



Beyin İmmünolojisi ve Kafa Travmalarında Nöroinflamasyon

Brain Immunology and Neuroinflammation in Head Trauma

Furkan DİREN¹, Erdiñ ÇİVELEK², Serdar KABATAŞ²

¹Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Furkan DİREN ✉ furkandiren@yahoo.com

ÖZ

Merkezi sinir sisteminin, uzun yıllar immün sistem ile iletişimi kısıtlı bir yapı olduğu düşünülürken son 10 yılda bir takım çalışmalar bunun tam olarak doğru olmadığını kanıtlamıştır. Beyinde varlığından bile haberdar olmadığımız, iki farklı ve birbiri ile iletişim halindeki lenfatik sistemin tanımlanması bilgilerimizin değişmesinde devrim nitelikli bir gelişme olmuştur. Bir takım moleküllerin nasıl taşındığı ve immün sistem ile olan bağlantılarının nasıl olduğu konularındaki boşluklar böylece doldurulmaya başlanmıştır. Literatürde travmatik beyin yaralanması (TBY) modelleri ile yapılan nöroimmünoloji çalışmaları ile, seyri ve sonuçları çok değişken olan TBY’nda immünolojik mekanizmaların açıklanması konusunda önemli bilgiler paylaşılmıştır. Makalede, nöroimmünoloji ve travmadaki seyri ile ilgili bilgiler güncel literatür eşliğinde anlatılacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nöroimmünite, Lenfatik sistem, Derin servikal lenf nodları, Travmatik beyin hasarı

ABSTRACT

While the central nervous system has been thought to be a structure with limited communication with the immune system for many years, a number of studies in the last 10 years have proven that this is not entirely correct. Defining two different and communicating lymphatic systems, which we did not even know existed in the brain, has been a revolutionary development in changing our knowledge. The gaps in how a number of molecules are transported and how they relate to the immune system are now being filled. Important information has been shared on the explanation of immunological mechanisms in traumatic brain injury (TBI), whose course and outcomes are very variable, with neuroimmunology studies conducted on TBI models in the literature. Information on neuroimmunology and its behavior in trauma will be discussed together with the current literature in this article.

KEYWORDS: Neuroimmunity, Lymphatic system, Deep cervical lymph nodes, Traumatic brain injury

■ GİRİŞ

İtalyan anatomist ve illüstratör olan Giovanni Paolo Mascagni (1755-1815), yapmış olduğu çalışmalarda beyin içindeki lenfatik sistemi tanımlamış ancak yapmış olduğu çalışmalar İngilizce literatüre çevrilememiş ve gözardı edilmiştir. İsveçli anatomist Magnus Gustaf Retzius ve patolog Axel Key tarafından derlenen “Studien in der Anatomie des Nerven systems und des Bindegewebes” isimli makalede, beyindeki lenfatik dolaşım eksikliğinin ayrıntılı bir açıklaması yayınlan-

mıştır. Mascagni’nin çalışmalarının anlaşılammış olması ve bu derleme belki de yüzyılı aşan süredir nöroimmünoloji ile ilgili yanlış bir algının oluşmasına neden olmuştur (58). Uzun yıllar beyin dokusu ile immün sistemin birbirinden ayrı olduğu düşünülmüş, Rudyard Kipling’in bu iki yapı ile ilgili “iki parça asla birleşmeyecek” dogması yakın zamana kadar kabul görmüştür. 1982 yılında, nöroimmünoloji bilim alanı ile ilgili ilk kongre İtalya’da yapılmış ve bu alan kimlik kazanmaya başlamıştır. Nöroimmünoloji ile ilgili yapılan çalışmalar, sadece sinir

sisteminin immün sistemden uyarılar almayı aynı zamanda beyinden immün sistemin fonksiyonlarını düzenleyen uyarıların da geldiğini destekleyen bulgular saptanmıştır (49). Bu alanda çalışmalar yaklaşık 40 yıl önce başlamış olmasına rağmen PubMed’de arama yapıldığında yayınların çok büyük kısmının son on yıla ait olduğu görülmektedir. Bunun en önemli nedeni nöroimmünolojideki ilerlemeyi engelleyen en büyük yanlış anlamalardan biri olan, kan-beyin bariyerinin (BBB) ve beyin alglıanan immünolojik ayrıcalığının merkezi sinir sistemi (MSS) ve bağışıklık sistemleri arasındaki çapraz konuşmayı önlediği fikriydi (39,49). Bu fikir 20. yy’ın ortalarında beyin dokusunun özel immün alanı ile ilgili yapılan çalışmalar neticesinde oluştu. Son yüzyılda başlayan ve devam eden çalışmalar ile; MSS kaynaklı antijenlerin, derin servikal lenf nodlarında bir immün yanıtı indüklediği, MSS’deki bağışıklık tepkisinin beyin fonksiyonu üzerinde hem yararlı hem de zararlı etkilerinin bulunduğu ve MSS’nin, meninksler içinde, hücrel ve çözünür bileşenleri BOS’dan derin servikal lenf düğümlerine boşaltan fonksiyonel bir lenfatik sisteme sahip olduğu gösterilmiştir (39).

Sağlıklı bireylerde nöronlar ile MSS’de immünolojik sistemin en önemli elemanları olan glial hücreler (özellikle astrosit ve mikroglialar) arasında iletişim olduğu gösterilmiştir. Bu iletişim sitokin ve kemokinler vasıtası ile olmaktadır. Sağlıklı bireylerde bu moleküllerin seviyesi düşük düzeyde olmakla birlikte yaşlanma ile artabilir. En önemli artış ise enflamatuvar patolojilerde meydana gelir (19).

MSS’nin Özel İmmünitesi

MSS’yi ayıran bariyerler, patojenlerin MSS’ye taşınmasını bloke ettiği gibi MSS’deki yapılara özel proteinlerle periferik immün sistem elemanlarının karşılaşmasını da önlemiştir. 20. yy’ın başlarında doku nakli ile ilgili yapılan çalışmalarda beyin parankimine tranplante edilen tümörlerin veya fetal dokuların, yaşamsal özelliklerini devam ettirerek hücrel düzeyde çoğaldıkları gösterilmiş, bu bulgular beyin embriyonik ve tümör gelişiminin çalışılması için uygun bir nakil bölgesi olabileceğini düşündürmüştür. Bu nakillerin periferdeki dokulara yapıldığındaki red reaksiyonları ile kıyaslandığında beyin toleransının çok daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (45,64). Deri greftleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, greft önce beyin ve sonra perifer dokulara yerleştirildiğinde beyindeki doku reaksiyonu çok yavaş olurken, önce perifer ve sonra beyin dokusuna yerleştirildiğinde beyindeki doku reddinin perifer dokular ile aynı hızda gerçekleştiği gösterilmiş (44), bu bulgular beyin immünolojik olarak benzersiz olduğunu düşündürmüştür (57).

Su ve Moleküllerin Taşınmasından Sorumlu Yapılar

Kafa içerisindeki birbiri ile değişim içerisinde olan, beyin omurilik sıvısı (BOS), interstisyel sıvı (İES), intrasellüler (İAS) ve kandan oluşan dört ana sıvı kompartmanı bulunur. Bu kompartmanlar arasında sıvı ve diğer moleküllerin geçiş kontrolünün yapıldığı iki önemli bariyer vardır. Bunlardan biri kan ile beyin arasında olan kan-beyin bariyeri (KBeB), diğeri ise kan ile BOS arasındaki kan-BOS bariyeri (KBoB)’dir. KBoB başlıca koroid pleksus epitel hücreleri tarafından oluşturulur. Koroid pleksusda, epitel hücreleri arasında tight junction’lar varken, kapiller endotel hücreleri arasında bulunmamaktadır (14,26). Yapılan çalışmalarda, pleksus epiteli hücre membranında,

BOS üretiminde fonksiyonu olduğu düşünülen akuaporin 1 (AQP1) saptanmıştır (50,51). KBeB, vasküler endotel hücreleri, perisitler ve astrosit endfeet’leri ve bu hücreleri birbirinden ayıran bazal lamina tarafından oluşturulur. Buradaki vasküler endotel hücreleri arasında tight junction’lar bulunur ve bu yapılar KBeB’deki esas molekül geçişini kısıtlayan oluşumlardır (4,26). Hücrel katları birbirinden ayıran bazal lamina delikli yapıya sahip olduğundan sıvı ve moleküllerin geçişine çok az direnç gösterir. Astrosit endfeet’leri, KBeB’nin en dış katını oluşturur ve bu vasküler yapıların etrafını “simit” gibi sarar (26). Ayrıca, astrosit endfeetler MSS’deki akuaporin 4 (AQP4)’ün en yoğun olarak bulunduğu yerlerdir. AQP4, esas olarak kompartmanlar arası su geçişinde etkili olduğu, astrosit migrasyonu ve nöroeksitasyonda da fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (51).

Beynin beslenmesinden sorumlu, Willis Poligonundan ayrılan damarlar, pial yüzeyden girerek pial arterioller olarak derin parankimal yapılara ilerlerken etrafında Virchow-Robin boşluğu olarak adlandırılan subaraknoid boşluklar bulunur. Bu boşlukların medial duvarı damarlara, lateral duvarı astrosit endfeet’lerine komşu olup her iki duvarın iç yüzeyi leptomeningeal hücreler ile kaplıdır. Virchow-Robin boşluğu, perivasküler boşluğun sadece bazal laminadan oluştuğu kapiller seviyeden önce kaybolur (16,26) ve post-kapiller venüllerin etrafında tekrar ortaya çıkarak pial yüzeye doğru devam eder (26). Bu perivasküler boşluklar BOS ile doludur (16,26).

BOS ile İES arasında devamlı bir sıvı değişimi bulunur. Parankim içindeki perivasküler boşluklara doğru BOS hareketi, doku içindeki konvektif interstisyel sıvı akışını derin büyük venleri çevreleyen perivenöz boşluklara doğru yönlendirir ve burada toplanan sıvı servikal lenfatik sisteme doğru boşalarak beyni terk eder (26). İnterstisyel alandaki sıvının, bir takım moleküllerin ve atık maddelerin perivenöz boşluklara doğru geçişi astrosit endfeet’deki AQP4 kanalları aracılığı ile olur. Liff ve ark.’nın (23) glial-lenfatik (glenfatik) sistem olarak adlandırdıkları bu transport mekanizması vücuttaki diğer dokularda bulunan lenfatik sisteme benzer fonksiyona sahiptir. Kardiyak ve respiratuar sistem değişiklikleri, glenfatik sistemin içe ve dışa akım fonksiyonunu değiştirebilmektedir (52,55). Subaraknoid kanama, mikroenfarktler gibi serebrovasküler hastalıklar ve travmatik beyin hasarı gibi problemler glenfatik sistemde yetersizliğe sebep olmakta ve bu da ekstrasellüler alandaki atıkların temizlenme döngüsünü bozmaktadır (40).

Bir diğer transport mekanizması da dural lenfatik damarlardır. Dural meninkslerin içerisinde, özellikle sagittal ve transvers sinüslere paralel olarak yerleşirler. Lenf damarlarının kafatasının üst kısmında daha az sayıda ve venöz dural sinüslere eşlik ettiği ve kapak yapısı içermediği izlenirken, kafa tabanında ise daha fazla damar yapısı olduğu ve de damarların içerisinde tek yönlü valv görevi gören seyrek kapakların bulunduğu görülmüş ve kafa tabanındaki deliklerden çıkan sinirlere (optik, trigeminus, glossofaringeus, vagus ve aksesorius) eşlik ettikleri gösterilmiştir. Makromoleküllerin derin servikal lenf düğümlerine bu şekilde taşındığı saptanmış ve dural lenfatikler ile glenfatik sistemin ilişkili olduğu düşünülmektedir (3,41).

Fizyolojik koşullarda dural meninkslerin içerisindeki lenfatik damarlarda immün hücreler yer alır (30,54) ve patolojik koşullarda beyin parankimi içerisine geçerler (59).

Yapılan çalışmalarda beyin dokusunda üretilen ya da salınan yabancı özellikli antijenler lenfatik akım ile derin servikal lenf düğümlerine taşındıktan sonra buna cevap olarak T hücre yanıtı oluştuğu gösterilmiştir. Farelerde yapılan çalışmada, oligodendrositlerin parçalanması ile salınan antijenlerin T hücre yanıtını uyardıkları ve multiple skleroz benzeri semptomların oluştuğu gösterilmiştir. Salınan antijen miktarına bağlı olarak yanıtın şiddeti ve tepkinin süresi değişmektedir (40). MSS'de gelişen bir nöroinflamasyon durumunda, parankimdeki antijen ve/veya immün hücreler dural ve/veya cribriform platede bulunan lenfatiklere girerek servikal lenf düğümlerine taşındıkları düşünülmektedir. BOS ve immün hücrelerin drenajına alternatif olarak; kribriform plakadan geçen olfaktor sinirler boyunca, optik sinir gibi diğer kranyal sinirler boyunca, venöz sinüslerdeki araknoid villuslar yoluyla ve perivasküler boşluklar veya "glenfatik" sistem içindeki olası lenfatik drenaj yolları arasında sayılabilir. Nöroinflamasyon sırasında BOS, lenfositler ve antijenlerin drenajında bu yolların hangi oranda katkı sağladığı tartışmalıdır. Nöroinflamasyon sırasında VEGFR3 vasiteleriyle lenfatik damarlarda angiogenesis geliştiği, bunun kribriform plak ve meningeal lenfatikler arasında farklılık gösterdiği, özellikle kribriform plak da lenfatik damarlanmada artış olduğu izlenmiştir (22).

Sağlıklı Durumda MSS'nin İmmün Hücre Kompozisyonu

Sağlıklı bireylerde beyin parankimi içerisinde immün sisteme ait hücrelerden, makrofaj olarak görev yapan, mikroglialar bulunur. Mikroglialar yolak öncülerinden gelişirler ve erken embriyonik hayatta beyne yerleşirler. Kemik iliği ile ilişkileri yoktur ve enflamasyon durumunda bölgesel olarak çoğalarak sayılarını artırır. Meninks ve perivasküler alanda, buldukları bu bölgelere özel makrofajlar ve dural meninkslerde mast hücreleri bulunur. Koroid pleksusta, koroid pleksus makrofajları, dendritik hücreler ve lokal antijen sunan hücreler olan Kolmer'in epipleksus hücreleri bulunur. Makrofajlar ve diğer hücreler ise kan yoluyla MSS'e taşınırlar. BOS içerisinde 1000-3000 hücre/ml bulunmaktadır. Bunun büyük kısmı, mononükleer lenfositler olup, %90 ve daha fazlasını T hücreleri oluşturmaktadır. CD4+/CD8+ T hücre oranı ise 3,5/1'dir (54).

Kafa Travmasında Nöroimmün Sistem

Kafa travması pek çok metabolik, fiziksel ve biyokimyasal faktör tarafından seyri değiştirilebilecek olaylar zinciridir. Kafa travmasına eklenmiş bir genel vücut travmasına bağlı, hipoksi, hipovolemi ve sıvı-elektrolit dengesinde bozulma ile genel tablo değişebilir. Doku hasarının gelişiminde primer ve sekonder yaralanma olarak iki önemli mekanizma yeralır. Primer yaralanma, travmanın direkt fiziksel etkisi ile ortaya çıkmaktadır, ki buna bizim müdahale edebilme şansımız yoktur. Sekonder yaralanma ise, metabolik ve biyokimyasal mekanizmalar ile ilerleyen inflamatuvar kaskaddır (25). Sekonder yaralanma sürecinde, piroptosis olarak adlandırılan, nekroz veya apoptozdan farklı, oldukça spesifik bir inflamatuvar programlı hücre ölümü gelişir. TBY'da, sekonder hasarın oluşumunda merkezi rolü olduğu düşünülen KBeB'nin bozulmasına piroptosisin neden olduğu düşünülmektedir (7). TBY ile ilgili çalışmaların da amacı, sekonder yaralanma sürecinin önüne geçmektir (25). Günler ve aylar süren nöroinflamatuvar kaskad, derin yerleşimli (hipokampus,

talamus, medial septum, striatum ve amigdala) bölgelerdeki yüksek kognitif fonksiyonları etkileyen alanların yaralanmasına sebep olarak bilişsel, düşünsel ve hafıza ile ilgili defektlere sebep olabilir (48).

Günümüzde, TBY'ları ile ilgili hâkim bakış açısı, bir TBY'yi takip eden inflamatuvar sürecin tamamı olmasa da büyük kısmının doğuştan gelen immün yanıtın bileşenleri tarafından gerçekleştirildiğidir. TBY sırasında reseptörleri uyaran sitokin ve kemokin salınımı ve üretimi ile lokal ve sistemik immün yanıt oluşur. Buradaki doğumsal immün mediatörlerin amacı hasarın yayılımını kısıtlamak ve hemostatik dengeyi kurmaktır (48).

Epidemiyoloji

ABD verilerine göre travmatik beyin hasarı insidansı 180-250/100 000 popülasyon/yıl olarak bildirilmiş (8), motorlu araç kazaları ve düşmeler en sık yaralanma sebebi olarak saptanmıştır (8,9). Kafa travması ile acil servise başvuran hastaların yaş grupları incelendiğinde, 75 yaş üstü bireylerde en sık gözlemlendiği, bunu 0-4 yaş aralığındaki bebek ve çocuklar ile 15-24 yaş aralığındaki gençlerin izlediği görülmüş. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Kafa travması ile gelen bireylerde, %80 hafif kafa travması (GKS=13-15), %10 orta derecede (GKS=9-12) ve %10 ağır derecede kafa travması (GKS=3-8) saptanmıştır (9).

Travmatik beyin yaralanmalarında (TBY), travmanın şekli, şiddeti ve hastanın travma sonrasında bilinç durumu, hastanın seyri ile ilgili öngöründe bulunulması konusunda önemli bilgiler vermektedir.

Kafa Travması Modelleri

Kafa travması modelleri dinamik ve statik olmak üzere iki gruba ayrılır (11). Kafa travması ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle dinamik grup içerisinde yer alan sıvı perküsyon yaralanması (SPY) ve kortikal etki yaralanması (KEY) modelleri ile yapılmaktadır. Yapılan yaralanma modellerinde nöroinflamasyon yanıtında belirgin farklılıklar olmamakla birlikte elde edilmek istenen travma şiddetine göre seçim yapılmaktadır. SPY ile daha çok hafif ve orta dereceli kafa travması oluşturulurken, KEY ile ağır ve yaygın kafa travması oluşturmak mümkündür. Her iki modelin de kraniotomi ile yapılmasına karşın kapalı kafa travması modelleri olarak kabul edilmektedir (48). KEY mekanik faktörler üzerinde SPY'ya göre daha iyi kontrol sağlar (11). Bu modeller ile lokal ve yaygın kortikal kontüzyon ve subkortikal (hipokampus ve talamus gibi) yaralanma oluşturulmaktadır (11,32). SPY da dakikalar içerisinde yaralanma oluşmaya başlar ve 12 saatte nöronal yaralanma ve yaralanma alanının etrafında ödem gelişir. SPY ve diğer pek çok yaralanma modelinde 3 gün sonra nöronal ölüm ve nöroinflamasyon sinyallerinin pik yaptığı izlenmiştir. Seviyesi azalmakla birlikte, 1 ay ve daha uzun süre kronik enflamasyon devam etmektedir (48).

Kimyasal Yanıt

Pro ve/veya anti-inflamatuvar sitokinler mikroglia, makrofaj, T ve B lenfositler, endotelial ve mast hücreleri tarafından salınır. Pek çok çalışmada TBY sonrasında inflamatuvar kaskadın başlaması ve gelişmesinden interleükin (IL) IL-1 β , IL18 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF α)'nın sorumlu olduğu gösterilmiştir. IL1- β salınımı, pro-enflamatuvar sitokinlerin

düzeyinin artmasına ve pro-enflamatuvar ortamın oluşumu ile doku hasarına neden olmaktadır (48). IL-1, TBY'da IL-1R1'e bağlanarak etkisini gösterir. IL-1R1, MSS'de en fazla astrositlerde üretilmekle birlikte mikroglia, nöron ve endotel hücrelerinde de bulunmaktadır (62). Ağır TBY sonrası 6. ve 12. saatlerde yüksek serum IL-1 β seviyesinin ölümlle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut TBY sırasında artmış BOS/serum IL-1 β oranları, post-travmatik epilepsi gelişme riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (10). TNF α , nöral sistem ve non-nöral dokuda, transkripsiyon ve translasyon aşamalarında önemli bir düzenleyicidir (48). Pro-enflamatuvar sitokinlerden olup, endotel permeabilite değişiklikleri, serebral ödem, kandan lökosit translokasyonu, hücrel apoptos ve hücrel nekrozda önemli rolü vardır (10). Sitokin (IL-1 β , IL6), kemokin ve nükleer faktör kappa beta (NF α β) gibi moleküllerin üretimini artırır (48). TNF α 'nın iki önemli reseptörü TNF-R1 (p55) ve TNF-R2 (p75) bulunmaktadır. Erken travmatik dönemde düzeyleri artar ve ağır kafa travmalı hastalarda düzeylerinin artması ölüm ve multiorgan yetmezliği ile ilişkili olduğu saptanmış ve BOS düzeylerinin yükselmesi kötü prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir (10).

IL6, pro ve anti-enflamatuvar özellikleri olan bir sitokindir. Ağır kafa travmalarında BOS düzeylerinin artması iyi prognostik bir belirteç olarak düşünülürken, serum seviyelerinin yükselmesi kötü bir gösterge olarak bulunmuştur (48). Ağır kafa travmalı hastalarla yapılan bir çalışmada, başvuru anında ve 7. günde bakılan IL6 düzeylerindeki artış ile hastaların 1. yıl takiplerindeki sonuçlar değerlendirildiğinde, yüksek IL6 düzeyi iyi prognostik faktör olarak bulunmuştur (53). Ancak serum IL6 düzeyi ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada, yüksek IL6 düzeyleri ile akut respiratuar distres sendromu ve dolayısıyla mortalitede artış bulunmuştur (2).

Matriks metaloproteinase (MMP)'leri, endoproteinaz olup, fizyolojik koşullarda hücre dışındaki matriksin devamlılığının sağlanmasında görev alır. TBY'da mikroglia, nöron, astrosit ve vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanır ve KBeB'ini bozarak ödemi artırır (10). Hayvan çalışmalarında, tissue inhibitor MMP-1 (TIMP-1)'in verilmesinin nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiş (61) olmasına karşın insan çalışmalarında yüksek serum TIMP-1 düzeyi yüksek doku hasarı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (36).

Substans P, pro-enflamatuvar nöropeptidlerdendir. Enflamasyon durumunda, kemotaksis ve KBeB'nin açılıp beyin ödeminde artışa neden olabildiği gösterilmiştir (10). Ağır kafa travmalı hastalarda serum substans P düzeyi ile ilgili yapılan çalışmada, exitus olan hastaların substans P düzeylerinin yaşayan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (37).

Nöroenflamasyonda diğer bir önemli molekül kemokinlerdir. Pro ve/veya anti-enflamatuvar özellikleri vardır. Görevleri yaralanma sahasına hücrelerin göçünü yönlendirmek yani kemotaksisdir. Mikroglia, astrosit ve diğer pek çok enflamatuvar hücre tarafından salgılanır. Farklı kemokin çeşitleri farklı hücre gruplarının enflamasyon alanına göçünü uyarır. Örneğin; CXC nötrofil göçünü, CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL13, CCL17 ve CCL22'ler monosit ve makrofaj göçünü ve CCL1, CCL2, CCL17 ve CCL22'ler T lenfosit göçünü uyarırlar (48).

Chemokine C-C motifli ligand 2 (CCL2), nöroinflamatuvar süreçte önemli bir kemokindir. Ratlarda yapılan TBY ile ilgili çalışmada, hasarlı kortekste 3. gün pik yaptığı ve yoğun olarak astrositler tarafından salgılandığı gösterilmiştir. CCL2 reseptörü olan CCL2R'nin de nöronlarda eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu ratlara, selektif CCL2 antagonisti verildiğinde, hasarlı kortekste apoptosin azaldığı tespit edilmiştir (35). Ratlarda, scavenger reseptörü olarak bilinen atipik kemokin reseptör 2 (ACKR2) ile ilgili çalışmada, ACKR2-/- ratlarda mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir (66).

Sitokin ve kemokin salımının bir başka önemli rolü, patern recognition receptor (PRR)'leri aktive etmektir (48). PRR'ler, immün sistemi uyaran molekül paternini tanıyan ve inflamatuvar reaksiyonu başlatan reseptörlerdir. Immün sistemi uyaran molekül paterni, doku hasarı neticesinde oluşuyorsa danger-associated molecular pattern (DAMP), enfeksiyöz patolojiler neticesinde oluşuyorsa pathogen associated molecules pattern (PAMP) olarak adlandırılır (25). PRR'ler farklı hücre tipleri ve fonksiyonuna göre alt tiplere ayrılırlar. Bir alt grubu olan nucleotide-binding domain leucine-rich repeats (NLRs), aynı zamanda nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors olarak da isimlendirilir. Bu reseptörler sitoplazmada bulunurlar ve inflamatuvar, apoptotik ve doğumsal immün yanıtı düzenlerler. NLR proteinler ailesi, çeşitli hücre tipleri veya doku hasarı tarafından aktive edildiğinde inflamazom olarak adlandırılan multiprotein kompleksini oluştururlar (48). İnflamazomlar proenflamatuvar sitokin olan IL-1 β ve IL18 salımını sağlarlar (41). NLRP1-inflamazomun, nöronlarda bulunduğu ve TBY'da hasar oluşumunda önemli yeri olduğu gösterilmiştir (15). Daha sonra yapılan bir çalışmada, NLRP1-/- ratlarda TBY'yı takiben bakılan IL-1 β düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma olmasına karşılık motor düzelme, hücre ölümü ve kontüzyon alanında değişiklik olmadığı saptanmıştır (7). Ratlarda yapılan çalışmalarda, NLRP3-inflamazomun TBY'nın gelişiminde, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve programlı hücre ölümüne neden olarak hasarın ilerlemesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (24,34,42). TBY sonrası serebral korteksten inflamazom salınımının mikrovasküler endotel hücrelerinde piropitozisi uyarak KBeB hasarına katkı sağladığı gösterilmiştir (17). Teropatik hipotermi (63) ve hiperbarik oksijen tedavisinin (18) ratlarda inflamazom düzeyini azaltarak beyin ödeminin azalttığı gösterilmiştir.

Hücrel Yanıt

TBY, yerleşik mikroglia'yı aktive ederek, beyindeki sitokin üretimini indükler ve periferik bağışıklık hücrelerinin hasarlı bölgeye göçüne neden olur, bundan sonraki aşamada yerleşik mikroglia ve astrositlerin kronik aktivasyonu gelişir (60). Mikroglialar beyin hasarına ilk yanıt veren ve doğal immün yanıtı oluşturan hücrelerdendir ve astrositlerle beraber devamlı aktivasyonları uzun süreli hasardan sorumlu olabilir. Mikroglial aktivasyon, sitokinlerin, kemokinlerin üretimi ve ikincil araçların salınması ile bir bağışıklık uyarı sistemi olarak önemli bir role sahiptir. Mikroglialar, MSS yaralanması sonrasında fagositoz, debrisin atılması, anjiyogenez ve yara iyileşmesinde görev alırlar (20,65). Mikroglialar, makrofajlarda da olduğu gibi, M1 (pro-inflamatuvar) ve M2 (anti-inflamatuvar) olarak adlandırılan alt tiplere sahiptirler (21,27,43). Travma sonrası erken safhada,

hasarlı doku alanında M1 mikrogliaların baskın olduğu düşünülmektedir. Hasarlı dokudaki M2 mikrogliaların özellikle doku iyileşmesi döneminde görev aldıkları düşünülmektedir (21,43).

Astrostitler, TBY'sı sonrası erken dönemde uyarılır ve ancak 3 gün sonra hipertrofik astrostitler görülür. Hasarlı dokunun temizlenmesinde fagositik ve pro-inflamataur etkileri vardır. Bu hücreler yerleştikleri farklı doku bölgelerine göre farklı morfolojik özellikler sergileyebilirler. Astroglizisten sorumludurlar ve travmadan 7 gün sonra glial skar oluşmaya başlayıp 60 gün devam ettiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Travma sonrası hücre ölümünün erken saatlerde arttığı, 1 gün sonra azaldığı ve 3. günde tekrar pik yaptığı görülmüştür. Bu durum astrostit seviyesinin artmasına bağlı hücre ölümü ile ilişkilendirilmiştir (28).

Doku hasarı, DAMPların salınımına ve bu da PRR prototipi olan myeloid toll-like receptor 4 (TLR4)'ün uyarılmasına neden olmaktadır. TLR4, Th (Thelper) polarizasyonuna aracılık ettiği (6) ve mikroglia polarizasyonu konusunda önemli rolü olabileceği gösterilmiştir (67). Travmatik beyin hasarı sonrasında, ilk olarak dokuya göç eden hücre grubu nötrofil ve T lenfositlerdir ve bunlar 24 saat civarında pik yaparlar (13). Makrofajlar daha sonra dokuya gelerek 24. saatte hasarlanan doku alanında saptanıp 7 gün sonra pik yaparlar (13,56). Bu hücrelerden nötrofiller, saatler içerisinde subdural/subaraknoid mesafede, geniş damar duvarlarında gözlemlenmiş olup 2 gün içerisinde de migrasyon yeteneklerini kullanarak beyin parankimi içerisindeki sayılarının pik yaptığı gösterilmiştir (56). Bu hücrelerin göçünde sitokin ve kemokinlerin yanı sıra, KBeB'nin yapısına katılan, endotel hücreleri üzerinde toksik etki gösteren, reaktif oksijen türleri (ROT)'lerinin de önemli rolü vardır (13). ROT'lar mikroglialar, makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınarak KBeB'nin bozulmasına ve vazojenik ödem gelişimine neden olurlar. Ayrıca ROT'lar DNA hasarı yaparak enflamatuvar programlı hücre ölümüne neden olurlar (56). TBY sonrasında KBeB'deki sıvı geçişi bifazik patern gösterir. Önce, travma sonrası saatler içerisinde permeabilite artar ve sonra bu azalır. 3-7 gün sonra ise permeabilitenin tekrar arttığı gecikmeli ikinci faz başlar (28). Mikrogliaların travma sonrasında KBeB'nin tamir edilmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (38). Ayrıca monosit/makrofajların da KBeB'nin tamirinde ve mikroglial yanıtın oluşmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Monosit/makrofajların baskılandığı travma modelinde, KBeB'nin permeabilitesinin arttığı ve mikroglia sayısının azaldığı gösterilmiştir (1). KBeB'nin korunmasını ve fonksiyonunun sürdürülmesini, perisit ve vasküler endotel hücreleri arasındaki iletişimin sağladığı düşünülmektedir. Bu iletişimde endotel hücreleri tarafından salınan platelet derived growth faktör-β (PDGF-β) ile perisit hücrelerinde saptanmış olan platelet derived growth faktör receptör-β (PDGFR-β) sinyal sisteminin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada travma sonrasında PDGF-β/ PDGFR-β düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (5).

Periferik immün hücrelerin uyarılması ile dalakta immün hücre yanıtı oluşmakta ve bu da doğal ve kazanılmış immün yanıtın uyarılmasına katkı sağlamaktadır. Doğuştan gelen immün yanıtın koordine edilmesinde yer alan bağışıklık hücreleri

arasında; makrofajlara dönüşen monositler, mast hücreleri, granülositler (bazofiller, eozinofiller ve nötrofiller), dendritik hücreler (DC) ve natural killer hücreler (NKc) bulunmaktadır (48).

Nötrofiller, TBY'nin erken safhasında beyne yoğun bir şekilde yayılırlar ve yaralanma sonrası 2 saat içerisinde yaralanma bölgesinde ve beyin parankiminde saptanabilirler. Nötrofillerin aracılık ettiği işlemler; lizozomal enzimleri salgılama, serbest radikallerin salınması, doğrudan fiziksel mikrovasküler oklüzyon ile kan akışının azaltılması ve vasküler geçirgenliğin artırılmasıdır. Aynı zamanda KBeB'nin bozulmasına ve sonrasında beyin ödemi gelişimine katkı sağlayabilirler. Nötrofillerin sekonder hasar gelişiminde de rolü olabileceği düşünülmektedir (48). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada TBY sonrası hasar bölgesine nötrofil göçünün bloke edilmesi ile nöronal hasar alanının küçüldüğü gösterilmiştir (12).

Hasarlı alana T hücre infiltrasyonunun, travma sonrası ilk birkaç gün içinde en belirgin olduğu gösterilmiş, T hücresi infiltrasyonunun büyüklüğü, travma sonrası fonksiyonel bozukluğun şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (46). T lenfositler, farklı hücre tiplerinin ve mekanizmalarının etkileşimi yoluyla TBY sonrası sekonder beyin hasarının gelişmesinde önemli bir rol oynar. T hücreleri hasarlı bölgeye girdikten sonra, DC'ler, makrofajlar ve mikroglialar antijen sunumu yaparak birbirleriyle doğrudan temas yoluyla aktif hâle gelirler. Bu şekilde non-spesifik doğumsal immün yanıtın spesifik adaptif immün yanıtı geçiş sağlanır. Yaralanma bölgesindeki T hücrelerinin sayısı ve bileşimindeki sürekli artışlar, TBY'yi takiben adaptif immün yanıtın geliştiğini düşündürür (48).

CD8 + T lenfositleri ve CD4 + T helper 1 (TH 1) hücreleri, hasarın erken safhasında görülür. Bu hücreler birlikte sitotoksik ve pro-enflamatuvar etkilerle hasarı kötüleştirir. Diğer bir T lenfosit çeşiti olan düzenleyici T hücrelerinin (Treg) (CD4 + CD25 + Foxp3 +) otoimmün aktiviteyi baskılayarak korunmada önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bunlar doğal CD4 hücrelerinden köken alırlar ve efektör T hücrelerinin indüksiyonunu ve proliferasyonunu baskılayan immüno-supresif etkileri ile bilinirler (48). TBY modelinde, Tregs (regulatuvar/supresör T lenfositler)'lerin mikrogliaları suprese ettikleri, TNFα, IL-1β ve IL-6 seviyelerinde azalmaya neden oldukları gösterilmiştir. c-Jun N-terminal kinase (JNK) ve nuclear factor-kappa B (NF-κB) sinyal yolu üzerinden inflamatuvar yolun baskılandığı saptanmıştır (68). Bir diğer çalışmada, Tregs düzeyi baskılanan ratlarda hasarlanan bölgede astrostit düzeyinin arttığı ve buna bağlı reaktif astroglizisin geliştiği gösterilmiş (30). İzole TBY geçiren hastalarda, 1, 4, 7 ve 21. günlerde kan Treg seviyeleri klinik durumları ile karşılaştırıldığında, Treg seviyesi yüksek olan hastaların daha iyi klinik sonuçları olduğu gözlemlenmiştir (33).

Antijen, profesyonel antijen sunan hücreler (APC) tarafından işlenip T hücrelerine sunulduktan sonra sunulan antijen tanınmakta ve bunun neticesinde adaptif bağışıklık tepkisine geçiş meydana geldiği düşünülmektedir (48). Adaptif bağışıklık yanıtın, B hücrelerinin kontrolünde olduğu düşünülen humoral immünite ve T hücrelerinin kontrolünde olduğu düşünülen hücre aracılı immünite olmak üzere iki kısma ayrılır (29). Hasarlı dokudan salınan antijenlere karşı

antikor üretiminden esas olarak B lenfositleri sorumlu olduğu düşünülmekle birlikte T lenfositlerinin de antikor üretiminde katkısı olduğu gösterilmiştir. TBY sonrası hasarlı dokudan salınan antijenik yapıda, glial fibriler asidik protein (GFAP), miyelin basic protein (MBP), neuron spesifik enolaz ve ubikuitin D-terminal hidrolaz-L-1 (UCH-L1) protein artıkları insan ve hayvan çalışmaları gösterilmiştir (48). Serumda, MBP ve GFAP'a karşı antikorlar saptanmış olup bu antikorların varlığı ile hasar şiddeti ve nörolojik outcome eşleştirilmiştir (47). Oto-antikor oluşumu sonrası hafıza hücreleri oluşabileceği ve bunun nörodejeneratif süreçleri uyarabileceği, otoimmün hastalıkları (Alzheimer hastalığı, multiple skleroz gibi) tetikleyebileceği düşünülmektedir (25). Treg hücrelerinin bu oto-immün süreçlerden korunmada önemli rolü olduğu düşünülmektedir (29).

Literatürde, inme ve TBY durumunda immün sistemin baskılanması ile ilgili (örneğin, splenektomi ya da B ve T hücrelerin dalakta süpresyonu) yapılan çalışmalarda, nöroproteksiyon sağlandığı gösterilmiştir. Ancak, bu durumda insan ve hayvanlar arasında farklılıklar olabileceği bildirilmiştir (48).

■ KAYNAKLAR

1. Aertker BM, Kumar A, Prabhakara KS, Smith P, Furman NET, Hasen X, Cox CS, Bedi SS: Pre-injury monocyte/macrophage depletion results in increased blood-brain barrier permeability after traumatic brain injury. *J Neurosci Res* 97(6):698-707, 2019
2. Aisiku IP, Yamal JM, Doshi P, Benoit JS, Gopinath S, Goodman JC, Robertson CS: Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care* 20:288, 2016
3. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsten TV, Karaman S, Detmar M, Wiig H, Alitalo K: A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 212(7):991-999, 2015
4. Bentivoglio M, Kristensson K: Tryps and trips: Cell trafficking across the 100-year-old blood-brain barrier. *Trends Neurosci* 37:325-333, 2014
5. Bhowmick S, D'Mello V, Caruso D, Wallerstein A, Abdul-Muneer PM: Impairment of pericyte-endothelium crosstalk leads to blood-brain barrier dysfunction following traumatic brain injury. *Exp Neurol* 317:260-270, 2019
6. Braun M, Vaibhav K, Saad N, Fatima S, Brann DW, Vender JR, Wang LP, Hoda MN, Baban B, Dhandapani KM: Activation of myeloid TLR4 mediates T lymphocyte polarization after traumatic brain injury. *J Immunol* 198(9):3615-3626, 2017
7. Brickler T, Gresham K, Meza A, Coutermarsh-Ott S, Williams TM, Rothschild DE, Allen IC, Theus MH: Nonessential role for the NLRP1 inflammasome complex in a murine model of traumatic brain injury. *Mediators Inflamm* 2016:6373506, 2016
8. Bruns J Jr, Hauser WA: The epidemiology of traumatic brain injury: A review. *Epilepsia* 44(10):2-10, 2003
9. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M: Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med Clin North Am* 104(2):213-238, 2020
10. Casault C, Al Sultan AS, Banoei M, Couillard P, Kramer A, Winston BW: Cytokine responses in severe traumatic brain injury: Where there is smoke, is there fire? *Neurocrit Care* 30(1):22-32, 2019
11. Cernak I: Animal models of head trauma. *NeuroRx* 2(3):410-422, 2005
12. Clark WM, Madden KP, Rothlein R, Zivin JA: Reduction of central nervous system ischemic injury in rabbits using leukocyte adhesion antibody treatment. *Stroke* 22:877-883, 1991
13. Clausen F, Lorant T, Lewén A, Hillered L: T lymphocyte trafficking: A novel target for neuroprotection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 24(8):1295-1307, 2007
14. Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev* 93:1847-1892, 2013
15. de Rivero Vaccari JP, Lotocki G, Alonso OF, Bramlett HM, Dietrich WD, Keane RW: Therapeutic neutralization of the NLRP1 inflammasome reduces the innate immune response and improves histopathology after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 29(7):1251-1261, 2009
16. Del Zoppo GJ, Moskowitz M, Nedergaard M: The Neurovascular Unit and Responses to Ischemia. *Stroke* 2015:90-101
17. Ge X, Li W, Huang S, Yin Z, Xu X, Chen F, Kong X, Wang H, Zhang J, Lei P: The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury. *Brain Res* 1697:10-20, 2018
18. Geng F, Ma Y, Xing T, Zhuang X, Zhu J, Yao L: Effects of hyperbaric oxygen therapy on inflammasome signaling after traumatic brain injury. *Neuroimmunomodulation* 23(2):122-129, 2016
19. Gruol DL: Impact of increased astrocyte expression of IL-6, CCL2 or CXCL10 in transgenic mice on hippocampal synaptic function. *Brain Sci* 6(2):19, 2016
20. Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J: Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci* 21:1359-1369, 2018
21. Hsieh CL, Kim CC, Ryba BE, Niemi EC, Bando JK, Locksley RM, Liu J, Nakamura MC, Seaman WE: Traumatic brain injury induces macrophage subsets in the brain. *Eur J Immunol* 43(8):2010-2022, 2013
22. Hsu M, Rayasam A, Kijak JA, Choi YH, Harding JS, Marcus SA, Karpus WJ, Sandor M, Fabry Z: Neuroinflammation-induced lymphangiogenesis near the cribriform plate contributes to drainage of CNS-derived antigens and immune cells. *Nat Commun* 10(1):229, 2019
23. Illiff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M: A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 4(147):147ra111, 2012
24. Irrera N, Pizzino G, Calò M, Pallio G, Mannino F, Famà F, Arcoraci V, Fodale V, David A, Francesca C, Minutoli L, Mazzon E, Bramanti P, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A: Lack of the Nlrp3 inflammasome improves mice recovery following traumatic brain injury. *Front Pharmacol* 8:459, 2017

25. Jassam YN, Izzy S, Whalen M, McGavern DB, El Khoury J: Neuroimmunology of traumatic brain injury: Time for a paradigm shift. *Neuron* 95(6):1246-1265, 2017
26. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M: The glymphatic system: A beginner's guide. *Neurochem Res* 40(12):2583-2599, 2015
27. Jin X, Ishii H, Bai Z, Itokazu T, Yamashita T: Temporal changes in cell marker expression and cellular infiltration in a controlled cortical impact model in adult male C57BL/6 mice. *PLoS One* 7:e41892, 2012
28. Karve IP, Taylor JM, Crack PJ: The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol* 173(4):692-702, 2016
29. Kelso ML, Gendelman HE: Bridge between neuroimmunity and traumatic brain injury. *Curr Pharm Des* 20(26):4284-4298, 2014
30. Kipnis J: Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system. *Science* 353(6301):766-771, 2016
31. Krämer TJ, Hack N, Brühl TJ, Menzel L, Hummel R, Griemert EV, Klein M, Thal SC, Bopp T, Schäfer MKE: Depletion of regulatory T cells increases T cell brain infiltration, reactive astrogliosis, and interferon- γ gene expression in acute experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 16(1):163, 2019
32. Leker RR, Shohami E, Constantini S: Experimental models of head trauma. *Acta Neurochir Suppl* 83:49-54, 2002
33. Li M, Lin YP, Chen JL, Li H, Jiang RC, Zhang JN: Role of regulatory T cell in clinical outcome of traumatic brain injury. *Chin Med J (Engl)* 128(8):1072-1078, 2015
34. Liu HD, Li W, Chen ZR, Hu YC, Zhang DD, Shen W, Zhou ML, Zhu L, Hang CH: Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after traumatic brain injury in a rat model. *Neurochem Res* 38(10):2072-2083, 2013
35. Liu S, Zhang L, Wu Q, Wu Q, Wang T: Chemokine CCL2 induces apoptosis in cortex following traumatic brain injury. *J Mol Neurosci* 51(3):1021-1029, 2013
36. Lorente L, Martín MM, López P, Ramos L, Blanquer J, Cáceres JJ, Solé-Violán J, Solera J, Cabrera J, Argueso M, Ortiz R, Mora ML, Lubillo S, Jiménez A, Borreguero-León JM, González A, Orbe J, Rodríguez JA, Páramo JA: Association between serum tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 levels and mortality in patients with severe brain trauma injury. *PLoS ONE* 9(4):e94370, 2014
37. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, González-Rivero AF, Argueso M, Ramos L, Solé-Violán J, Cáceres JJ, Jiménez A, García-Marín V: Persistently high serum substance P levels and early mortality in patients with severe traumatic brain injury. *World Neurosurg* 132:e613-e617, 2019
38. Lou N, Takano T, Pei Y, Xavier AL, Goldman SA, Nedergaard M: Purinergic receptor P2RY12-dependent microglial closure of the injured blood-brain barrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113(4):1074-1079, 2016
39. Louveau A, Harris TH, Kipnis J: Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege. *Trends Immunol* 36(10):569-577, 2015
40. Louveau A, Plog BA, Antila S, Alitalo K, Nedergaard M, Kipnis J: Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest* 127(9):3210-3219, 2017
41. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J: Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 523(7560):337-341, 2015
42. Martinon F: Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol* 40(3):616-619, 2010
43. McPherson CA, Merrick BA, Harry GJ: In vivo molecular markers for pro-inflammatory cytokine M1 stage and resident microglia in trimethyltin-induced hippocampal injury. *Neurotox Res* 25(1):45-56, 2014
44. Medawar PB: Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 29:58-69, 1948
45. Murphy JB, Sturm E: Conditions determining the transplantability of tissues in the brain. *J Exp Med* 38(2):183-197, 1923
46. Ndoe-Ekane XE, Matthesen L, Bañuelos-Cabrera I, Palminha CAP, Pitkänen A: T-cell infiltration into the perilesional cortex is long-lasting and associates with poor somatomotor recovery after experimental traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci* 36(4):485-501, 2018
47. Needham EJ, Helmy A, Zanier ER, Jones JL, Coles AJ, Menon DK: The immunological response to traumatic brain injury. *J Neuroimmunol* 332:112-125, 2019
48. Nizamutdinov D, Shapiro LA: Overview of traumatic brain injury: An immunological context. *Brain Sci* 7(1): pii: E11, 2017
49. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S: Neuroimmunology - the past, present and future. *Clin Exp Immunol* 197(3):278-293, 2019
50. Oshio K, Watanabe H, Song Y, Verkman AS, Manley GT: Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *FASEB J* 19:76-78, 2005
51. Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 14:265-277, 2013
52. Plog BA, Nedergaard M: The glymphatic system in CNS health and disease: Past, present and future. *Annu Rev Pathol* 13:379-394, 2018
53. Raheja A, Sinha S, Samson N, Bhoi S, Subramanian A, Sharma P, Sharma BS: Serum biomarkers as predictors of long-term outcome in severe traumatic brain injury: Analysis from a randomized placebo-controlled phase II clinical trial. *J Neurosurg* 125(3):631-641, 2016
54. Ransohoff RM, Engelhardt B: The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 12(9):623-635, 2012
55. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C, Alper SL, Lundgaard I, Nedergaard M, Kahle KT: Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends Mol Med* 26(3):285-295, 2020

56. Rhodes J: Peripheral immune cells in the pathology of traumatic brain injury? *Curr Opin Crit Care* 17(2):122-130, 2011
57. Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM: Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer* 20(1):12-25, 2020
58. Sandrone S, Moreno-Zambrano D, Kipnis J, van Gijn J: A (delayed) history of the brain lymphatic system. *Nat Med* 25(4):538-540, 2019
59. Schläger C, Körner H, Krueger M, Vidoli S, Haberl M, Mielke D, Brylla E, Issekutz T, Cabañas C, Nelson PJ, Ziemssen T, Rohde V, Bechmann I, Lodygin D, Odoardi F, Flügel A: Effector T-cell trafficking between the leptomeninges and the cerebrospinal fluid. *Nature* 530(7590):349-353, 2016
60. Simon DW, McGeachy MJ, Bayir H, Clark RS, Loane DJ, Kochanek PM: The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 13:171-191, 2017
61. Tejima E, Guo S, Murata Y, Arai K, Lok J, van Leyen K, Rosell A, Wang X, Lo EH: Neuroprotective effects of overexpressing tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1. *J Neurotrauma* 26(11):1935-1941, 2009
62. Thome JG, Reeder EL, Collins SM, Gopalan P, Robson MJ: Contributions of interleukin-1 receptor signaling in traumatic brain injury. *Front Behav Neurosci* 13:287, 2020
63. Tomura S, de Rivero Vaccari JP, Keane RW, Bramlett HM, Dietrich WD: Effects of therapeutic hypothermia on inflammasome signaling after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 32(10):1939-1947, 2012
64. Willis RA: Experiments on the intracerebral implantation of embryo tissues in rats. *Proc R Soc Lond Ser B*, 1935. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rspb.1935.0036>
65. Witcher KG, Eiferman DS, Godbout JP: Priming the inflammatory pump of the CNS after traumatic brain injury. *Trends Neurosci* 38:609-620, 2015
66. Woodcock TM, Frugier T, Nguyen TT, Semple BD, Bye N, Massara M, Savino B, Besio R, Sobacchi C, Locati M, Morganti-Kossmann MC: The scavenging chemokine receptor ACKR2 has a significant impact on acute mortality and early lesion development after traumatic brain injury. *PLoS One* 12(11):e0188305, 2017
67. Yang Y, Ye Y, Kong C, Su X, Zhang X, Bai W, He X: MiR-124 enriched exosomes promoted the M2 polarization of microglia and enhanced hippocampus neurogenesis after traumatic brain injury by inhibiting TLR4 pathway. *Neurochem Res* 44(4):811-828, 2019
68. Yu Y, Cao F, Ran Q, Sun X: Regulatory T cells exhibit neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury. *Mol Med Rep* 14(6):5556-5566, 2016