полное неврологическое обследование, включавшее оценку мышечного тонуса и силы по 6-балльной шкале, рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности, функции тазовых органов.

*Нейрорадиологические методы.* Нейрорадиологическое исследование СМ было проведено всем пациентам основной группы на высокопольном магнитно-резонансном томографе Signa 1,5T («GE Hangweti Medical Systems Co. Ltd») в режимах T1-взвешенное изображение (ВИ), T2-ВИ, T2 FLAIR, STIR. Всем пациентам с ОНМК проведена компьютерная томография на мультиспиральном компьютерном томографе Bright Speed Excel («GE Hangweti Medical Systems Co. Ltd») согласно существующим стандартам.

*Биохимические методы.* Концентрация Ат к основным рецепторам глутамата (NR2-субъединица NMDA-, AMPA/каинатные рецепторы)<sup>1</sup> в сыворотке крови и ЦСЖ исследована методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Gold Dot («CIS Biotech Inc», США) и ООО ДРД (ИЦ «Сколково», Россия) согласно инструкциям. Образцы сывороток и ЦСЖ до проведения анализа хранили при –80 °С не более 6 мес. Для сыворотки верхней границей нормальных величин считали концентрацию Ат к NR2 NMDA 2,0 нг/мл, к AMPA- и каинатным рецепторам 1,5 нг/мл, для ЦСЖ 5,0 нг/мл [9, 10].

Титр Ат к белку S100β определяли при помощи набора ГЭБ-ИФА-Тест (ООО «Герофарм», Россия) методом ИФА согласно инструкции. Содержание Ат выражали в единицах оптической плотности (ед.оп.) при длине волны 450 нм, границей нормальных величин считали значения, равные 0,1 ед.оп. [11].

*Статистический анализ* был проведен с использованием пакета программ SAS 9.4 определением непараметрической корреляции Спирмена. Сравнительный анализ уровня антител к рецепторам глутамата и белку S100β в сыворотке крови с учетом общей выборки и количества исследуемых групп проводили при расчете критерия Краскела—Уоллиса. Уровень антител к рецепторам глутамата в ЦСЖ в двух группах определяли, используя U-критерий Манна—Уитни. Значения считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У 10 пациентов с признаками сосудистой миелопатии наблюдалось острое течение заболевания по типу спинального инсульта. В основном причиной острой ишемии служили артериовенозные мальформации (22,2%) в виде спинальной дуральной артериовенозной фистулы. У 3 (11,1%) пациентов выявлены тромбозы радикулomedулярных артерий. Подострое и хроническое течение миелоишемии диагностировали в 17 случаях, из них у 12 (44,4%) пациентов был выявлен ее дискогенный характер. У 6 (22,2%) больных причину ИСМ на момент исследования выявить не удалось.

Проведение МРТ у пациентов с ИСМ позволило детализировать очаги миелопатии. Изолированное поражение шейных сегментов СМ выявлялось в 10 (37%) случа-

<sup>1</sup>NMDA-рецептор — рецептор N-метил-D-аспартата; AMPA-рецептор — рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты.



**Рис. 1.** МРТ грудного отдела позвоночника в сагиттальной (а) и аксиальной (б) плоскостях в режиме Т2-ВИ пациентки 47 лет со спинальным инсультом на фоне наследственной гиперкоагуляции (мутация PAI-1).

Повышение сигнала от СМ (стрелки) на протяжении Th7—L1 с утолщением конуса: нижняя параплегия, проводниковые нарушения чувствительности, нейрогенный мочевой пузырь; титр Ат к NR2-пептиду — 2,0 нг/мл, к AMPA — 0,8 нг/мл, к каинатному рецептору — 3,2 нг/мл, к S100β — 0,053 ед.оп.

#### Уровень Ат к рецепторам глутамата и белку S100β в сыворотке крови пациентов

Группа исследования	Число обследованных	Возраст, годы	Пол		Среднее значение Ат, нг/мл			
			мужской	женский	NR2A	AMPA	KAR	S100β, ед.опт.пл.
Контрольная (здоровые)	15	41±2,3	9	6	1,31	1,35	1,31	0,091
Группы сравнения								
спондилогенная радикулопатия	30	42±1,7	18	12	1,27	0,79	1,04	0,124
ОНМК	30	56±2,1	19	11	1,96	0,89	1,02	0,088
Основная группа								
сосудистая миелопатия	27	56±1,8	10	17	2,30**	1,12	1,36*	0,098

*Примечание.* \* —  $p > 0,05$  по сравнению с контролем; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем. KAR — каинатный рецептор.

ях, грудных — в 6 (22,2%), пояснично-крестцовых — в 2 (7,4%). Сочетанное поражение шейного и грудного отделов было у 3 (11,1%) пациентов, груднопоясничного отдела — у 6 (22,2%).

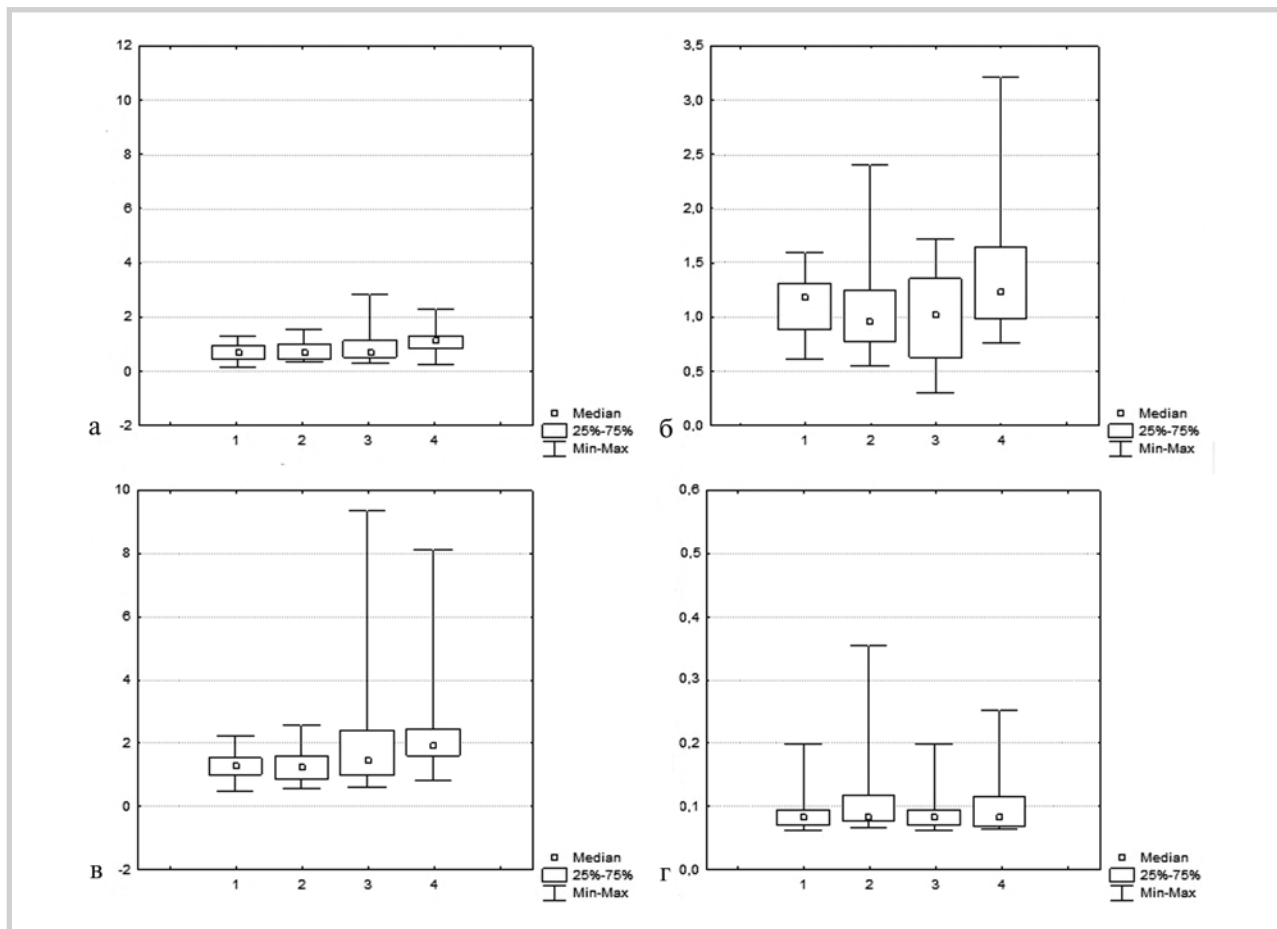
Наиболее отчетливое изменение сигнала от СМ наблюдалось в режимах Т2-ВИ (рис. 1) и STIR.

Исследование сыворотки крови пациентов основной группы с признаками сосудистой миелопатии показало значимое превышение уровня Ат к NR2-субъединице NMDA-рецептора (среднее значение 2,30 нг/мл) по сравнению с контролем ( $p=0,013$ ) и группой пациентов со спондилогенной радикулопатией ( $p=0,0001$ ). У 9 пациентов основной группы с поражением шейных сегментов СМ был выявлен повышенный титр Ат к каинатному рецептору ( $p > 0,05$ , рис. 2). Следует отметить, что у части обследованных наблюдалось повышение уровня Ат сыворотки крови более чем к одному типу рецепторов глутамата. Так, у 5 пациентов было обнаружено превышение референсных значений Ат к NR2 и AMPA-рецепторам. В то же время 8 пациентов имели высокие показатели Ат к

NR2 и каинатным рецепторам. В основном это были пациенты с тетрапарезом или нижней параплегией, проводниковыми чувствительными и вегетативными расстройствами.

Высокий титр Ат к NR2 выявлялся также в сыворотке крови больных, перенесших ОНМК ( $p > 0,05$ ). Ни в одной из исследуемых групп не было выявлено высоких показателей Ат к AMPA-рецептору ( $p > 0,05$ , см. рис. 2). Анализ уровня Ат сыворотки крови к белку S100β показал незначительное превышение данного показателя лишь в группе пациентов со спондилогенной радикулопатией ( $p > 0,05$ , см. рис. 2). В таблице и на рис. 2 представлен сравнительный анализ Ат сыворотки крови.

Имунобиохимический анализ ЦСЖ проведен у 16 (59,3% от всей выборки) пациентов с ИСМ и 17 (56,6%) — с радикулопатией, при этом у первых выявлено значимое повышение уровня Ат к NR2 NMDA-рецептору ( $p=0,0005$ ). Значимого повышения концентраций Ат к другим подтипам глутаматных рецепторов не наблюдалось (рис. 3).



**Рис. 2. Концентрация биомаркеров сыворотки крови (критерий Краскелла—Уоллиса).**

По оси ординат: а — Ат к AMPA-рецептору (нг/мл),  $p > 0,05$ ; б — Ат к каинатному рецептору (нг/мл),  $p > 0,05$ ; в — Ат к NR2-рецептору (нг/мл),  $p < 0,05$ ; г — Ат к белку S100 $\beta$  (ед.оп.),  $p > 0,05$ . По оси абсцисс: группы — 1) здоровые, 2) больные со спондилогенной радикулопатией, 3) пациенты с ОНМК, 4) больные с ИСМ.

Зависимость между уровнем биомаркеров крови и данными МР-исследования в виде размера очага сосудистой миелопатии (в см по длиннику) рассчитана с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Положительная умеренная корреляционная связь ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ) выявлена между титром Ат к NR2A NMDA-рецептору в сыворотке и размером очага повышенной интенсивности сигнала на T2-ВИ (рис. 4).

## Обсуждение

Относительно небольшая распространенность (1–2% от всех инсультов, или 5–8% от всех заболеваний СМ с примерной ежегодной заболеваемостью 12 человек на 100 000) и сложность диагностики ИСМ не позволяют проводить крупные клинические исследования в области спинальной ангионеврологии [2, 12–15]. Поэтому рекомендации и протоколы по диагностике и лечению сосудистой миелопатии еще не разработаны [6, 16, 17].

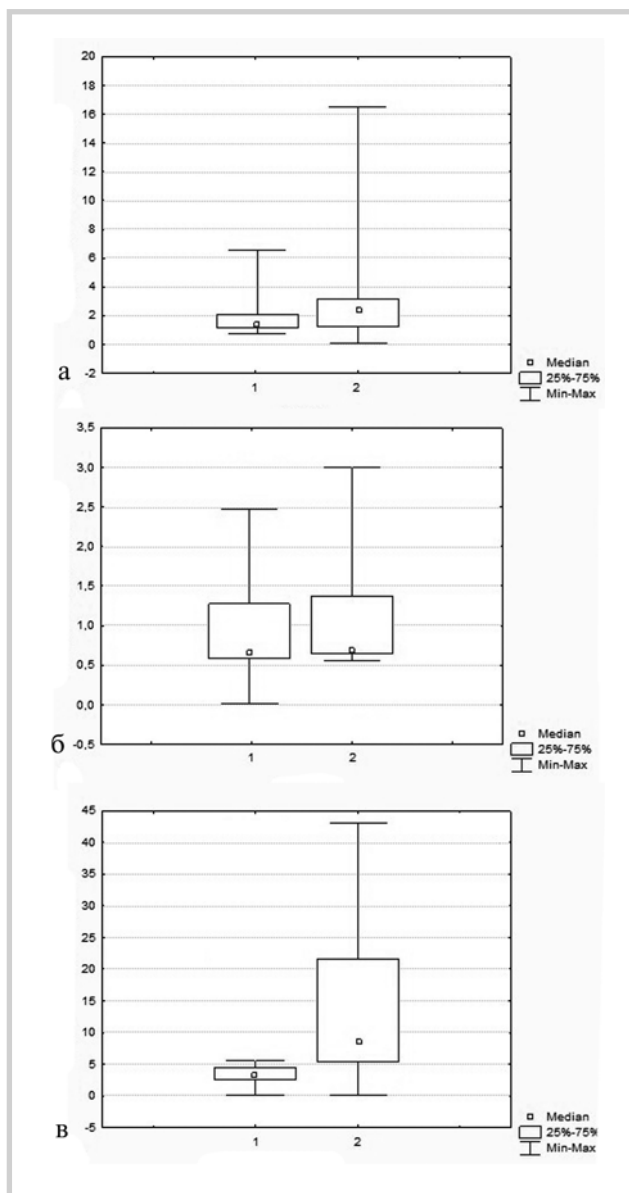
Золотым стандартом диагностики ИСМ является МРТ [18, 19]. Однако в остром периоде заболевания изменение интенсивности сигнала в веществе СМ по данным 1,5Т МРТ зачастую отсутствует [16] и может быть выявлено лишь в 45% случаев на T2-ВИ [20]. Применение высокочувствительного режима диффузно-взвешенного

изображения в диагностике поражений СМ затруднительно ввиду ряда технических причин [18, 21, 22]. МР-изменения при ИСМ могут быть схожи с таковыми при других миелопатиях, в частности поперечном миелите [14, 22]. Поэтому в настоящее время основной целью выполнения МРТ при подозрении на ИСМ считается исключение других, компрессионных и некомпрессионных причин миелопатии [5, 23].

Таким образом, с точки зрения клинической неврологии, актуальным является комбинированный диагностический подход с использованием лабораторных гемотестов и инструментальных методов исследования.

В патогенезе спинальной ишемии, как и при церебральном инсульте, ведущую роль играют процессы глутаматной нейротоксичности. Тем не менее особенности строения, гистоархитектоники и васкуляризации СМ определяют клинические последствия ишемического процесса. Особенно важным является вопрос первичного поражения серого либо белого вещества СМ. Поражение серого вещества считается более благоприятным, проявляясь сегментарными неврологическими расстройствами, в то время как белого — ассоциировано с тяжелыми проводниковыми расстройствами [24].

В связи с этим объектом нашего исследования стали Ат к известным типам рецепторов глутамата (NR2-

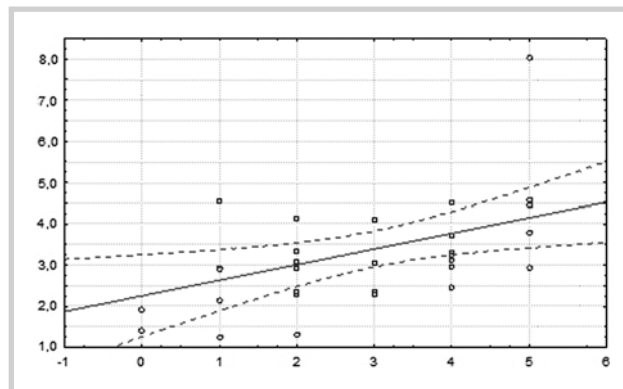


**Рис. 3.** Концентрация биомаркеров ЦСЖ (критерий Краскелла—Уоллиса).

По оси ординат: а — Ат к AMPA-рецептору (нг/мл),  $p > 0,05$ ; б — Ат к каинатному рецептору (нг/мл),  $p > 0,05$ ; в — Ат к NR2-рецептору (нг/мл),  $p = 0,0005$ . По оси абсцисс: группы — 1) больные со спондилогенной радикулопатией, 2) пациенты с ИСМ.

субъединица NMDA-, AMPA/каинатные), до этого подробно изученные в условиях травмы и ишемии головного мозга [9, 25].

В данном исследовании у пациентов с сосудистой миелопатией по сравнению с контролем было выявлено значимое повышение Ат к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата в сыворотке крови, что может говорить об участии этих рецепторов в регуляции артериального кровообращения в сером веществе СМ. Данный биомаркер



**Рис. 4.** Положительная корреляционная связь между концентрацией Ат сыворотки к NR2 NMDA-рецептору (ось ординат) и размером очага ишемии спинного мозга по данным МРТ.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена,  $r = 0,49$ .

был также обнаружен нами в ЦСЖ спинальных пациентов, что может указывать на его специфичность. При этом высокие значения связаны, по-видимому, с более длительной циркуляцией Ат в ЦСЖ. У части пациентов с клинически более тяжелым течением миелоишемии были обнаружены высокие титры Ат не только к NR2, но и к AMPA/каинатным рецепторам, что, вероятно, свидетельствует об участии последних в регуляции венозного кровообращения главным образом в белом веществе. Также стоит отметить, что высокие титры Ат к каинатному рецептору отмечались в основном у лиц с поражением шейного отдела СМ.

Повышение Ат к NR2 у пациентов, перенесших ОНМК, подтверждает участие данного рецептора в регуляции артериального кровообращения и его роль в патогенезе ишемии ЦНС. При этом мы не обнаружили повышения уровня Ат к ГЭБ-ассоциированному белку S100 $\beta$  ни в одной из групп с ишемией ЦНС.

Результаты проведенного пилотного проекта демонстрируют прямую связь между данными иммунобиохимического и нейровизуализационного исследований и оставляют предпосылки для дальнейших масштабных исследований в области спинальной ангионеврологии.

Таким образом, применение биомаркеров нейротоксичности (рецепторы глутамата и Ат к ним) в клинической неврологии в совокупности с существующими инструментальными методиками может рационализировать диагностику острой и подострой ишемии СМ, способствовать раннему началу терапии, а также оптимизировать ведение больных благодаря мониторингу тяжести состояния и эффектов лечения.

Интегративный подход к диагностике и персонализированному лечению с учетом тяжести сосудистой и травматической миелопатии могут оказаться полезными для снижения социально-экономических затрат, связанных с последствиями ишемии СМ и потерей трудоспособности.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Weidauer S, Nichtweiß M, Hattingen E, Berkefeld J. Spinal cord ischemia: aetiology, clinical syndromes and imaging features. *Neuroradiology*. 2015;57(3):241-257. <https://doi.org/10.1007/s00234-014-1464-6>
- Nedeltchev K, Loher TJ, Stepper F, Arnold M, Schroth G, Mattle HP, Sturzenegger M. Long-term outcome of acute spinal cord ischemia syndrome. *Stroke*. 2004;35(2):560-565. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000111598.78198.ec>
- Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., Тиссен Т.П. *Спинальная ангионеврология*. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2003. [Skoromets AA, Skoromets AP, Skoromets TA, Tissen TP. *Spinalnaya angionevrologiya*. Rukovodstvo dlya vrachey. M.: MEDpress-inform; 2003. (In Russ.)].
- Acute spinal cord ischaemia syndrome. Accessed October 12, 2017. <https://radiopaedia.org/articles/acute-spinal-cord-ischaemia-syndrome>
- Sanchez AMG, Posada LMG, Toscano CAO, Lopez AL. Diagnostic approach to myelopathies. *Rev Colomb Radiol*. 2011;22(3):1-21.
- Novy J, Carruzzo A, Maeder P, Bogousslavsky J. Spinal Cord Ischemia: Clinical and Imaging Patterns, Pathogenesis, and Outcomes in 27 Patients. *Archives of Neurology*. 2006;63(8):1113-1120. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1113>
- Gennarelli T, Dambinova SA, Weissman JD. Advances In Diagnostics and Treatment of Neurotoxicity after Sports-related Injuries. In: Peplow P.V., Dambinova S.A., Gennarelli T.A., Martinez B., eds. *Acute Brain Impairment: Scientific Discoveries and Translational Research*. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2018;141-162.
- Ponomarev GV, Dambinova SA, Skoromets AA. Neurotoxicity in Spinal Cord Impairments. In: Peplow P.V., Dambinova S.A., Gennarelli T.A., Martinez B., eds. *Acute Brain Impairment: Scientific Discoveries and Translational Research*. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2018;198-214.
- Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика)*. Под ред. Дамбиновой С.А., Скоромца А.А., Скоромец А.П. СПб.: ООО «ИПК КОСТА»; 2013. [Dambinova SA, Skoromets AA, Skoromets AP, eds. *Biomarkers of cerebral ischemia (design, research and practice)*. SPb.: IPK KOSTA; 2013. (In Russ.)].
- Weissman JD, Khunteev GA, Heath R, Dambinova SA. NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *Journal of the Neurological Science*. 2011;300(1-2):97-102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.09.023>
- Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Гранстрем О.К., Карасева О.В., Мещеряков С.В., Реутов В.П., Сушкевич Г.Н., Пинелис В.Г., Рoshаль Л.М. Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговых травмах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):30-35. [Sorokina EG, Semenova JB, Granstrem OK, Karaseva OV, Meshcheryakov SV, Reutov VP, Sushkevich GN, Pinelis VG, Roshal LM. S100B protein and autoantibodies to S100B protein in diagnostics of brain damage in craniocerebral trauma in children. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S.Korsakova*. 2010;110(8):30-35. (In Russ.)].
- Wong JJ, Dufton J, Mior SA. Spontaneous conus medullaris infarction in a 79 year-old female with cardiovascular risk factors: a case report. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. 2012;56(1):58-65.
- Vongveeranonchai N, Zawahreh M, Strbian D, Sundararajan S. Evaluation of a Patient With Spinal Cord Infarction After a Hypotensive Episode. *Stroke*. 2014;45(10):203-205. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006490>
- Nance JR, Golomb MR. Ischemic spinal cord infarction in children without vertebral fracture. *Pediatric Neurology*. 2007;36(4):209-216. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.006>
- Spinal Cord Infarction. Accessed October 12, 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/1164217-overview>
- Acker G, Schneider UC, Grozdanovic Z, Vajkoczy P, Woitzik J. Cervical disc herniation as a trigger for temporary cervical cord ischemia. *Journal of Spine Surgery*. 2016;2(2):135-138. <https://doi.org/10.21037/jss.2016.06.04>
- Restrepo L, Guttin JF. Acute Spinal Cord Ischemia during Aortography Treated with Intravenous Thrombolytic Therapy. *Texas Heart Institute Journal*. 2006;33(1):74-77.
- Vargas MI, Gariani J, Sztajzel R, Barnaure-Nachbar I, Delattre BM, Lovblad KO, Dietemann JL. Spinal Cord Ischemia: Practical Imaging Tips, Pearls, and Pitfalls. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(5):825-830. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4118>
- Amanieu C, Hermier M, Peyron N, Chabrol A, Deiana G, Manera L. Spinal dural arteriovenous fistula. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2014;95(9):897-902. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.08.007>
- Weidauer S, Nichtweiss M, Lanfermann H, Zanella FE. Spinal cord infarction: MR imaging and clinical features in 16 cases. *Neuroradiology*. 2002;44(10):851-857. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0828-5>
- Küker W, Weller M, Klose U, Krapf H, Dichgans J, Nägele T. Diffusion-weighted MRI of spinal cord infarction—High resolution imaging and time course of diffusion abnormality. *Journal of Neurology*. 2004;251(7):818-824. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0434-z>
- Nogueira RG, Ferreira R, Grant PE, Maier SE, Koroshetz WJ, Gonzalez RG, Sheth KN. Restricted Diffusion in Spinal Cord Infarction Demonstrated by Magnetic Resonance Line Scan Diffusion Imaging. *Stroke*. 2012;43(2):532-535. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.624023>
- Ram S, Osman A, Cassar-Pullicino VN, Short DJ, Masry WE. Spinal cord infarction secondary to intervertebral foraminal disease. *Spinal Cord*. 2004;42(8):481-484. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101583>
- Kanellopoulos GK, Xu XM, Hsu CY, Lu X, Sundt TM, Kouchoukos NT. White Matter Injury in Spinal Cord Ischemia: Protection by AMPA/Kainate Glutamate Receptor Antagonism. *Stroke*. 2000;31(8):1945-1952. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.8.1945>
- Dambinova SA, Hayes RL, Wang KK, eds. *Biomarkers for Traumatic Brain Injury*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2012.