

Потенциальные методы терапии травмы головного мозга у детей: ограничение ранних повреждений и восстановление утраченных функций

О.М. Манвелян

НИЦ ЕРГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, незрелый мозг, воспаление, оксидативный стресс, железо

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является основной причиной заболеваемости и смертности среди детей и подростков. Только в США ежегодно происходят 475 000 новых случаев ЧМТ и около 2685 смертей у детей младше 15 лет [1]. Детская ЧМТ часто приводит к двигательным, чувствительным, познавательным, психическим и психологическим нарушениям, которые могут носить пожизненный характер [2-4]. По этиологии, основными причинами детской ЧМТ до 4-летнего возраста являются падения, транспортные аварии и насилие, тогда как у более старших – аварии и спорт [1,5]. Первичные повреждения проявляются по типу интрапаренхимальных очагов ушиба головного мозга, диффузного аксонального повреждения, внутримозговых гематом, переломов костей свода и основания черепа или различных вышеперечисленных комбинаций [6]. Эти механические травмы часто осложняются вторичными физиологическими и биохимическими процессами, которые могут привести к последующим повреждениям.

Сравнение ЧМТ у детей и взрослых. Несмотря на наличие схожести клинических проявлений ЧМТ в любых возрастных группах, детская нейротравма имеет уникальные особенности. Первичное поражение мозга у детей носит более диффузный характер из-за большего соотношения размеров головы к туловищу, большего содержания жидкости в мозговой ткани [2,7]. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что детский мозг более уязвим при травме, чем взрослый [7-10, 19]. Таким образом, современное понимание детской нейротравмы требует дифференцированного подхода и лечения.

Зависимость от возраста. Даже в педиатрической популяции существуют значительные различия. Процессы миелинизации, нейрональной дифференциации, аксонального роста и синаптической реорганизации могут продолжаться в течение нескольких

лет после рождения [11-13]. Стандартные физиологические параметры – внутричерепное давление, среднее артериальное давление, перфузионное мозговое давление – также меняются с возрастом [10,14]. Поэтому неудивительно, что развивающемуся мозгу свойственна возрастная зависимость при ЧМТ, а дети моложе четырехлетнего возраста имеют наибольшую уязвимость, проявляющуюся более глубоким познавательным и моторным дефицитом [15].

Современная интенсивная терапия при тяжелой ЧМТ. Главной целью интенсивного лечения ребенка с тяжелой ЧМТ является профилактика, своевременная диагностика и активная коррекция вторичных мозговых осложнений [2,19]. Группа исследователей из Питсбургского университета под руководством Adelson опубликовала методические рекомендации по интенсивному ведению детей с тяжелой ЧМТ, основанные на принципах доказательной медицины [10]. Были выявлены значительные вариации, начиная от прегоспитального ведения, кончая выбором препаратов, режимом кормления и профилактикой судорог. Эти рекомендации являются научной базой как для обоснованного выбора терапии, так и дальнейших исследований по детской нейротравме.

Критерии восстановления. Возможности восстановления определяются степенью первичного механического повреждения нервных тканей и сосудов, а также последующими патологическими процессами, способными привести ко вторичным повреждениям интактных тканей [3]. К таковым относятся гипотония, гипоксия, гипертермия выше 38.5°C, повышенное внутричерепное давление, посттравматические судороги, неблагоприятно влияющие на исход [10,16,17]. Биохимические реакции, связанные с воспалением, оксидативным стрессом, накоплением токсических метаболитов и апоптозом, также значительно ухудшают прогноз [19]. В этом контексте прорывом могут

стать методы терапии, специально созданные для незрелой нервной системы, направленные на профилактику и интенсивное лечение вторичных осложнений.

Воспаление при ЧМТ

В последние годы появились убедительные доказательства того, что реакции воспаления являются критическими как для развития вторичных повреждений, так и для репаративных механизмов центральной нервной системы (ЦНС). Мы рассмотрим сложное взаимодействие между воспалением и ранним вторичным патогенезом.

Характеристика воспаления. Признаками ранних воспалительных реакций в головном мозге являются активация микроглии, инфильтрация нейтрофилов и отек. Функция микроглии проявляется активацией реактивных иммунных клеток, что приводит к обнаружению патогенов, защите клеток "хозяина" и восстановлению тканей [20]. Предполагается, что из многочисленных цитотоксических факторов, высвобождаемых активированной нейроглией, именно реактивные разновидности кислорода, супероксидные свободные радикалы, способны привести к повреждению нервной ткани. Нейтрофилы также могут запустить ранние патогенные механизмы, включая отек мозга, посредством высвобождения свободных радикалов, ферментов-протеаз и воспалительных цитокинов [22–25].

Модуляторы раннего воспаления. Острые воспалительные реакции происходят при сложных взаимодействиях цитокинов, хемокинов, сосудистых адгезивных молекул и приводят к сосудистым нарушениям и повреждению клеток [26–28]. Цитокинами являются многофункциональные пептиды, действующие как молекулы воспаления. В патофизиологии ЧМТ особую роль играют NF- κ B, TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-10 [26–34]. Bell, измерив концентрацию IL-6 в цереброспинальной жидкости младенцев и малолетних детей с тяжелой ЧМТ, обнаружил его 60-кратное увеличение по сравнению с контрольной группой [35]. Этот уровень соответствует концентрациям IL-6 в сыворотке крови детей с септическим шоком и демонстрирует степень воспаления в незрелой ЦНС [36]. Существует прямая корреляция между степенью воспаления и соответственно концентрацией и временем выработки цитокинов после ЧМТ [37].

Хемокины известны своей ролью во взаимодействиях и миграциях лейкоцитов, они включают структурно связанное семейство цитокинов, которое регулирует и направляет потоки лейкоцитов [37]. Интерлейкин-8 (IL-8), человеческий хемокин, модулирует хемотаксис нейтрофилов. Существуют подтверждения того, что именно IL-8 является медиатором воспаления в незрелом мозге. Прямые инъекции IL-8 в мозг крыс привели к выраженной активации нейтрофилов, разрушению гематоэнцефалического барьера [38]. Клинические измерения выявили значительное увели-

чение концентраций IL-8 в цереброспинальной жидкости детей с тяжелой ЧМТ [29, 39].

Молекулы адгезии являются неотъемлемыми участниками процесса миграции лейкоцитов, когда селектин, находящийся на поверхности активированного эндотелия, связывается с лигандами лейкоцитов [40]. Это связывание приводит к движению лейкоцитов и последующему прикреплению к внутриклеточным молекулам прилипания-1 (ВМП-1) и сосудистым молекулам прилипания-1 (СМП-1), представленным на поверхности эндотелия. Посредством этого осуществляется переселение лейкоцитов через клетки эндотелия. Продукция ВМП-1 и СМП-1 полностью нарушена у взрослых больных с ЧМТ [41–43]. Более того, степень повышения концентрации ВМП-1 прямо коррелирует со степенью тяжести ЧМТ и неврологическим дефицитом у детей при клинических исследованиях [44].

Воспаление и развивающийся мозг: "окно восприимчивости". Незрелый мозг при травме имеет отличный от взрослого ответ на острое воспаление. Динамика вовлечения лейкоцитов при остром воспалении изменяется соответственно возрасту. При экспериментальных исследованиях взрослые мыши в ответ на инъекции цитокинов [45, 46] оказались более стойкими к воспалению, чем одно-трехнедельные, с менее выраженной активацией лейкоцитов и более сохранным гематоэнцефалическим барьером. Биологические основы этого "окна восприимчивости" пока неясны. Существуют свидетельства, что значительная инфильтрация нейтрофилов и разрушение гематоэнцефалического барьера в незрелом мозге отражает хемотаксисный эффект хемокинов [47].

Воспаление как терапевтическая мишень. Учитывая роль воспаления в патофизиологии ЧМТ, представляется логичным применение противовоспалительных препаратов в комплексной терапии. Основные противовоспалительные средства, предложенные для медикаментозного лечения ЧМТ, представлены в таблице.

В последние годы, из-за широкого применения в экспериментальных моделях ЧМТ, возрос интерес к *миноциклину*, производному тетрациклина. Миноциклин оказался способным снижать нейрональный апоптоз и выступать в роли регулятора острого и хронического воспаления. Первично препарат был заявлен в качестве нейропротектора после ишемии мозга из-за его способности к угнетению активации и пролиферации микроглии [48, 49]. Миноциклин аналогичным образом способен модулировать воспалительные реакции в ЦНС при хронических демиелинизирующих заболеваниях, включая болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз [50–52]. Положительный эффект миноциклина не ограничивается способностью к снижению воспаления [53]. Препарат также снижает апоптоз нервных клеток по-

средством угнетения каспазы-1 и каспазы-3 [54–55].

Как и у взрослых, миноциклин защищает незрелый мозг при нейротравме [56]. Однако, в отличие от взрослых, нейропротекторный эффект препарата является кратковременным [57]. Этот факт служит еще одним подтверждением того, что развивающийся мозг по-своему реагирует на травму и не всегда оправдано применение препаратов, которые имели выраженный положительный эффект у взрослых, для лечения детей. Именно поэтому любой терапевтический препара-

т должен быть тщательно рассмотрен в этом контексте. Из побочных эффектов миноциклина известны его способность к задержкам роста костной ткани и обесцвечиванию зубов у малолетних [56–57]. Таким образом, разностороннее исследование миноциклина подтверждает необходимость тщательного рассмотрения потенциального лекарства в соответствии с возрастной спецификой и учетом возможных различных эффектов на молекулярном уровне.

Таблица

Противовоспалительные средства, предложенные для лечения ЧМТ

Терапевтический агент / препарат	Цель / Эффект	Источник
Прогестерон	снижает активность TNF- α и IL-1 β , клеточный токсикоз	Pettus [101] He [102]
Аллопрегнандиол	снижает TNF- α и IL-1 β	He [102]
Гипотермия	регуляция генов, ответственных за позднее воспаление	Treutner [103]
Апо-Е	снижает TNF- α , mRNA и оксидативный стресс	Lynch [104]
Моноклональные антитела к цитокинам IL-6 и TNF- α	не действуют на содержание жидкости в головном мозге	Marklund [105]
Миноциклин	снижает IL-1 β	Sanchez [54]
Ингибитор циклооксигеназы -2	воздействует на простагландин E2 и выработку каспазы-3	Gopez [106]

Оксидативный стресс.

Оксидативный стресс является важным составляющим каскада патологических реакций, приводящих к вторичным повреждениям. В нормальных условиях реактивные разновидности кислорода вырабатываются при аэробном метаболизме и превращаются в менее активные молекулы эндогенными антиоксидантными ферментами. Однако при вторичном патогенезе нейротравмы возникают другие источники молекул кислорода, такие как активированные нейтрофилы, повышенная циклогеназная активность [58], высвобождение свободных атомов металлов и массивная продукция воспалительных аминокислот. Эти свободные радикалы отличаются крайне высокой активностью и способны вызвать повреждение клеток посредством перекисной окислации липидов и окислением ДНК и белков [59]. Головной мозг особенно восприимчив к окислительным повреждениям ввиду высокого содержания жирных кислот и большого потребления кислорода по сравнению со всем организмом [60]. Эта уязвимость в незрелом мозге более выражена из-за несовершенности антиоксидантных резервов и повышенной чувствительности предшественников олигоден-

дроцитов к оксидативному стрессу [61–63]. Именно свободные радикалы рассматриваются в качестве основной причины повреждения аксонов и смерти нейронов [64].

Супероксиддисмутаза. Первым шагом в детоксикации свободных радикалов является преобразование супероксида в пероксид водорода, который производится ферментом супероксиддисмутазой [65]. Cu, Zn-супероксиддисмутаза является одной из трех человеческих изоформ фермента, снижающего проницаемость гематоэнцефалического барьера, степень отека и некроза мозговой ткани, выраженно улучшающего функциональное восстановление после ЧМТ у взрослых [65,66].

Терапевтический эффект супероксиддисмутазы у детей окончательно не выяснен, однако модель гипоксии-ишемии может пролить некоторый свет. Как и при ЧМТ, взрослые генетически модифицированные мыши с гиперпродукцией Cu, Zn-супероксиддисмутазы при фокальном ишемическом повреждении показали лучший результат по сравнению с обычными мышами [67]. Однако при опытах с новорожденными мышами гиперпродукция Cu, Zn-супероксиддисмутазы значительно ухудшала результат [68]. Предпола-

гается, что эти различия обусловлены пониженной выработкой антиоксидантов в незрелом мозге, приводящей к накоплению перекиси водорода, который сам по себе является крайне токсичным агентом для незрелых нейронов [69, 70]. В присутствии свободных металлов перекись водорода может преобразоваться в гидроксильный радикал, самый деструктивный из всех свободных радикалов. Ферменты каталазы и глутатионпероксидазы способны ограничить токсичность посредством превращения перекиси водорода в воду. Таким образом, эффективность супероксиддисмутазы обуславливается активностью этих двух ферментов [70].

Глутатионпероксидаза, видимо, является наиболее важной из этих двух ферментов при элиминации пероксида водорода и несет ответственность за повышенную уязвимость незрелого мозга при нейротравме. Активность глутатионпероксидазы в головном мозге семикратно превосходит активность каталазы, вырабатывается практически во всех участках [71, 72]. Хотя после травмы у взрослых возникает гиперпродукция глутатионпероксидазы, этого не происходит в незрелом мозге [62], и при гипоксии-ишемии у новорожденных фактически снижается выработка глутатионпероксидазы, тогда как уровень каталазы практически не меняется [69]. Эта неспособность незрелой нервной ткани к увеличению продукции глутатионпероксидазы в ответ на повреждение может также способствовать большей уязвимости. В дополнение необходимо отметить, что при экспериментальной гипоксии-ишемии повышенная выработка глутатионпероксидазы значительно улучшала результат [73], подтверждая потенциальную эффективность этого фермента в качестве средства для лечения детской нейротравмы.

Другие антиоксиданты. В качестве антиоксидантов были успешно изучены терапевтические свойства ингибиторов циклооксигеназы, α -токоферол, радикалы оксида азота, хелаторы (поглотители) металлов и глюкортикоиды [58, 66].

Клинические исследования. Несмотря на наличие многочисленных экспериментальных работ, исследования в клинике далеки от успеха. Вторая фаза клинических исследований эффективности препарата *полиэтилен-гликоль супероксиддисмутазы* (ПЭГ-СОД) обнаружил улучшение показателей качества жизни и снижение смертности при внутривенном применении наивысшей дозы (10 000 U/kg) в течение 12 часов после травмы, однако при третьей фазе исследований статистически достоверной разницы не было выявлено между контрольной и группами, получившими ПЭГ-СОД в дозе 10 000 U/kg или 20 000 U/kg [7, 74, 75]. Поглотитель свободных радикалов, *тирилад мезилат*, оказался неспособным показать отличный от placebo результат при лечении больных с тяжелой нейротравмой. *Дексанбинол*, синтетический каннабиноид с

антиокислительным, противовоспалительным и антиглютаматергическими свойствами, прошел вторую фазу клинических исследований [77]. Пациенты с тяжелой ЧМТ, получавшие этот препарат, показали некоторое улучшение показателей внутричерепного давления, перфузионного мозгового давления, и стабилизацию систолического артериального давления, однако после обработки данных за шестимесячный срок была выявлена лишь тенденция к улучшению [77]. Этого результата было достаточно, чтобы продолжить исследования в третьей фазе, которые находятся в процессе.

К сожалению, пока не произведено ни одного клинического испытания у детей с нейротравмой, тогда как экспериментальные данные предполагают, что именно антиоксидантная терапия может оказаться наиболее эффективной.

Аккумуляция свободного железа при травме мозга

Продукты деградации гема, особенно свободное железо, являются возможными источниками оксидативного стресса при ЧМТ. Железо входит в реакцию с пероксидом водорода и формирует гидроксильные радикалы, а вместе с липидами образует алкокси- и пероксирадикалы. Как мы уже обсуждали выше, незрелый мозг особенно уязвим к оксидативному стрессу, и, таким образом, железо также может стать потенциальной терапевтической мишенью.

Регулирование обмена железа при нормальном развитии. Железо и его регуляторные протеины играют исключительную роль в развитии ЦНС и, возможно, обуславливают повышенную уязвимость незрелой мозговой ткани при травме. Железо необходимо для роста и дифференциации клеток, входит в состав молекул, производящих митохондриальную энергию, как, например, цитохром C [78]. Регуляция обмена железа частично происходит при помощи транспортного белка трансферрина и запасующего белка ферритина [78]. Оба этих протеина связывают свободное железо и могут снижать его цитотоксические эффекты. Концентрации трансферрина и ферритина значительно меняются по мере созревания нервной ткани [79]. Такая возрастная зависимость также может определять степень уязвимости клеток при аккумуляции железа [7]. Свободное железо обнаружено в сыворотке доношенных и недоношенных детей, что указывает на слабые возможности трансферрина в незрелой ЦНС [80–82]. Эти данные совпадают также с низкой концентрацией трансферрина в спинномозговой жидкости этих детей [82].

Аккумуляция железа после травмы. Железо накапливается в незрелой нервной ткани после травмы [83]. Однако пока неясно, как такое накопление может запустить патогенные механизмы. У детей с выраженной ишемией мозга было выявлено повышенное отложение железа в подкорковых областях и белом веще-

стве [84]. Похожее накопление железа наблюдается и при экспериментальной гипоксии-ишемии на незрелых грызунах [85]. Накопление железа представляется зависимым от возраста: в незрелом мозге оно происходит непосредственно после повреждения [86], тогда как у взрослых процесс накопления железа после травмы значительно отсрочен по времени [87].

Токсический эффект железа. Токсическое воздействие высоких концентраций железа на головной мозг новорожденных проявляется познавательным и моторным дефицитом, проявляющимся в более зрелом возрасте [88]. Существуют многочисленные исследования токсического эффекта железа на развитие мозга [85–90]. На клеточном уровне железо из микроглии переходит в олигодендроглициты во время созревания нервной ткани [89]. При гипоксии-ишемии происходит обратный процесс передислокации. Повторное накопление железа в микроглии может ограничить его переход в олигодендроглициты и привести к нарушениям миелинизации [85]. Возможной причиной этого является задержка выработки ферритина в поврежденной незрелой мозговой ткани [85, 90].

Хелаторы (поглотители) железа как возможное направление терапии. Понимание патогенности накопления свободного железа после ЧМТ дало старт фармакологическим исследованиям, направленным на поглощение железа. Были исследованы различные препараты, способные поглощать внутри- или внеклеточное железо или в обеих локализациях [90,91]. Дефероксамин является одним из наиболее изученных *in vitro* и *in vivo* хелаторов железа, убирающий внутри- и внеклеточное железо, а также гидроксильные радикалы и пероксинитрит-анион. Примечательно, что препарат способен повысить выработку гипоксического фактора-1 и обеспечить дополнительную защиту поврежденному незрелому мозгу [92,93]. В культуре клеток дефероксамин снижает оксидативный стресс [94], в экспериментальных исследованиях способствует уменьшению степени тяжести травматического повреждения, отека мозга, улучшает двигательное восстановление, способствует сохранению энергетического баланса и электрической активности мозга

[94–98].

Выраженный положительный эффект при применении хелаторов железа ставит препараты типа дефероксамина в первый ряд среди новых терапевтических средств для лечения детской нейротравмы.

По сравнению с ЧМТ у взрослых, наше понимание и возможности лечения детской нейротравмы находятся пока на зачаточном уровне. Однако проводимые экспериментальные и клинические исследования способствуют пониманию причин характерной для детского возраста большей уязвимости ЦНС [100]. Несомненно, количество потенциальных терапевтических мишеней намного превосходит рассматриваемые нами в этом обзоре, однако мы предполагаем, что именно воспаление, оксидативный стресс и повреждение, обусловленные накоплением железа, являются самыми обещающими направлениями в поиске новых терапевтических стратегий, созданных для лечения именно детской нейротравмы.

Обсуждение примеров также способствует лучшему пониманию эффективности терапии в контексте детской популяции и незрелой мозговой ткани. Как показано в примере с миноциклином, проецирование данных от взрослых на детей не всегда обосновано и даже неправильно. Незрелая нервная ткань в силу ограниченных ресурсов и несовершенных защитных механизмов оказывается более уязвимой при любом типе травмы, и существует четкая корреляция между постепенным созреванием нервной ткани и увеличением репаративных ресурсов.

Необходимо также отметить, что лечение нейротравмы не должно ограничиваться только острым периодом. Вторичные воспалительные процессы могут растянуться по времени и способствовать лучшему заживлению мозговой раны. Больших успехов достигла нейрореабилитация, направленная на коррекцию физических, познавательных и поведенческих последствий ЧМТ [18].

Лечение ЧМТ должно быть по своей сути многодисциплинарной, и реабилитация вместе с передовой фармакотерапией может стать основой современного комплексного лечения нейротравмы.

Поступила 11.05.06

Հնարավոր թերապևտիկ ուղղությունները երեխաների մոտ ուղեղի տրավմատիկ ախտահարման նվազեցման և ֆունկցիայի վերականգնման համար

Ն.Մ. Մանվելյան

Գլխուղեղի վնասվածքները հանդիսանում են երիտասարդների և երեխաների հիմնական հիվանդացության և մահվան պատճառներից մեկը: Կլինիկական և հետազոտական տվյալները հայտնաբերել են,

որ զարգացող ուղեղը յուրօրինակ է արձագանքում տրավմային և ավելի խոցելի է: Ժամանակակից բուժման եղանակները գլխավորապես հիմնված են մեծահասակների տվյալների վրա, սակայն կան հաստատ-

տուն ապացույցներ, որ բորբոքային, օքսիդատիվ ախտահարման և ազատ երկաթով պայմանավորված վնասվածքները մանկական հասակում ընթանում են առանձնահատուկ կերպով:

Բորբոքային պատասխանը զարգացող ուղեղում ավելի է արտահայտված՝ համեմատած մեծահասակների հետ, բնորոշվում է հեմատոէնցեֆալիկ պատճեն-շի ավելի մեծ թափանցումով և ցիտոկինների ներգրավմամբ: Մանկական ուղեղը ավելի թույլ է դիմակայում օքսիդատիվ սթրեսին համապատասխան հակաօքսիդանտների անհամապատասխան արտադ-

րության պատճառով: Ներուղեղային արյունազեղումների և քիչների մահվան ժամանակ արտադրվող ազատ երկաթի անհրաժեշտ ապագերծման հնարավորությունները թերի են զարգացող ուղեղում և զիջում են հասունին:

Այսպիսով, վերոհիշյալ զարգացումները մանկական ներքոտրավմայի ժամանակ կարող են հանդիսանալ թերապևտիկ թիրախներ, ներգրավելով այնպիսի մոլ միջոցներ, որոնք են հակաբորբոքային՝ միոցիկլինը, հակաօքսիդանտ՝ գլյուտատիոն պեր-օքսիդազը և երկաթի կլանիչ՝ դեֆերոքսամինը:

Potential therapeutic strategies in traumatic injury in children: limitation of early damage and restoration of function

H.M. Manvelyan

Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of morbidity and mortality among children, and both clinical and experimental data reveal that the immature brain is unique in its response and vulnerability to TBI compared to the adult brain. Current therapies for pediatric TBI focus on physiologic derangements and are based primarily on adult data. However, it is now evident that secondary biochemical perturbations, such as inflammation, oxidative stress, and toxic metabolites, play an important role in the pathophysiology of pediatric TBI and may provide specific therapeutic targets for the treatment of the head-injured child. In this review we discuss three specific components of the secondary pathogenesis of pediatric TBI – inflammation, oxidative damage, and iron-induced

damage, and the potential therapeutic strategies associated with each. The inflammatory response in the immature brain is more robust than in the adult and characterized by greater disruption of the blood-brain barrier and elaboration of cytokines. The immature brain also has a muted response to oxidative stress compared to the adult due to inadequate expression of certain antioxidant molecules. In addition, the developing brain is less able to detoxify free iron after TBI-induced hemorrhage and cell death. These processes thus provide potential therapeutic strategies that may be tailored to TBI in the immature brain, including anti-inflammatory agents such as minocycline, antioxidants, such as glutathione peroxidase, and the iron chelator deferoxamine.

Литература

1. Langlois J., Rutland-Brown W., Thomas K. Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, 2004.
2. Mazzola C.A., Adelson P.D. Critical care management of head trauma in children. Crit. Care Med., 2002, 30: S393-401.
3. Costeff H., Groswasser Z., Goldstein R. Long-term follow-up review of 31 children with severe closed head trauma. J. Neurosurg., 1990, 73:684-687.
4. Salmond C.H., Sahakian B.J. Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. Curr. Opin. Crit. Care, 2005, 11:111-116.
5. Levin H.S., Aldrich E.F., Saydjari C., Eisenberg H.M., Foulkes M.A., Bellefleur M. et al. Severe head injury in children: experience of the Traumatic Coma Data Bank, Neurosurgery, 1992, 31:435-443; discussion 443-434.
6. Khoshyomn S., Tranmer B.I. Diagnosis and management of pediatric closed head injury, Semin. Pediatr. Surg., 2004, 13:80-86.
7. Adelson P.D., Clyde B., Kochanek P.M., Wisniewski S.R., Marion D.W., Yonas H. Cerebrovascular response in infants and young children following severe traumatic brain injury: a preliminary report. Pediatr. Neurosurg., 1997, 26:200-207.
8. Koskiniemi M., Kyykka T., Nybo T., Jarho L. Long-term outcome after severe brain injury in preschoolers is worse than expected, Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 1995, 149:249-254.
9. Bittigau P., Sifringer M., Felderhoff-Mueser U., Ikonomidou C. Apoptotic neurodegeneration in the context of traumatic injury to the developing brain, Exp. Toxicol. Pathol., 2004, 56:83-89.
10. Adelson P.D., Bratton S.L., Carney N.A., Chesnut R.M., du Coudray H.E., Goldstein B. et al. Guidelines for the

- acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescents, *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2003, 4:S2-75.
11. *Carmody D.P., Dunn S.M., Boddie-Willis A.S., DeMarco J.K., Lewis M.* A quantitative measure of myelination development in infants, using MR images, *Neuroradiology*, 2004, 46:781-786.
 12. *Koizumi H.* The concept of 'developing the brain': a new natural science for learning and education, *Brain. Dev.*, 2004, 26:434-441.
 13. *Haynes R.L., Borenstein N.S., Desilva T.M., Folkerth R.D., Liu L.G., Volpe J.J. et al.* Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant, *J. Comp. Neurol.*, 2005, 484:156-167.
 14. *Chambers I.R., Jones P.A., Lo T.Y., Forsyth R.J., Fulton B., Andrews P.J. et al.* Critical thresholds of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure related to age in paediatric head injury, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005.
 15. *Durkin M.S., Olsen S., Barlow B., Virella A., Connolly E.S. Jr.* The epidemiology of urban pediatric neurological trauma: evaluation of, and implications for, injury prevention programs, *Neurosurgery*, 1998, 42:300-310.
 16. *Pigula F.A., Wald S.L., Shackford S.R., Vane D.W.* The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries, *J. Pediatr. Surg.*, 1993, 28:310-314; discussion, p. 315-316.
 17. *Natale J.E., Joseph J.G., Helfaer M.A., Shaffner D.H.* Early hyperthermia after traumatic brain injury in children: risk factors, influence on length of stay, and effect on short-term neurologic status, *Crit. Care Med.*, 2000, 28:2608-2615.
 18. *Ylvisaker M., Adelson P.D., Braga L.W., Burnett S.M., Glang A., Feeney T. et al.* Rehabilitation and ongoing support after pediatric TBI: twenty years of progress, *J. Head Trauma Rehabil.*, 2005, 20:95-109.
 19. *Bayir H., Kochanek P.M., Clark R.S.* Traumatic brain injury in infants and children: mechanisms of secondary damage and treatment in the intensive care unit, *Crit. Care Clin.*, 2003, 19:529-549.
 20. *Kreutzberg G.* Microglia: a sensor for pathological events in the CNS, *Trends in Neuroscience*, 1996, 19:312-318.
 21. *Gao H.M., Hong J.S.* Critical role of microglial NADPH oxidase in rotenone-induced degeneration of dopaminergic neurons, *J. Neuroscience*, 2002, 23:6181-6187.
 22. *Hudome S., Palmer C., Roberts R.L., Mauger D., Housman C., Towfighi J.* The role of neutrophils in the production of hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat, *Pediatr. Res.*, 1997, 41:607-616.
 23. *Kawabata K., Hagio T., Matsuoka S.* The role of neutrophil elastase in acute lung injury, *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 451:1-10.
 24. *Lee W., Downey G.* Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164:896-904.
 25. *Owen C., Campbell E.* The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis, *J. Leukoc. Biol.*, 1999, Feb;65 (2):137-50.
 26. *DeWitt D.S., Prough D.S.* Traumatic cerebral vascular injury: the effects of concussive brain injury on the cerebral vasculature, *J. Neurotrauma*, 2003, 20:795-825.
 27. *Morganti-Kossmann M.C., Rancan M., Stahl P.F., Kossmann T.* Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword, *Curr. Opin. Crit. Care*, 2002, 8:101-105.
 28. *Rothwell N.* Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential, *Brain, Behavior. and Immunity*, 2003, 17:152-157.
 29. *Sherwood E.R., Prough D.S.* Interleukin-8, neuroinflammation, and secondary brain injury, *Crit. Care Med.*, 2000, 28:1221-1223.
 30. *Bethea J.R., Castro M., Keane R.W., Lee T.T., Dietrich W.D., Yezierski R.P.* Traumatic spinal cord injury induces nuclear factor-kappaB activation, *Journal of Neuroscience*, 1998, 18:3251-3260.
 31. *Shohami E., Bass R., Wallach D., Yamin A., Gallily R.* Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1996, 16:378-384.
 32. *Scherbel U., Raghupathi R., Nakamura M., Saatman K.E., Trojanowski J.Q., Neugebauer E. et al.* Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96:8721-8726.
 33. *Toulmond S., Rothwell N.J.* Interleukin-1 receptor antagonist inhibits neuronal damage caused by fluid percussion injury in the rat, *Brain Res.*, 1995, 671:261-266.
 34. *DeKosky S.T., Styren S.D., O'Malley M.E., Goss J.R., Kochanek P., Marion D. et al.* Interleukin-1 receptor antagonist suppresses neurotrophin response in injured rat brain, *Ann. Neurol.*, 1996, 39:123-127.
 35. *Bell M.J., Kochanek P.M., Doughty L.A., Carcillo J.A., Adelson P.D., Clark R.S. et al.* Interleukin-6 and interleukin-10 in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in children, *J. Neurotrauma*, 1997, 14:451-457.
 36. *Bell M.J., Kochanek P.M., Doughty L.A., Carcillo J.A., Adelson P.D., Clark R.S. et al.* Comparison of the interleukin-6 and interleukin-10 response in children after severe traumatic brain injury or septic shock, *Acta Neurochir., Suppl. (Wien)*, 1997, 70:96-97.
 37. *Bajetto A., Bonavai R., S. B. G. S.* Characterization of chemokines and their receptors in the central nervous system: physiopathological implications, *J. Neurochem.*, 2002, 82:1311-1329.
 38. *Bell M.D., Taub D.D., Perry V.H.* Overriding the brain's intrinsic resistance to leukocyte recruitment with intraparenchymal injections of recombinant chemokines, *Neuroscience*, 1996, 74:283-292.
 39. *Whalen M.J., Carlos T.M., Kochanek P.M., Wisniewski S.R., Bell M.J., Clark R.S. et al.* Interleukin-8 is increased in cerebrospinal fluid of children with severe head injury, *Crit. Care Med.*, 2000, 28:929-934.
 40. *Dunon D., Piali L., Imhof B.* To stick or not to stick: the new leukocyte homing paradigm, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1996, 8:714-723.
 41. *Whalen M.J., Carlos T.M., Dixon C.E., Schiding J.K., Clark R.S., Baum E. et al.* Effect of traumatic brain injury in mice deficient in intercellular adhesion molecule-1: assessment of histopathologic and functional outcome, *J. Neurotrauma*, 1999, 16:299-309.

42. *Knoblach S., Faden A.I.* Administration of either anti-intercellular adhesion molecule-1 or a nonspecific control antibody improves recovery after traumatic brain injury in the rat, *J. Neurotrauma*, 2002, 19:1039-1049.
43. *Balabanov R., Goldman H., Murphy S., Pellizon G., Owen C., Rafols J. et al.* Endothelial cell activation following moderate traumatic brain injury, *Neurol. Res.*, 2001, 23:175-182.
44. *Whalen M.J., Carlos T.M., Kochanek P.M., Wisniewski S.R., Bell M.J., Carcillo J.A. et al.* Soluble adhesion molecules in CSF are increased in children with severe head injury, *J. Neurotrauma*, 1998, 15:777-787.
45. *Lawson L.J., Perry V.H.* The unique characteristics of inflammatory responses in mouse brain are acquired during postnatal development, *Eur. J. Neurosci.*, 1995, 7:1584-1595.
46. *Anthony D.C., Bolton S.J., Fearn S., Perry V.H.* Age-related effects of interleukin-1 beta on polymorphonuclear neutrophil-dependent increases in blood-brain barrier permeability in rats, *Brain*, 1997, 120 (Pt3):435-444.
47. *Anthony D., Dempster R., Fearn S., Clements J., Wells G., Perry V.H. et al.* CXC chemokines generate age-related increases in neutrophil-mediated brain inflammation and blood-brain barrier breakdown, *Curr. Biol.*, 1998, 8:923-926.
48. *Yrjanheikki J., Tikka T., Keinanen R., Goldsteins G., Chan P.H., Koistinaho J.* A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window, *PNAS*, 1999, 96:13496-13500.
49. *Tikka T., Fiebich B., Goldsteins G., Keinanen R., Koistinaho J.* Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia, *J. Neuroscience*, 2001, 21:2580-2588.
50. *Thomas M., Le W.D., Jankovic J.* Minocycline and other tetracycline derivatives: a neuroprotective strategy in Parkinson's disease and Huntington's disease, *Clin. Neuropharmacol.*, 2003, 26:18-23.
51. *Popovic N., Schubart A., Goetz B., Zhang S., Linington C., Duncan I.D.* Inhibition of autoimmune encephalomyelitis by a tetracycline, *Ann. Neurol.*, 2002, 51:215-223.
52. *Zhu S., Stavrovskaya I.G., Drozda M., Kim B.Y., Ona V., Li M. et al.* Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice, *Nature*, 2002, 417:74-78.
53. *Saccani S., Pantano S., Natoli G.* p38-Dependent marking of inflammatory genes for increased NF-kappa B recruitment, *Nat. Immunol.*, 2002, 3:69-75.
54. *Sanchez Mejia R., Ona V., Li M., Friedlander R.M.* Minocycline reduces traumatic brain injury-mediated caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction, *Neurosurgery*, 2001, 48:1293-1298.
55. *Arvin K.L., Han B.H., Du Y., Lin S.Z., Paul S.M., Holtzman D.M.* Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury, *Ann. Neurol.*, 2002, 52:54-61.
56. *Back S.A., Han B.H., Luo N.L., Chrichton C.A., Xanthoudakis S., Tam J. et al.* Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia, *J. Neurosci.*, 2002, 22:455-463.
57. *Fox C., Dingman A., Derugin N., Wendland M.F., Manabat C., Ji S. et al.* Minocycline confers early but transient protection in the immature brain following focal cerebral ischemia-reperfusion, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2005, 25:1138-1149.
58. *Shohami E., Beit-Yannai E., Horowitz M., Kohen R.* Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1997, 17:1007-1019.
59. *Feuerstein G.Z., Wang X., Barone F.C.* Inflammatory gene expression in cerebral ischemia and trauma. Potential new therapeutic targets, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1997, 825:179-193.
60. *Floyd R.A., Carney J.M.* Age influence on oxidative events during brain ischemia/reperfusion, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1991, 12:155-177.
61. *Bayir H., Kagan V.E., Tyurina Y.Y., Tyurin V., Ruppel R.A., Adelson P.D. et al.* Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury, in infants and children, *Pediatr. Res.*, 2002, 51:571-578.
62. *Fan P., Yamauchi T., Noble L.J., Ferriero D.M.* Age-dependent differences in glutathione peroxidase activity after traumatic brain injury, *J. Neurotrauma*, 2003, 20:437-445.
63. *Back S.A., Luo N.L., Borenstein N.S., Levine J.M., Volpe J.J., Kinney H.C.* Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury, *J. Neurosci.*, 2001, 21:1302-1312.
64. *Bramlett H.M., Dietrich W.D.* Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2004, 24:133-150.
65. *Mikawa S., Kinouchi H., Kamii H., Gobbel G.T., Chen S.F., Carlson E. et al.* Attenuation of acute and chronic damage following traumatic brain injury in copper, zinc-superoxide dismutase transgenic mice, *J. Neurosurg.*, 1996, 85:885-891.
66. *McIntosh T.K., Juhler M., Wieloch T.* Novel pharmacologic strategies in the treatment of experimental traumatic brain injury, *J. Neurotrauma*, 1998, 15:731-769.
67. *Kinouchi H., Epstein C.J., Mizui T., Carlson E., Chen S.F., Chan P.H.* Attenuation of focal cerebral ischemic injury in transgenic mice overexpressing CuZn superoxide dismutase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88:11158-11162.
68. *Ditelberg J.S., Sheldon R.A., Epstein C.J., Ferriero D.M.* Brain injury after perinatal hypoxia-ischemia is exacerbated in copper/zinc superoxide dismutase transgenic mice, *Pediatr. Res.*, 1996, 39:204-208.
69. *Fullerton H.J., Ditelberg J.S., Chen S.F., Sarco D.P., Chan P.H., Epstein C.J. et al.* Copper/zinc superoxide dismutase transgenic brain accumulates hydrogen peroxide after perinatal hypoxia ischemia, *Ann. Neurol.*, 1998, 44:357-364.
70. *Mischel R.E., Kim Y.S., Sheldon R.A., Ferriero D.M.* Hydrogen peroxide is selectively toxic to immature murine neurons in vitro, *Neurosci. Lett.*, 1997, 231:17-20.
71. *Marklund S.L., Westman N.G., Lundgren E., Roos G.* Copper- and zinc-containing superoxide dismutase, manganese-containing superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and neoplastic human

- ganese-containing superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and neoplastic human cell lines and normal human tissues, *Cancer Res.*, 1982, 42:1955-1961.
72. Warner D.S., Sheng H., Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain, *J. Exp. Biol.*, 2004, 207:3221-3231.
 73. Sheldon R.A., Jiang X., Francisco C., Christen S., Vexler Z.S., Tauber M.G. et al. Manipulation of antioxidant pathways in neonatal murine brain, *Pediatr. Res.*, 2004, 56:656-662.
 74. Muizelaar J.P., Marmarou A., Young H.F., Choi S.C., Wolf A., Schneider R.L. et al. Improving the outcome of severe head injury with the oxygen radical scavenger polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase: a phase II trial, *J. Neurosurg.*, 1993, 78:375-382.
 75. Young B., Runge J.W., Waxman K.S., Harrington T., Wilberger J., Muizelaar J.P. et al. Effects of pegorgotein on neurologic outcome of patients with severe head injury. A multicenter, randomized controlled trial, *JAMA*, 1996, 276:538-543.
 76. Marshall L.F., Maas A.I., Marshall S.B., Bricolo A., Fearnside M., Iannotti F. et al. A multicenter trial on the efficacy of using tirilazad mesylate in cases of head injury, *J. Neurosurg.*, 1998, 89:519-525.
 77. Knoller N., Levi L., Shoshan I., Reichenthal E., Razou N., Rappaport Z.H. et al. Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial, *Crit. Care Med.*, 2002, 30:548-554.
 78. Connor J.R., Menzies S.L., Burdo J.R., Boyer P.J. Iron and iron management proteins in neurobiology, *Pediatr. Neurol.*, 2001, 25:118-129.
 79. Roskams A.J., Connor J.R. Iron, transferrin, and ferritin in the rat brain during development and aging, *J. Neurochem.*, 1994, 63:709-716.
 80. Berger H.M., Mumby S., Gutteridge J.M. Ferrous ions detected in iron-overloaded cord blood plasma from preterm and term babies: implications for oxidative stress, *Free Radic. Res.*, 1995, 22:555-559.
 81. Gutteridge J.M., Mumby S., Koizumi M., Taniguchi N. "Free" iron in neonatal plasma activates aconitase: evidence for biologically reactive iron, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, 229:806-809.
 82. Gutteridge J.M. Ferrous ions detected in cerebrospinal fluid by using bleomycin and DNA damage, *Clin. Sci. (Lond.)*, 1992, 82:315-320.
 83. Chang E.F., Claus C.P., Vreman H.J., Wong R.J., Noble-Haesslein L.J. Heme regulation in traumatic brain injury: relevance to the adult and developing brain, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2005.
 84. Dietrich R.B., Bradley W.G. Jr. Iron accumulation in the basal ganglia following severe ischemic-anoxic insults in children, *Radiology*, 1988, 168:203-206.
 85. Cheepsunthorn P., Palmer C., Menzies S., Roberts R.L., Connor J.R. Hypoxic/ischemic insult alters ferritin expression and myelination in neonatal rat brains, *J. Comp. Neurol.*, 2001, 431:382-396.
 86. Palmer C., Menzies S.L., Roberts R.L., Pavlick G., Connor J.R. Changes in iron histochemistry after hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat, *J. Neurosci. Res.*, 1999, 56:60-71.
 87. Kondo Y., Ogawa N., Asanuma M., Ota Z., Mori A. Regional differences in late-onset iron deposition, ferritin, transferrin, astrocyte proliferation, and microglial activation after transient forebrain ischemia in rat brain, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1995, 15:216-226.
 88. Fredriksson A., Schroder N., Eriksson P., Izquierdo I., Archer T. Neonatal iron exposure induces neurobehavioral dysfunctions in adult mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1999, 159:25-30.
 89. Connor J.R., Menzies S.L. Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination, *Glia*, 1996, 17:83-93.
 90. Connor J.R., Pavlick G., Karli D., Menzies S.L., Palmer C. A histochemical study of iron-positive cells in the developing rat brain, *J. Comp. Neurol.*, 1995, 355:111-123.
 91. Ikeda Y., Ikeda K., Long D.M. Comparative study of different iron-chelating agents in cold-induced brain edema, *Neurosurgery*, 1989, 24:820-824.
 92. Bergeron M., Gidday J.M., Yu A.Y., Semenza G.L., Ferriero D.M., Sharp F.R. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain, *Ann. Neurol.*, 2000, 48:285-296.
 93. Hamrick S.E., McQuillen P.S., Jiang X., Mu D., Madan A., Ferriero D.M. A role for hypoxia-inducible factor-1alpha in desferoxamine neuroprotection, *Neurosci. Lett.*, 2005, 379:96-100.
 94. Regan R.F., Rogers B. Delayed treatment of hemoglobin neurotoxicity, *J. Neurotrauma*, 2003, 20:111-120.
 95. Long D.A., Ghosh K., Moore A.N., Dixon C.E., Dash P.K. Desferoxamine improves spatial memory performance following experimental brain injury in rats, *Brain Res.*, 1996, 717:109-117.
 96. Panter S.S., Braughler J.M., Hall E.D. Dextran-coupled desferoxamine improves outcome in a murine model of head injury, *J. Neurotrauma*, 1992, 9:47-53.
 97. Nakamura T., Keep R.F., Hua Y., Schallert T., Hoff J.T., Xi G. Desferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage, *J. Neurosurg.*, 2004, 100:672-678.
 98. Groenendaal F., Shadid M., McGowan J.E., Mishra O.P., van Bel F. Effects of desferoxamine, a chelator of free iron, on NA(+), K(+)-ATPase activity of cortical brain cell membrane during early reperfusion after hypoxia-ischemia in newborn lambs, *Pediatr. Res.*, 2000, 48:560-564.
 99. Peeters-Scholte C., Braun K., Koster J., Kops N., Blomgren K., Buonocore G. et al. Effects of allopurinol and desferoxamine on reperfusion injury of the brain in newborn piglets after neonatal hypoxia-ischemia, *Pediatr. Res.*, 2003, 54:516-522.
 100. Manvelyan H., Claus C., Walker B.S., Koh S.E., Whetstone W., Noble-Haesslein L. Age-Dependent Temporal Pattern of Cell Injury after Traumatic Brain Injury: Relation to Blood Flow and Activated Microglia/Macrophages, *Journal of Neurotrauma*, 2005, 22, 10, p. 12.
 101. Pettus E.H., Wright D.W., Stein D.G., Hoffman S.W. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury, *Brain Res.*, 2005, 1049:112-119.
 102. He J., Evans C.O., Hoffman S.W., Oyesiku N.M., Stein D.G. Progesterone and allopregnanolone reduce inflam-

- matory cytokines after traumatic brain injury, *Exp. Neurol.*, 2004, 189:404–412.
103. Truettner J.S., Suzuki T., Dietrich W.D. The effect of therapeutic hypothermia on the expression of inflammatory response genes following moderate traumatic brain injury in the rat, *Brain. Res. Mol. Brain Res.*, 2005, 138:124–134.
 104. Lynch J.R., Wang H., Mace B., Leinenweber S., Warner D.S., Bennett E.R. et al. A novel therapeutic derived from apolipoprotein E reduces brain inflammation and improves outcome after closed head injury, *Exp. Neurol.*, 2005, 192:109–116.
 105. Marklund N., Keck C., Hoover R., Soltesz K., Millard M., LeBold D. et al. Administration of monoclonal antibodies neutralizing the inflammatory mediators tumor necrosis factor alpha and interleukin -6 does not attenuate acute behavioral deficits following experimental traumatic brain injury in the rat, *Restor. Neurol. Neurosci.*, 2005, 23:31–42.
 106. Gopez J.J., Yue H., Vasudevan R., Malik A.S., Fogelsanger L.N., Lewis S. et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitor improves functional outcomes, provides neuroprotection, and reduces inflammation in a rat model of traumatic brain injury, *Neurosurgery*, 2005, 56:590–604.