



Derleme

Geliş Tarihi: 06.04.2020
Kabul Tarihi: 08.04.2020

Travmatik Beyin Hasarlı Olgularda Tamir ve Rejenerasyon İçin Terapötik Stratejiler

Therapeutic Strategies for Repair and Regeneration in Traumatic Brain Injury Cases

İsmail İŞTEMEN, Ali İhsan ÖKTEN

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Adana, Türkiye

Yazışma adresi: İsmail İŞTEMEN ✉ drismailistemen@gmail.com

ÖZ

Travmatik beyin hasarı genç erişkinlerde, özellikle erkeklerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Hem hastalar hem aileleri, hem de sosyal güvenlik kurumları için oldukça ciddi yükler doğurmaktadır. Uzun süren kısıtlanmalar ve sakatlıklara yol açabilir. Primer yaralanma geri dönüşümsüzdür ancak sekonder yaralanmayı engellemek veya geri döndürmek bazen cerrahi yollardan bazen de medikal tedavilerle mümkün olabilmektedir. Sekonder yaralanmaya ait patofizyoloji anlaşıldıkça koruyucu ve iyileştirici terapötik seçenekler ortaya çıkmakta ve gelişmektedir. Terapötik seçenekler ile ilgili geniş literatür taraması yapılarak tedavi seçenekleri saptanmıştır. Çalışmamızda travmatik beyin hasarı için belirtilen terapötik seçenekler anlatılmıştır. Terapötik tedavi seçenekleri etki mekanizmalarına göre kademeli olarak alt başlıklara ayrılarak anlatılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Medikal tedavi, Travmatik beyin hasarı, Terapötik seçenekler

ABSTRACT

Traumatic brain injury is one of the most important causes of mortality and morbidity in young adults, especially in men. It creates serious burdens for patients, their families, and social security institutions. It can lead to prolonged restrictions and injuries. The primary injury is irreversible, but it is sometimes possible to prevent or reverse secondary injury with surgical methods or medical treatments. As the pathophysiology of secondary injury becomes better understood, preventive and regenerative therapeutic options emerge and are developed. Treatment modalities have been determined through extensive literature reviews about therapeutic options. The therapeutic options specified for traumatic brain injury are described in this article. These options are described in stages, subdivided according to their mechanism of effect.

KEYWORDS: Medical treatment, Traumatic brain injury, Therapeutic options

■ GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH) genç erişkin yaş grubunda (18-45), özellikle erkeklerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisidir. TBH hem hastalar hem aileleri hem de sosyal güvenlik kurumları için oldukça ciddi yükler doğurmaktadır (10). Uzun süren kısıtlanmalar ve

sakatlıklara yol açar (8). Çoğumuz cerrahi tedavilerini çok iyi bilmekte ve uygulamaktayız ancak henüz çoğu deneysel aşamada olan sekonder hasara karşı terapötik seçeneklere pek aşina değiliz. TBH'nın patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması ile yeni ve ümit verici terapötik yaklaşımlar da ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda TBH için belirtilen terapötik seçenekler değerlendirilmiştir.

■ PATOFİZYOLOJİ

Terapötik seçenekler sunabilmek için öncelikle patofizyolojiyi anlamak gerekmektedir. TBH patofizyolojik olarak primer ve sekonder beyin hasarı şeklinde iki alt gruba ayrılır. Primer beyin hasarı direkt olarak travmanın darbe etkisi ile ilgilidir. Fokal ya da diffüz tipte olabilir. Ancak olguların %70'inde ikisi beraber şekilde görülebilir (36). Fokal lezyonlar travma olan bölgede veya rebound etki ile karşı tarafta görülebilir. Diffüz beyin hasarının belirleyici özelliği beyin sapı, korpus kallozum gibi derin beyaz cevherde ve subkortikal alanlarda yerleşen aksonal yapının hasarlanmasıdır (31). Akson hasarının miktarı hasarın büyüklüğünü belirler. Primer hasar geri dönüşümsüzdür.

Sekonder beyin hasarı ise yaralanmanın başlangıcından itibaren meydana gelen biyokimyasal, hücresele ve fizyolojik olaylar nedeni ile gelişir. İlk saatlerden başlayarak aylar süren bir periyoda yayılabilir (30). Sekonder hasara yol açan faktörler eksitotoksosite, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, nöroinflamasyon, akson dejenerasyonu ve apoptotik hücre ölümü olarak sıralanabilir. Kan beyin bariyerinin bozulması aktif lökositlerin yaralı beyin parankimine geçişine izin verir. Aktif lökositler, mikroglia ve astrositler, reaktif oksijen ürünleri ve sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar hücreler meydana getirirler. Bu hücreler aksonal hücre iskeletinin demiyelinizasyonuna ve bozulmasına katkıda bulunur, ve böylece nöronal aktivitenin tehlikeye girmesine neden olur. Bununla beraber primer hasarın olduğu bölgede gelişen astrogliosis glial skar dokusu oluşur ve rejenerasyonu engeller. Ayrıca postsinaptik yerleşen NMDA (N-metil-D-aspartat) ve AMPA (α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit;) reseptörlerinden hücre içine kalsiyum girişi artar. Mitokondriyal disfonksiyon nedeni ile hücre içinde apoptozis uyarıcı faktör ve reaktif oksijen ürünleri artar ve hücre ölümüne sebep olur. Sekonder hasara yol açan bu mekanizmalar üzerine kurgulanan medikal tedavilerle hastalarda nörolojik hasarın artmasını engellemek bizim asıl amacımız olmalıdır (30).

Eksitotoksositeyi Engellenen Ajanlar

1. Glutamat reseptör antagonistleri: Nadler ve ark. ilk olarak 1993 yılında nöral hücre kültüründe, NMDA reseptör antagonisti ajan olan HU-211(dexanabinol)'un nörotoksositeyi engellediğini göstermişlerdir. Ardından 1995 yılında ratlarda da benzer etkiyi gösterdiler (26,27). 1997 yılında ise aynı ajanın travma hastalarında uygulanmasının ardından kan beyin bariyerinin disfonksiyonunu ve beyin ödemi azalttığı gösterilmiştir (35). Başka bir NMDA reseptör antagonisti olan MK801 (dizocilpine), oksidatif stresi, mikroglia aktivasyonunu ve nöral hasarı azaltır (15). NMDA reseptör antagonistleri dışında AMPA reseptör antagonisti NBQX de nöral hasarı yavaşlatır. Ancak glutamat reseptör antagonistlerinin deneysel olarak sekonder hasarı engellediği gösterilse de klinik çalışmalarda aynı etki gösterilememiştir. Bunun sebebi ise glutamat bağımlı eksitotoksitenin primer yaralanmadan sonra erken dönem üzerine etkili olması olarak düşünülmüştür.

2. Kalsiyum kanal inhibitörleri ve kalsiyumun aktive ettiği enzimler: Voltaj bağımlı iyon kanallarının (Ca kanalları), hücre içine kalsiyum girişi ve sitotoksik etki oluşmasındaki rolü iyi bilinmektedir. Sekonder hasara yol açan bu mekanizmaya

etkili kalsiyum kanal inhibitörü ve blokörü olan SNX-111 (Ziconotid), snx-185, s-emopamil, nimodipin, nicardipinin etkinlikleri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (21,24,32,43). Nöroşirürji pratiğinde sıklıkla kullandığımız Ltip voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokörü ajan olan nimodipin ratlarda deneysel çalışmalarda etkili olmuştur. Ancak travma hastalarında hipotansif etkisi olması ve yeterince olumlu etkisi olmaması nedeni ile çalışma tamamlanamamıştır (1). Kalsiyum tarafından aktive edilen enzim inhibitörü olarak calpain inhibitörü olan MDL-28170 ve caspase-3 inhibitörü olan Z-DEVD-fmk deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. MDL-28170 TBH oluşturulan hayvan deneylerinde, hasarlı bölgede aksonal yapının sağlanmasında nöroprotektif etkiye sahiptir (7). Z-DEVD-fmk ise yine ratlarda nöral hücre ölümünü ve travmatik lezyon volümünü azaltarak etkili olmaktadır (17).

Kimyasal Stresi Baskılayan Ajanlar

1. Antioksidanlar: İmmünsüpresif ajan olan siklosporin A, hayvan deneylerinde TBH olan hayvanlarda nöroprotektif etki göstermektedir. Etkinliğini lipid peroksidasyonunu azaltarak anti oksidatif etki ile sağlamaktadır (42). İnsan deneylerinde ise sağlıklı kontrol grubuna göre nörolojik iyileşme gösterilememiştir (25). Metilprednizolon ise nöroşirürji pratiğinde sıklıkla kullandığımız bir sentetik kortikosteroiddir. Travma sonrasında lipid peroksidasyonunu azaltarak ödemi azaltır, nöroprotektif etkisi vardır. Ancak 2005 yılında oldukça geniş hasta grubu ile yapılan randomize kontrollü çalışma göstermiştir ki TBH olan hastalarda metilprednizolon mortaliteyi artırmaktadır (39). Ardından hayvan deneylerinde de nöral dokuda apoptozisi hızlandırdığı ve öğrenme güçlüğü olduğu gösterilmiştir (48).

2. Anti-inflamatuar ve anti-apoptotik ajanlar: Yarı sentetik tetrasiklinden elde edilen minosiklin anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkiye sahiptir. Bu sayede nöroprotektif etki gösterir. Kaspaz aktivitesini baskılayarak anti apoptotik etki sağlarken anti inflamatuvar etkisini mikroglia aktivitesini baskılayarak ve TNF-α IL-β IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak sağlamaktadır (12,33). Eritropoetin hem anti-inflamatuar hem de anti-apoptotik etkiye sahiptir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve Bcl-XL anti-apoptotik proteini ile Bcl-2 geni üzerinden etkili olduğu bildirilmiştir (22,47). Ancak 2015 yılında yayınlanan, orta ve ciddi düzeyde TBH olan insanlarda yapılmış çalışma, Eritropoetin'in etkisiz olduğunu göstermiştir (29).

Nöronal Yenilenmeyi Sağlayan Ajanlar

1. Nötrofik faktörler: Bu grupta, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) yer almaktadır. Uzun yıllardır ratlarda ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda nöral dokunun rejenerasyonuna dair olumlu sonuçlar bildirilmektedir (18,20,28). İnsanlarda yapılan çalışmada ise ciddi kafa travması sonrasında çocuklarda beyin omurilik sıvısında NGF'nin arttığı gösterilmiştir (3,4). Bu bilgiler ışığında nötrofik faktörlerin nörorejenerasyonda etkili olması beklenmektedir.

2. C3 transferaz: Clostridium botulinum'dan elde edilen bir ekzoenzimdir. Glial skar oluşumunda rol alan RhoA GTPase baskılaması ile etki eder. C3 transferaz enziminin spinal kord

yaralanmalarında nöral rejenerasyona etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (2,13,14). Ancak TBH'daki yeri hâlâ net değildir, spinal korddaki olumlu sonuçlar beyin yaralanmaları için de umut vericidir.

3. Myelin kaynaklı aksonal büyüme inhibitörlerine karşı DNA aşısı: Miyelin kaynaklı aksonal büyüme inhibitörleri kopmuş aksonlardan salgılanır ve aksonal büyümeyi, rejenerasyonu engeller. Ratlarda yapılan çalışmalarda, genetik olarak hazırlanmış DNA aşısının immünolojik bir yanıt oluşturarak miyelin kaynaklı aksonal büyüme inhibitörlerini etkisizleştirdiği gösterilmiştir (49,50). Ancak aşının insanlardaki etki ve yan etkilerini anlamak için insan kaynaklı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

4. Kök hücre terapisi: Kök hücreler kendini yenileyebilme, farklı hücelere dönüşebilme özelliğinde olan farklılaşmamış hücrelerdir. Kemik iliği kaynaklı kök hücreler, mezenkimal kök hücreler, embriyonik kök hücreler, indüklenen pluripotent kök hücreler in vivo ve invitro çalışmalarda kullanılmış ve etkinlikleri gösterilmiştir (11,23,34,37,41). TBH olan hastalarda otolog kemik iliği kaynaklı kök hücrelerle yapılan klinik çalışmada ise Cox ve ark. yan etki görmediklerini ve nörolojik iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (6). Tian ve ark. ise TBH olan hastalara intratekal yoldan subakut fazda otolog kemik iliği kaynaklı kök hücre nakli yapmışlar ve yan etki olmaksızın nöral iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (40). Son yıllarda kök hücre nakli ile yapılan birçok çalışma umut vadecidir. Ancak etik olarak tartışmalar ve sekonder tümör oluşumu unutulmaması gereken handikaplardır.

5. MikroRNA'lar: Eksosom adı verilen nano boyutta keseciklerle taşınan mir-21, mir-132, mir-17, mir-92 mikro RNA ları otokrin şekilde inflamasyonu azaltarak, anjiyogenez ve yeniden yapılanmayı artırarak nöroprotektif etki gösterirler (44,46).

Terapötiklerin Beyne Taşınmasını Kolaylaştıran Ajanlar

1. Kan beyin bariyerinin aşılması: Kan beyin ve kan BOS bariyeri fizyolojik olarak koruyucu bariyerlerdir. İlaçların da beyinde dağılımını kontrol eder. TBH olan hastalarda ise bariyer bozulmuştur. Bu tedavi şekli bariyerin bozulduğu durumlarda terapötiklerin hasarlı bölgeye ulaşması için avantaj sağlayabileceği fikrine dayanmaktadır. Deneysel TBH olan hayvan çalışmalarında intraventriküler uygulanan terapötik ajanların hasarlı dokulara doğrudan ulaşabildiği ve etkili olduğu gösterilmiştir (38). Bu durum bize cerrahi uygulanan hastalara cerrahi sırasında doğrudan ilaç uygulamalarına olanak sağlayabilir.

2. Osmotik pompalar: Deneysel TBH olan hayvan çalışmalarında osmotik mini pompalar ventrikül içine nöroprotektif ajan uygulamasında başarı ile kullanılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (9,16). Osmotik basınç farkıyla devamlı salınım yapabilmekte ve dışardan enerji ihtiyacı duymamaktadır.

3. Nano taşıyıcılar: Biyopolimerlerden oluşan nano boyutlu ilaç taşıyıcıları başka doku ve organ sistemleri için daha yaygın olarak kullanılsa da son zamanlarda TBH olan hastalar için de deneysel hayvan çalışmalarında kullanılmaktadır (19,42).

4. Ekstraselüler kesecikler: Eksozom adı verilen nano kesecikler deneysel olarak mRNA, mikroRNA, mezenkimal kök hücre, protein, lipid taşıyıcı olarak kullanılmaktadır (5,45). Eksozomlar proteinlerin ve nükleik asitlerin biyo aktivitelerini koruyabildiğinden travmatik beyin dokusuna hedeflenmiş ilaç dağıtımı için ideal doğal araçlar olarak hizmet ederler.

■ SONUÇ

TBH nöroşirürji pratiğinde sıklıkla karşılaştığımız önemli bir patolojidir. Primer yaralanma geri dönüşümsüzdür ancak sekonder yaralanmayı engellemek veya geri döndürmek bazen cerrahi bazen de medikal yollardan mümkün olabilmektedir. Yine de çoğu terapötik yaklaşım henüz deneysel aşamadan ileriye gidemese de gelecek için oldukça umut vaat edicidir.

■ KAYNAKLAR

1. Bailey I, Bell A, Gray J, Gullan R, Heiskanen O, Marks PV, Marsh H, Mendelow DA, Murray G, Ohman J, Quaghebeur G, Sina J, Skene A, Teasdale G, Waters A: A trial of the effect of nimodipine on outcome after head injury. *Acta Neurochir* 110: 97-105, 1991
2. Boato F, Hendrix S, Huelsenbeck SC, Hofmann F, Grosse G, Djalali S, Klimaschewski L, Auer M, Just I, Ahnert-Hilger G, Höltje M: C3 peptide enhances recovery from spinal cord injury by improved regenerative growth of descending fiber tracts. *J Cell Sci* 123:1652-1662, 2010
3. Chiaretti A, Antonelli A, Mastrangelo A, Pezzotti P, Tortorolo L, Tosi F, Genovese O: Interleukin-6 and nerve growth factor upregulation correlates with improved outcome in children with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 25:225-234, 2008
4. Chiaretti A, Barone G, Riccardi R, Antonelli A, Pezzotti P, Genovese O, Tortorolo L, Conti G: NGF, DCX and NSE upregulation correlates with severity and outcome of head trauma in children. *Neurology* 72:609-616, 2009
5. Chopp M, Zhang ZG: Emerging potential of exosomes and noncoding microRNAs for the treatment of neurological injury/diseases. *Expert Opin Emerg Drugs* 20:523-526, 2015
6. Cox CS, Baumgartner JE, Harting MT, Worth LL, Walker PA, Shah SK, Ewing-Cobbs L, Hasan KM, Day MC, Lee D, Jimenez F, Gee A: Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery* 68: 588-600, 2011
7. Czeiter E, Büki A, Bukovics P, Farkas O, Pál J, Kövesdi E, Dóczi T, Sándor J: Calpain inhibition reduces axolemmal leakage in traumatic axonal injury. *Molecules* 14:5115-5123, 2009
8. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Panchak M, Agrawal A, Adeleye AO, Shrimel MG, Rubiano AM, Rosenfeld JV, Park KB: Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg* 1:1-18, 2018
9. Dixon CE, Flinn P, Bao J, Venya R, Hayes RL: Nerve growth factor attenuates cholinergic deficits following traumatic brain injury in rats. *Exp Neurol* 146:479-490, 1997
10. Finkelstein E, Corso PS, Miller TR: The Incidence and Economic Burden of Injuries in the United States. New York: Oxford University Press, 2006

11. Galindo LT, Filippo TRM, Semedo P, Ariza CB, Moreira CM, Camara NOS, Porcionatto MA: Mesenchymal stem cell therapy modulates the inflammatory response in experimental traumatic brain injury. *Neurol Res Int* 2011; 564089, 2011
12. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Galvez J: Minocycline: Far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol* 169:337-352, 2013
13. Höltje M, Djalali S, Hofmann F, Münster-Wandowski A, Hendrix S, Boato F, Dreger SC, Grosse G, Henneberger C, Grantyn R, Just I, Ahnert-Hilger G: A 29-amino acid fragment of clostridium botulinum C3 protein enhances neuronal outgrowth, connectivity and reinnervation. *FASEB J* 23:1115-1126, 2009
14. Huelsenbeck SC, Rohrbeck A, Handreck A, Hellmich G, Kiaei E, Roettinger I, Grothe C, Just I, Haastert-Talini K: C3 peptide promotes axonal regeneration and functional motor recovery after peripheral nerve injury. *Neurotherapeutics* 9:185-198, 2012
15. Imer M, Omay B, Uzunkol A, Erdem T, Sabanci PA, Karasu A, Albayrak SB, Sencer A, Heggul K, Kaya M: Effect of magnesium, MK-801 and combination of magnesium and MK-801 on blood brain barrier permeability and brain edema after experimental traumatic diffuse brain injury. *Neurol Res* 31:977-981, 2009
16. Kleindienst A, Harvey HB, Rice AC, Müller C, Hamm RJ, Gaab MR, Bullock MR: Intraventricular infusion of the neurotrophic protein S100B improves cognitive recovery after fluid percussion injury in the rat. *J Neurotrauma* 21:541-547, 2004
17. Knoblach SM, Alroy DA, Nikolaeva M, Cernak I, Stoica BA, Faden AI: Caspase inhibitor z-DEVD-fmk attenuates calpain and necrotic cell death in vitro and after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:1119-1132, 2004
18. Kromer LF: Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death. *Science* 235:214-216, 1987
19. Lampe KJ, Kern DS, Mahoney MJ, Bjugstad KB: The administration of BDNF and GDNF to the brain via PLGA microparticles patterned within a degradable PEG-based hydrogel: Protein distribution and the glial response. *J Biomed Mater Res A* 96A:595-607, 2011
20. Laskowski A, Schmidt W, Dinkel K, Martínez-Sánchez M, Reyman KG: bFGF and EGF modulate trauma-induced proliferation and neurogenesis in juvenile organotypic hippocampal slice cultures. *Brain Res* 1037:78-89, 2005
21. Lee LL, Galo E, Lyeth BG, Muizelaar JP, Berman RF: Neuroprotection in the rat lateral fluid percussion model of traumatic brain injury by SNX-185, an N-type voltage-gated calcium channel blocker. *Exp Neurol* 190:70-78, 2004
22. Liao ZB, Jiang GY, Tang ZH, Zhi XG, Sun XC, Tang WY, Wu MJ: Erythropoietin can promote survival of cerebral cells by downregulating Bax gene after traumatic brain injury in rats. *Neurol India* 57:722-728, 2009
23. Lu D, Mahmood A, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M: Adult bone marrow stromal cells administered intravenously to rats after traumatic brain injury migrate into brain and improve neurological outcome. *Neuroreport* 12:559-563, 2001
24. Maas A, Roozenbeek B, Manley G: Clinical trials in traumatic brain injury: Past experience and current developments. *Neurotherapeutics* 7:115-126, 2010
25. Mazzeo AT, Brophy GM, Gilman CB, Alves OL, Robles JR, Hayes RL, Povlishock JT, Bullock MR: Safety and tolerability of cyclosporin a in severe traumatic brain injury patients: Results from a prospective randomized trial. *J Neurotrauma* 26:2195-2206, 2009
26. Nadler V, Mechoulam R, Sokolovsky M: The nonpsychotropic cannabinoid (+)-(3S,4S)-7-hydroxy- Δ 6-tetrahydrocannabinol 1,1-dimethylheptyl (HU-211) attenuates N-methyl-d-aspartate receptor-mediated neurotoxicity in primary cultures of rat forebrain. *Neurosci Lett* 162:43-45, 1993
27. Nadler V, Biegon A, Beit-Yannai E, Adamchik J, Shohami E: 45Ca accumulation in rat brain after closed head injury; attenuation by the novel neuroprotective agent HU-211. *Brain Res* 685:1-11, 1995
28. Namiki J, Kojima A, Tator CH: Effect of brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 on functional recovery and regeneration after spinal cord injury in adult rats. *J Neurotrauma* 17:1219-1231, 2000
29. Nichol A, French C, Little L, Haddad S, Presneill J, Arabi Y, Bailey M, Cooper DJ, Duranteau J, Huet O, Mak A, McArthur C, Pettilä V, Skrifvars M, Vallance S, Varma D, Wills J, Bellomo R; EPO-TBI Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): A double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 386:2499-2506, 2015
30. Ray SK, Dixon CE, Banik NL: Molecular mechanisms in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Histol Histopathol* 17: 1137-1152, 2002
31. Saatman KE, Duhaime AC, Bullock R, Maas AI, Valadka A, Manley GT: Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. *J Neurotrauma* 25:719-738, 2008
32. Samii A, Badie H, Fu K, Luther RR, Hovda DA: Effects of an N-type calcium channel antagonist (SNX 111; Ziconotide) on calcium-45 accumulation following fluid-percussion injury. *J Neurotrauma* 16:879-892, 1999
33. Sanchez Mejia RO, Ona VO, Li M, Friedlander RM: Minocycline reduces traumatic brain injury-mediated caspase-1 activation, tissue damage and neurological dysfunction. *Neurosurgery* 48:1393-1401, 2001
34. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, Hazzi C, Stedeford T, Willing A, Freeman TB, Saporta S, Janssen W, Patel N, Cooper DR, Sanberg PR: Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol* 164:247-256, 2000
35. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R, Ben-Hur T: Cytokine production in the brain following closed head injury: Dexanabinol (HU-211) is a novel TNF- α inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol* 72:169-177, 1997
36. Skandsen T, Kvistad KA, Solheim O, Strand IH, Folvik M, Vik A: Prevalence and impact of diffuse axonal injury in patients with moderate and severe head injury: A cohort study of early magnetic resonance imaging findings and 1-year outcome. *J Neurosurg* 113:556-563, 2010
37. Skardelly M, Gaber K, Burdack S, Scheidt F, Hilbig H, Boltze J, Förschler A, Schwarz S, Schwarz J, Meixensberger J, Schuhmann MU: Long-term benefit of human fetal neuronal progenitor cell transplantation in a clinically adapted model after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 28:401-414, 2011

38. Tamsamani J, Scherrmann JM, Rees AR, Kaczorek M: Brain drug delivery technologies: Novel approaches for transporting therapeutics. *Pharm Sci Technol Today* 3:155-162, 2000
39. Thompson HJ, Bakshi A: Methylprednisolone was associated with an increase in death after head injury. *Evid Based Nurs* 8:51, 2005
40. Tian C, Wang X, Wang X, Wang L, Wang X, Wu S, Wan Z: Autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy in the subacute stage of traumatic brain injury by lumbar puncture. *Exp. Clin. Transplant* 11:176-181, 2013
41. Tsuji O, Miura K, Okada Y, Fujiyoshi K, Mukaino M, Nagoshi N, Kitamura K, Kumagai G, Nishino M, Tomisato S, Higashi H, Nagai T, Katoh H, Kohda K, Matsuzaki Y, Yuzaki M, Ikeda E, Toyama Y, Nakamura M, Yamanaka S, Okano H: Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(28):12704-12709, 2010
42. Turkoglu OF, Eroglu H, Gurcan O, Bodur E, Sargon MF, Oner L, Beskonakli E: Local administration of chitosan microspheres after traumatic brain injury in rats: A new challenge for cyclosporine - a delivery. *Br J Neurosurg* 24:578-583, 2010
43. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP: Improvement in mitochondrial dysfunction as a new surrogate efficiency measure for preclinical trials: Dose—response and time-window profiles for administration of the calcium channel blocker Ziconotide in experimental brain injury. *J Neurosurg* 93:829-834, 2000
44. Xin H, Katakowski M, Wang F, Qian JY, Liu XS, Ali MM, Buller B, Zhang ZG, Chopp M: MicroRNA cluster miR-17-92 cluster in exosomes enhance neuroplasticity and functional recovery after stroke in rats. *Stroke* 48:747-753, 2017
45. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M: Emerging potential of exosomes for treatment of traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 12:19-22, 2017
46. Xu B, Zhang Y, Du XF, Li J, Zi HX, Bu JW, Yan Y, Han H, Du JL: Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity. *Cell Res* 27:882-897, 2017
47. Yatsiv I, Grigoriadis N, Simeonidou C, Stahel PF, Schmidt OI, Alexandrovitch AG, Tsenter J, Shohami E: Erythropoietin is neuroprotective, improves functional recovery and reduces neuronal apoptosis and inflammation in a rodent model of experimental closed head injury. *FASEB J* 19:1701-1703, 2005
48. Zhang B, Chen X, Lin Y, Tan T, Yang Z, Dayao C, Liu L, Jiang R, Zhang J: Impairment of synaptic plasticity in hippocampus is exacerbated by methylprednisolone in a rat model of traumatic brain injury. *Brain Res* 1382:165-172, 2011
49. Zhang Y, Ang BT, Xiao ZC, Ng I, Steiger HJ: DNA vaccination against neurite growth inhibitors to enhance functional recovery following traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl* 102:347-351, 2009
50. Zhu X, Lee J, Wong J, Tan WL, Feng Z, Wang T: Prestroke DNA immunization against neurite growth inhibitors is beneficial to the recovery from focal cerebral ischemia in rats. *Neural Regen Res* 2:513-518, 2007