

Válasz Professor Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora opponensi véleményére

Először is szeretném köszönetemet kifejezni Bereczki Professor Úrnak, az MTA doktorának, MTA doktori értekezésem bírálatának elkészítéséért.

Szeretném megköszönni a részletes, elemző értékelést, amely az eredmények pontosabb interpretálását illetve a jövőbeni kutatás-tervezési csapdák elkerülését bizonyosan segíteni fogja.

Professor Úr kérdéseire, megjegyzéseire a válaszaim a következők:

a) tartalmi kérdések, megjegyzések:

1. Professor Úr felhívja a figyelmet, hogy a disszertációban Kelet-Európához soroltam Magyarországot, Közép-Európa helyett.

*Geográfia*ilag nyilvánvalóan helytálló lett volna Közép-Európát említenem, a tévedésért elnézést kérek. Ugyanakkor *epidemiológiai* szempontból, az egészségügyi ellátórendszer teljesítményét figyelembe véve, legalábbis a neurotraumatológiai ellátás vonatkozásában sajnálatos módon inkább a harmadik világ országaihoz sorolható Hazánk. Erre utal, hogy- a disszertáció témáját nem képező- vizsgálataink szerint a súlyos koponyasérültek prognózisára vonatkozó kimeneteli kalkulátorok Magyarországon Nigériához és Indiához hasonlóan működnek, azaz az alacsony jövedelmű országokra („low income countries”) jellemző módon, különösen az enyhébb sérülést szenvedett, azaz várhatóan jobb kimenetelű betegek esetében jóval túlbecsülik a kimenetelt (Hansági et al., 2010) (Roozenbeek et al., 2012; Steyerberg et al., 2008a).

2. Az Alzheimer-kór 2-4,5-szer gyakoribb előfordulásának hátterében a legtöbb bizonyíték az apolipoprotein E szuszeptibilitási gén $\epsilon 4$ allél-változatának kóroki szerepére van, ez ugyanis egy- illetve két-kópiás előfordulásban 3-, illetve 12-szeresre növeli az Alzheimer kór kialakulását, s ez az összefüggés agyi trauma illetve vérzéses stroke esetében különösen megalapozott. A fenti génvariáció amyloid béta ($A\beta$)-protein lerakódásához vezet az erekben, növelve a spontán állományi vérzés veszélyét („amyloid angiopathia”) illetve a neuronokban, ahol az Alzheimer betegség kialakulását facilitálja, valószínűleg a nem-toxikus $A\beta$ monomer toxicitást elsegítő polymer formájának létrejöttén keresztül (Verghese et al., 2011). A koponyasérültekben azonban a szuszeptibilitási gének jelenléte nemcsak az $A\beta$ felhalmozódáson keresztül, hanem attól valószínűleg függetlenül, intraneuralis tau felhalmozódás útján is generálhatja Alzheimer betegség kialakulását; ez a jelenség okozhatja például a „dementia pugilistica” néven is ismert, ökölvívók és amerikai futball játékosok ismételt micro-fejsérülése hatására kialakuló dementiáját (McKee et al., 2009).

3. Az 1. táblázatban szereplő „hypoxiás agykárosodás” elnevezés valójában félre vezető, nem derül ki a magyarázatból, hogy itt *nem secundaer hypoperfusio hypoxias agykárosodásról* van szó, hanem arról a -gyakorlatilag nem túlélhető- extrém hypoxias agykárosodásról, amely az *akcelerációs- decelerációs mechanizmussal létrejövő súlyos diffúz agysérülés* következtében részben azonnali agyi perfusio zavar (agyödéma következtében), részben nyaki erek dissectioja, részben mikro-ér sérülések következtében jön létre, és

gyakorlatilag csak *post-mortem* észlelhető, hasonlóan a diffúz vascularis károsodáshoz(Tomlinson, 1970).

4. Professzor Úr kérdésében, amelyben a diffúz axonalis sérülés során rendelkezésre álló terápiás ablak fajok közti különbségéről érdeklődik, már benne van a legplauzibilisebb válasz is: a legnagyobb valószínűséggel a lysencephalicus agyi struktúra, a „gélszerkezet” különbözősége, az axonok falszerkezetének eltérősége magyarázza a gyorsabban progrediáló károsodást a rágcsőokban. Ugyanakkor John Povlishock Professzorral közösen, 1999-ben mini-pigben végzett, mindeddig nem publikált diffúz axon károsodási vizsgálataink alapján az immunhisztokémiai reakció-kinetika az akkoriban rutinszerűen elemzett markerekre vonatkozóan (spektrin lebontás, amyloid prekursor protein transzport fehérje kimutatás) már gyakorlatilag alig tért el-, vagy teljességgel megfelelt a humánban leírtaknak.

5. A ciklosporin ischaemias stroke-ban történő klinikai kipróbálásának elmaradására vonatkozóan pontos magyarázattal szolgálni nem tudok. Több adat is van arra vonatkozóan, hogy a szer potenciálisan alkalmas az ischaemiás stroke illetve subarachnoidealis vérzés után kialakuló ischaemiás károsodások csökkentésére(Kuroda et al., 1999;Leger et al., 2011;Ryba et al., 1991;Uchino et al., 1998;Yoshimoto et al., 1999;Yuen et al., 2011). Siesjö és munkatársai éppen ischaemiás modellben írták le elsők között a szer jótékony központi idegrendszeri hatását 1995-ben(Uchino et al., 1995).

Az European Brain Injury Consortium megbízásából 2011 nyara óta részt vehetek a Neurovive Gyógyszergyár Phase II/III stádiumú, traumás koponyasérülésekben ciklosporin analógot – a cremophor elhagyásával anaphylaxiás reakciókat már ki nem váltó NeuroStat-ról van szó) kipróbálni tervezett vizsgálatának előkészítésében, a protokoll bizottságban. Ezen vizsgálatok megtervezésekor is jelentős probléma a ciklosporin központi idegrendszeri hatásait kifejteni képes dózisének potenciális nefrotoxicitása. A központi idegrendszeri vizsgálatokra vonatkozó biztonsági vizsgálatok hiánya, illetve a cremophor miatt hatványozott veszéllyel fennálló szövődmények mind hátráltatták a szer eddigi neuroprotektív célú klinikai alkalmazását.

6. Az ischaemias penumbra és a traumás penumbra összehasonlításakor elvi anatómiai különbséget találunk, hiszen az *ischaemias* góc általában jól definiált, elhalt necroticus területből áll, amelyet egy potenciálisan apoptotikus sejthalállal elpusztulni képes, ATP-ben gazdag, tehát energiafüggő halálatat választó sejtcsoport vesz körül. Ez a penumbra a trauma esetében még egy focalis contusionál is kevésbé jól körülírt, hiszen a roncsolt és ép területek kesztyűujjszerűen fonódhatnak, tehát a penumbra éles elkülönülése elvben kevésbé észlelhető. Ugyanakkor, ha a penumbra kialakulását *pathobiologiai* alapon vizsgáljuk, *mindkét etiológiájú agykárosodás esetén a vérátáramlási zavar képezi a kulcs-elemet:* a klasszikus elméletek arra fókuszáltak, hogy az ischaemiás góc körül egy, a viabilitást biztosítónál alacsonyabb perfúziójú zóna van, amely elvileg még a perfúzió helyreállításával megmenthető; részben e célt irányozza elő az rTPA kezelés is. Újabb vizsgálatok a vér-agy gát károsodásának-, illetve az annak következtében kialakuló szöveti oedemának a keringés-rontó szerepét hangsúlyozzák, melynek generálásában a szabadgyökök vezető szerepet játszanak(Fraser, 2011).

A traumás göcos sérülés- vagy a burki vérzés hatására összenyomódva károsodó agyterületen a sérültek közel egy harmadában a vérátáramlás a kritikus 18ml/100g/min alá esik (Bouma et al., 1991), (Muizelaar et al., 1989)) majd néhány óra után normalizálódik, sőt, a jó túléléssel járó súlyos sérültek esetében az 1-5 nap között a metabolikus igény emelkedését tükröző hyperperfusios válasz jelentkezik (Kelly et al., 1997).

Amennyiben a trauma hatására tartósan a fenti alacsony szinten marad az agyi perfúzió, úgy a localis szöveti oxygen nyomás a kritikus $pO_2=25\text{Hgmm}$ alá esik, laktát és szabadgyök akkumuláció lép fel, következményes oedema képződéssel (Doppenberg et al., 1998; Menzel et al., 1999).

További hasonlóság a penumbra vonatkozásában ischaemiás és traumás eredetű agysérülésben, hogy a laesio kiváltotta depolarizációs zavarok, a spreading depression a penumbra terület irreverzibilis károsodását eredményezhetik (Strong et al., 2005).

Összefoglalva, míg anatómiailag logikus eltérések találhatók, addig pathophysiologiailag a folyamatok rendkívül hasonlóak, márpedig, David Mennont idézve: „*the (traumatic) penumbra may need to be defined physiologically rather than confined in terms of perilesional anatomy*” (Menon, 2003).

7. A calpain mediant spectrin fehérje bontás gátlása a funkcionális kimenetel javulásában nyilvánult meg több vizsgálat során, ugyanakkor néhány esetben az ilyen kísérletekben a calpain mediant spectrin lebontás jelenségében kvantitatív változást a vizsgálok nem találtak.

E jelenség nem a calpain mediant spectrin lebontásnak a kórereditben játszott szerepét zárja ki vagy csökkenti, csupán arra hívja fel a figyelmet, hogy a focalis károsodási modellekben létrejövő másodlagos diffúz axonalis laesio, illetve az egér folyadék perkussziós trauma modellben létrejövő corticalis, illetve hippocampalis károsodás befolyásolása nem képezte a calpain gátlás terápiás hatásának célpontját az idézett vizsgálatokban. Véleményünk szerint a calpain gátlása ezekben a kevert trauma modellekben nem a robusztus corticalis contusio vagy az ugyancsak kiterjedt hippocampalis elváltozások területén hatott, hanem azokat az agytörzsi diffúz axon károsodásban létrejövő fehérje bontó folyamatokat gátolta, amelyeket egyik idézett vizsgálat sem elemzett, bár a jelenség mindegyik vizsgált modellben a traumás agykárosodás részét képezi.

8. Az 5 mikrométert meghaladó átmérőjű axonok számolása tapasztalati módszer, amely a diffúz axonkárosodás elemzésében úttörő szerepet játszó richmondi laboratóriumban az eredmények kvantifikálása során elsősorban azért nyert létjogosultságot, mert a béta amyloid precursor protein, illetve a neurofilamentek károsodott axonballonokban történő kimutatásán alapuló vizsgálatoknál ezt a méretet vélték még biztonsággal elkülöníthetőnek más szöveti reakcióktól, illetve immunhisztokémiai depositumoktól.

9. A morfometriai vizsgálat során az echodenzitás számolásakor minden esetben manuális számolást alkalmaztunk, a vizsgálati csoport szempontjából naív közreműködő számoló segítségével. Az axonballonokat, illetve immunreaktív axon szakaszokat mindig egy személy számolta, illetve a munkacsoport tagjai az adott metszet forrás-állatát kódolás alapján a statisztikai elemzés előtt dekódolhatták csak. Sajnálatos módon a rendelkezésünkre álló legkorszerűbb képelemző szoftvernél (NIH IMAGE J és UTHSCSA-IMAGETOOL 3.00 valamint Image Pro szoftverek) sem tudtuk elérni azt, hogy megbízhatóan a fenti 5 mikrométeres átmérő alkalmazásával egy előre kijelölt területen automata axon számolást alkalmazzunk, s mivel az automata-számolást mindig ki kellett egészíteni manuális jelölésekkel is, érdemi előnyét az automatizált számolási módszernek nem láttuk.

10. Köszönöm Professzor Úrnak, hogy **az egyensúlyozási teszt nonparametrikus** voltára felhívta a figyelmemet, célszerű lett volna ennek megfelelően elemezni a fenti teszt eredményeit.

11. A Pécsi Súlyos Koponyasérült Adatbázis leírásában részletezett fiziológiai paraméterek közül három beteg esetében sikerült eddig „Thermal Diffusion Flowmetry-Hemedex” készülék alkalmazásával agyszöveti áramlás-mérést végezni. A Hemedex készülék thermodilúciós módszerrel egy 1 cm³ volumenű terület áramlását elemzi és a szerencsésebb finanszírozási struktúrával rendelkező országokban- hasonlóan a Licox monitorozáshoz- a rutin neuro-monitorozás része(Bratton et al., 2007a;Bratton et al., 2007b;Jaeger et al., 2005;Rosenthal et al., 2011), ennek magyarázatára elég csak a 6. kérdés kapcsán, a penumbrára vonatkozó válaszra utalni. A Klinika nemzetközi kollaborációs vizsgálatait, illetve klinikai kutatási finanszírozásának köszönhetően további hat beteg esetében van Hemedex monitorozási lehetőségünk, és az eddigi 40 Licox monitorozáson átesett betegen túl további egy tucat beteg esetében alkalmazhatjuk ezt a monitorozási módszert is.

12. A humán liquor minták elemzése során a kamrai és lumbalis liquorminták eltérő fehérjetartalmának zavaró hatását kivédendő a 100 kilodalton molekulatömeg alatti fehérjéktől tisztított mintákat elemeztük, egyenlő fehérje-tartalmú, albumin-mentesített liquor mintákat vittünk fel a polyacrylamide gél egy –egy mintahelyére, így a blottok előhívásakor nem volt szükség albuminra való normalizálásra.

13. A prognosztikai vizsgálatok során vizsgálat paramétereiket döntően azon elővizsgálatok alapján határoztunk meg, amelyeket Andrew Maas és munkacsoportja az IMPACT adatbázis feldolgozása során, illetve a Rotterdam Score megalkotásakor végeztek, és figyelembe vettük e nemzetközi munkacsoport más vizsgálatok eredményére vonatkozó kritikus elemzését is (Hukkelhoven et al., 2005;Marmarou et al., 2007;Murray et al., 2007;Steyerberg et al., 2008b).

14-15. A repeated measure ANOVA alkalmazása mind az axon denzitás elemzése, mind pedig a fénymikroszkópos kvantitatív immunhisztokémiai megfigyelések vonatkozásában potenciálisan használható lett volna, ugyanakkor az egy szempontos varianciaanalízis post hoc elemzéssel elegendőnek bizonyult a folyamat kinetikájának leírásához, képes volt a szignifikáns eltérések igazolására. Természetesen a jövőben az ismételt mérések varianciaanalízis érzékenységét lehetőség szerint igyekszünk kihasználni.

16. Az axonok számának vizsgálatokor a minták normál eloszlásának vizsgálatát utólagosan elvégeztük, a Kolmogorov-Smirnov teszt eredményét mellékelem, az egyik változó esetében sem jelezte a minták normálistól eltérő eloszlását, így az alacsonyabb hatékonyságú nonparametrikus próba alkalmazására nem volt szükség.

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		0,5height	1,0height	1,5height	0,5hour	1,0hour	2,0hours	6,0hours
N		6	10	16	8	7	12	5
Normal Parameters	Mean	4,255833	19,4835	43,08969	17,00313	21,08429	28,07583	57,856
	Std. Deviation	1,437506	8,531995	25,83948	11,98923	15,17833	27,42222	22,42994
Most Extreme Differences	Absolute	0,166668	0,190544	0,244207	0,14484	0,17604	0,31467	0,170496
	Positive	0,166668	0,116466	0,244207	0,14484	0,17604	0,31467	0,170496
	Negative	-0,13497	-0,19054	-0,11763	-0,12262	-0,1476	-0,18654	-0,15676
Kolmogorov-Smirnov Z		0,408252	0,602553	0,976829	0,40967	0,465759	1,090048	0,38124
Asymp. Sig. (2-tailed)		0,996255	0,860884	0,29567	0,996072	0,981758	0,185618	0,998646
Exact Sig. (2-tailed)		0,984568	0,999637	0,564365	0,997597	0,99388	0,377906	1
Point Probability		0	0	0	0	0	0	0

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

17. Professzor Úr a spectrin szinteknek a sérülés súlyossági fokától, kimeneteltől, illetve az intracranialis nyomásemelkedés mértékétől való függésére kérdez, felvetve a 77.-78. oldalon leírt vizsgálati eredmények és a következtetések közti diszkrpanciát.

Szeretném Professzor Úr figyelmét felhívni arra, hogy az eredmények leírásakor kiemeltük, bár szignifikáns összefüggés nem volt a sérülés súlyossági foka, a kimenetel és az intracranialis nyomásérték mértéke, valamint a spectrin szintek között, *közel szignifikáns* értékek, illetve *trendek* voltak megfigyelhető és a következtetések során is csak a *trendekre* utalunk.

Azt, hogy e kis esetszámú humán mintán elsőként leírt trendek közzététele talán nem az eredmények túlértékelése, alátámaszthatja a disszertációban idézett számos olyan publikáció, melyek felvetéseinket mind állatkísérletes, mind humán mintákon munkánk megjelenése után egyértelműen igazolták.

18. Mind a 21., mind a 22. ábrán az y tengely optikai denzitás értékeket mutat, mely relatív optikai denzitás, mértékegysége pedig a pixel denzitás.

A 150-kilodaltonos control érték relatíve magasabb voltának okát pontosan azonosítani nem tudom, de valószínűsíthető, hogy a háttérben az áll, hogy a 150-kilodaltonos lebontási termék mind a calpain, mind a caspase aktiválódása következtében képződhet (ellentétben az AB 38 antitest által kizárólagosan kimutatott 150-kilodaltonos lebomlási termékkel, amely spectrin specifikus hasítási termék). Ezt a 150 kilodaltonos csúcsot a Western blot vizsgálat során alkalmazott antitest a generáló enzim típusától függetlenül felismerte (az antitest csak erre a vizsgálatra alkalmas, immunhisztokémiai vizsgálatban nem specifikus, szemben a fent említett, „kézjegy fehérjét” felismerő AB-38-as antitesttel).

19-20. ponttal kapcsolatban egyetértek Professzor Úrral, hogy ezekben az esetekben az OR érték mellett a 95 %-os konfidencia intervallum érték megadása igényesebb adatszolgáltatást jelentett volna.

21. A calpain inhibitor MDL-28170 kezelt állatokban a kvalitatív immunhisztokémiai vizsgálatokkal morfológiai különbséget a vivőanyaggal kezelt állatokhoz képest nem észleltünk, azaz, ha az axonkárosodás kialakult, akkor annak morfológiai tulajdonságai gyakorlatilag megegyeztek a két kísérleti csoportban, ugyanakkor az axon károsodás szignifikánsan kisebb valószínűségben fordult elő a gyógyszerkezelt esetekben.

A jelenséget azzal magyarázzuk, hogy a calpain inhibitor az axonok egy részében képes volt leállítani az enzimaktiválódást. Ez a hatás vélhetően attól függött, hogy az axon milyen mechanikai perturbációt szenvedett el, azaz milyen mennyiségű kalcium áramlott be, így ahol nagyfokú kalcium beáramlás és membrán károsodás következtében a proteolitikus folyamat gátolatlanul vagy nem kellően gátoltan haladt ott az axonok morfológiája és immunhisztokémiai jelölése a „szokványos” károsodott axon megjelenését mutatta.

22. Professzor Úr a 28. ábrán levő összehasonlítással kapcsolatban a korrekció, pl. Bonferroni vizsgálat elvégzéséről kérdez.

A mellékelt táblázatban megadott egy-utas ANOVA és a kiegészítő Dunnett C post-hoc analízis eredménye alapján a 100 mikrogrammos intracerebroventricularis PACAP kezelés neuroprotektív hatása egyértelműen megállapítható, a szignifikancia jelzést a 100 mikrogrammos kezelés relatív hatékonysága miatt csak az azt jelző oszlopon helyeztük el.

One-way ANOVA:

Descriptives

IRaxon/mm2

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	3	533,7667	127,676	73,71378	216,6019	850,9315	391	637
1	8	823,4125	230,4669	81,48237	630,7373	1016,088	570	1210
10	4	562,425	314,9091	157,4545	61,3344	1063,516	215,5	892
100	3	238,0667	43,29854	24,99842	130,5071	345,6262	196	282,5
Total	18	619,5833	298,0187	70,24368	471,3821	767,7845	196	1210

ANOVA

IRaxon/mm2

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	804197,3	3	268065,8	5,318312	0,011756
Within Groups	705660,1	14	50404,29		
Total	1509857	17			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: IRaxon/mm2

Dunnett C

(I) PACAP	(J) PACAP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
0	1	-289,6458	109,8776	-832,2828	252,9911
	10	-28,65833	173,8553	-933,3414	876,0247
	100	295,7	77,83728	-243,5773	834,9773
1	0	289,6458	109,8776	-252,9911	832,2828
	10	260,9875	177,2888	-537,7944	1059,769
	100	585,3458	85,23085	276,6896	894,002
10	0	28,65833	173,8553	-876,0247	933,3414
	1	-260,9875	177,2888	-1059,769	537,7944
	100	324,3583	159,4266	-453,2236	1101,94
100	0	-295,7	77,83728	-834,9773	243,5773
	1	-585,3458	85,23085	-894,002	-276,6896
	10	-324,3583	159,4266	-1101,94	453,2236

* The mean difference is significant at the .05 level.

b.) formai megjegyzések:

23. A *hiányzó rövidítésekért* elnézést kérek.

24. Ugyancsak hiányosság, és ezúton szeretném pótolni, annak az 1997-es úttörő munkának az *idézése* (bár a vizsgálati eredményeit említtem, de a hivatkozás lemaradt), melyet Csepregi, Vimláci és Futó 2000-ben közölt az Orvosi Hetilapban (Csepregi et al., 2000).

25-29. pontokra összefoglalva szeretném az előadás lehetőségét felhasználni, hogy az ott bemutatott *ábrák* megfelelően értékelhető minőségű változatának vetítésével a formai hibákat kiküszöböljem.

30. A *73. oldalon szereplő* bonyolult mondatot valóban célszerűbb lett volna egy grafikon vagy táblázat formájában bemutatni.

31. A *gépelési* hibákért elnézést kérek.

Végül ismételten szeretném megköszönni Professzor Úr részletes bírálatát és a jövőbeni munkám minőségét javítani hivatott kritikai észrevételeit, egyúttal tisztelettel kérem, hogy válaszaimat elfogadni szíveskedjen.

Őszinte nagyra becsüléssel:

Dr. Büki András

Pécs, 2012. március 26.

Irodalomjegyzék

- BOUMA,G.J., MUIZELAAR,J.P., CHOI,S.C., NEWLON,P.G., and YOUNG,H.F. (1991). Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J. Neurosurg.* **75**, 685-693.
- BRATTON,S.L., CHESTNUT,R.M., GHAJAR,J., et al. (2007a). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J. Neurotrauma* **24 Suppl 1**, S59-S64.
- BRATTON,S.L., CHESTNUT,R.M., GHAJAR,J., et al. (2007b). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds. *J. Neurotrauma* **24 Suppl 1**, S65-S70.
- CSEPREGI,G., VIMLATI,L., and FUTO,J. (2000). Súlyos koponya-agysérültek ellátása Magyarországon 1997-ben: egy országos felmérés eredményei. *Orv. Hetil.* **141**, 560-567.
- DOPPENBERG,E.M., ZAUNER,A., BULLOCK,R., WARD,J.D., FATOUROS,P.P., and YOUNG,H.F. (1998). Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow--a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg. Neurol.* **49**, 650-654.
- FRASER,P.A. (2011). The role of free radical generation in increasing cerebrovascular permeability. *Free Radic. Biol. Med.* **51**, 967-977.
- HANSÁGI E., Czeiter E., Szabó J., Demeter B., Sándor J., Ezer E., Büki A., Dóczi T. Outcome prediction in case of severe traumatic brain injury: application of the IMPACT outcome calculator for a Hungarian cohort CNS Injury 5th Pannonian Symposium Pécs 13-15. May 2010. Absztrakt: Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience (2010) 63(5-6)214.
- HUKKELHOVEN,C.W., STEYERBERG,E.W., HABBEMA,J.D., et al. (2005). Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *J. Neurotrauma* **22**, 1025-1039.
- JAEGER,M., SOEHLE,M., SCHUHMANN,M.U., WINKLER,D., and MEIXENSBERGER,J. (2005). Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir. (Wien.)* **147**, 51-56.
- KELLY,D.F., MARTIN,N.A., KORDESTANI,R., et al. (1997). Cerebral blood flow as a predictor of outcome following traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* **86**, 633-641.
- KURODA,S., JANELIDZE,S., and SIESJO,B.K. (1999). The immunosuppressants cyclosporin A and FK506 equally ameliorate brain damage due to 30-min middle cerebral artery occlusion in hyperglycemic rats. *Brain Res.* **835**, 148-153.
- LEGER,P.L., DE,P.D., BRANCO,S., et al. (2011). Evaluation of cyclosporine A in a stroke model in the immature rat brain. *Exp. Neurol.* **230**, 58-66.
- MARMAROU,A., LU,J., BUTCHER,I., et al. (2007). IMPACT database of traumatic brain injury: design and description. *J. Neurotrauma* **24**, 239-250.
- MCKEE,A.C., CANTU,R.C., NOWINSKI,C.J., et al. (2009). Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **68**, 709-735.
- MENON,D.K. (2003). Procrustes, the traumatic penumbra, and perfusion pressure targets in closed head injury. *Anesthesiology* **98**, 805-807.
- MENZEL,M., DOPPENBERG,E.M., ZAUNER,A., et al. (1999). Cerebral oxygenation in patients after severe head injury: monitoring and effects of arterial hyperoxia on cerebral blood flow, metabolism and intracranial pressure. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* **11**, 240-251.
- MUIZELAAR,J.P., WARD,J.D., MARMAROU,A., NEWLON,P.G., and WACHI,A. (1989). Cerebral blood flow and metabolism in severely head-injured children. Part 2: Autoregulation. *J. Neurosurg.* **71**, 72-76.
- MURRAY,G.D., BUTCHER,I., MCHUGH,G.S., et al. (2007). Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J. Neurotrauma* **24**, 329-337.
- ROOZENBEEK,B., CHIU,Y.L., LINGSMA,H.F., et al. (2012). Predicting 14-Day Mortality after Severe Traumatic Brain Injury: Application of the IMPACT Models in the Brain Trauma Foundation TBI-trac(R) New York State Database. *J. Neurotrauma* .
- ROSENTHAL,G., SANCHEZ-MEJIA,R.O., PHAN,N., HEMPHILL,J.C., III, MARTIN,C., and MANLEY,G.T. (2011). Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* **114**, 62-70.
- RYBA,M., GRIEB,P., BIDZINSKI,J., PASTUSZKO,M., DZIEWIECKI,C., and IWANSKA,K. (1991). Cyclosporine A for the prevention of neurological deficit following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **22**, 531.
- STEYERBERG,E.W., MUSHKUDIANI,N., PEREL,P., et al. (2008a). Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS. Med.* **5**, e165.

STEYERBERG,E.W., MUSHKUDIANI,N., PEREL,P., et al. (2008b). Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS. Med.* **5**, e165.

STRONG,A.J. and DARDIS,R. (2005). Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* **30**, 3-49.

TOMLINSON,B.E. (1970). Brain-stem lesions after head injury. *J. Clin. Pathol. Suppl (R. Coll. Pathol.)* **4**, 154-165.

UCHINO,H., ELMER,E., UCHINO,K., et al. (1998). Amelioration by cyclosporin A of brain damage in transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Res.* **812**, 216-226.

UCHINO,H., ELMER,E., UCHINO,K., LINDVALL,O., and SIESJO,B.K. (1995). Cyclosporin A dramatically ameliorates CA1 hippocampal damage following transient forebrain ischaemia in the rat. *Acta Physiol Scand.* **155**, 469-471.

VERGHESE,P.B., CASTELLANO,J.M., and HOLTZMAN,D.M. (2011). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* **10**, 241-252.

YOSHIMOTO,T. and SIESJO,B.K. (1999). Posttreatment with the immunosuppressant cyclosporin A in transient focal ischemia. *Brain Res.* **839**, 283-291.

YUEN,C.M., SUN,C.K., LIN,Y.C., et al. (2011). Combination of cyclosporine and erythropoietin improves brain infarct size and neurological function in rats after ischemic stroke. *J. Transl. Med.* **9**, 141.