

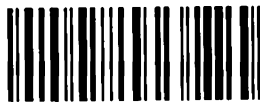
**Wydział Lekarski Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie**

Tomasz Dziedzic

**Stężenie interleukiny-6 w surowicy u pacjentów w
ostrym okresie udaru mózgu**

Praca doktorska

Bibl. Medyczna CM UJ



1816035578

Promotor:

Doc. dr hab. Andrzej Szczudlik

**Praca wykonana w Klinice Neurologii w Krakowie (kierownik: doc.
dr hab. Andrzej Szczudlik)**

Kraków, styczeń 2003

Spis treści.

1. WSTĘP.....	5
1.1. CYTOKINY A NIEDOKRWIENIE MÓZGU: BADANIA EKSPERYMENTALNE.	5
1.2. CYTOKINY A NIEDOKRWIENIE MÓZGU: BADANIA KLINICZNE.	6
1.3. INTERLEUKINA-6 A NIEDOKRWIENIE MÓZGU.	8
1.3.1. WPROWADZENIE.....	8
1.3.2. IL-6 A NIEDOKRWIENIE MÓZGU: BADANIA EKSPERYMENTALNE.....	9
1.3.3. IL-6 A NIEDOKRWIENIE MÓZGU: BADANIA KLINICZNE.....	11
A. STĘŻENIE IL-6 WE KRWI I PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM W PRZEBIEGU ZAWAŁU MÓZGU: KINETYKA ZMIAN.	11
B. IL-6 A WIELKOŚĆ OGNISKA ZAWAŁOWEGO.	14
C. IL-6 A ETIOLOGIA UDARU MÓZGU.	14
D. IL-6 A STAN KLINICZNY.	15
E. IL-6 A ROKOWANIE.	15
F. IL-6 A MARKERY STANU ZAPALNEGO I OSTREJ FAZY.....*	16
G. IL-6 A PARAMETRY KRZEPNIĘCIA.....	22
H. IL-6 A KORTYZOLEMIA W OSTREJ FAZIE UDARU MÓZGU.....	22
I. ŹRÓDŁO IL-6 W OSTREJ FAZIE UDARU MÓZGU: KOMÓRKI MÓZGOWE <i>VERSUS</i> KOMÓRKI KRWI OBWODOWEJ.	24
J. IL-6 I CRP JAKO CEL DZIAŁAŃ TERAPEUTYCZNYCH.....	25
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY.	27
3. MATERIAŁ I METODY.....	28
3.1. OGÓLNY PLAN BADANIA.	28
3.2. MATERIAŁ.	29
3.3. METODY.	30
3.3.1. OCENA KLINICZNA.....	30
3.3.2. OCENA RADIOLOGICZNA.....	32
3.3.3. OZNACZENIA LABORATORYJNE.	32
3.3.4. KWESTIE ETYCZNE.	34
3.3.5. METODY STATYSTYCZNE.	34

4. WYNIKI.	36
4.1. CHARAKTERYSTYKA GRUP.	36
4.2. STĘŻENIE IL-6 W OSOCZU W OSTREJ FAZIE ZAWAŁU MÓZGU.	36
4.3. STĘŻENIE IL-6 A TYP KLINICZNY UDARU MÓZGU.	38
4.4. STĘŻENIE IL-6 A ETIOLOGIA UDARU MÓZGU.	38
4.5. IL-6 A DEFICYT NEUROLOGICZNY.	39
4.6. IL-6 W WCZESNE ROKOWANIA.	40
4.7. IL-6 A WIELKOŚĆ OGNISKA UDAROWEGO W TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ.	42
4.8. IL-6 A MARKERY STANU ZAPALNEGO I OSTREJ FAZY.	43
4.9. IL-6 A KORTYZOL.	45
5. DYSKUSJA.	47
5.1. OSTREMU NIEDOKRWIENIU MÓZGU TOWARZYSZY ZWIĘKSZONE UWALNIANIE IL-6 DO KRWI OBWODOWEJ.	47
5.2. IL-6 JAKO MARKER USZKODZENIA MÓZGU W PRZEBIEGU UDARU.	49
5.3. IL-6 JAKO REGULATOR OSTREJ FAZY/PROCESU ZAPALNEGO W PRZEBIEGU UDARU MÓZGU.	51
5.4. IL-6 A KORTYZOL: WZAJEMNE INTERAKCJE W OSTREJ FAZIE UDARU MÓZGU.	53
5.5. IL-6 A SYSTEMOWA REAKCJA ZAPALNA W OSTREJ FAZIE UDARU MÓZGU.	54
5.6. OGRANICZENIA METODOLOGICZNE BADANIA.	55
6. WNIOSKI.	57
7. PIŚMIENNICTWO.	59
8. STRESZCZENIE.	75
ZAŁĄCZNIK 1. SKANDYNAWSKA SKALA UDAROWA	77
ZAŁĄCZNIK 2. KLASYFIKACJA UDARÓW MÓZGU WG OXFORDSHIRE COMMUNITY STROKE PROJECT.	79
ZAŁĄCZNIK 3. ZMODYFIKOWANA SKALA RANKINA.	80
ZAŁĄCZNIK 4. INDEKS BARTHELA	81
ZAŁĄCZNIK 5. ETIOLOGICZNA KLASYFIKACJA UDARÓW MÓZGU.	83

Skróty użyte w tekście.

BMI (body mass index): indeks masy ciała

CRP (C-reactive protein): białko C-reaktywne

ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay): pośrednia metoda
immunoenzymatyczna

GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor): czynnik stymulujący
kolonie granulocytowo-
makrofagowe

INF (interferon): interferon

IL (interleukin): interleukina

IL-1Ra (interleukin-1 receptor antagonist): antagonist receptora dla interleukiny-1

LPS (lipopolysaccharide): lipopolisacharyd

MCP (monocyte chemoattractant protein): białko aktywujące chemotaksję leukocytów

NGF (nerve growth factor): czynnik wzrostu nerwów

RPA (ribonuclease protection assay): metoda oceny ilości mRNA wykorzystująca
trawienie rybonukleazą niezhybrydizowanych
fragmentów RNA

RT-PCR (reverse transcription – polymerase chain reaction): odwrotna transkrypcja z
łańcuchową reakcją
polimerazy

TF (tissue factor): czynnik tkankowy

TIA (transient ischemic attack): przejściowe niedokrwienie mózgu

TNF (tumor necrosis factor): czynnik martwicy nowotworów

TNFR (tumor necrosis factor soluble receptor) : rozpuszczalny receptor dla czynnika
martwicy nowotworów

TGF (transforming growth factor): czynnik transformujący wzrost

1. Wstęp.

1.1. Cytokiny a niedokrwienie mózgu: badania eksperymentalne.

Niedokrwieniu mózgu towarzyszy lokalna reakcja zapalna, charakteryzująca się naciekiem tkanki mózgowej przez monocyty/makrofagi oraz leukocyty wielojądrzaste [Stoll 1998]. Na modelu niedokrwienia mózgu wywołanego trwałym zamknięciem tętnicy środkowej mózgu u szczura wykazano, że leukocyty wielojądrzaste pojawiają się w mikronaczyniach obszaru objętego niedokrwieniem już po 30 min od momentu zamknięcia tętnicy środkowej mózgu, podczas gdy po 72-96 godzinach dochodzi do zmian martwiczych. Naciekowi leukocytarnemu towarzyszy aktywacja astrocytów i komórek mikrogleju [Kochanek 1992; Iadecola 2001].

Cytokiny, drobnocząsteczkowe białka i peptydy regulujące wzrostem, różnicowaniem i śmiercią komórek, są ważnymi mediatorami stanu zapalnego [Woodroffe 1995]. Ogólnie można wyróżnić cytokiny prozapalne (IL-1, TNF α , INF γ) i cytokiny antyzapalne (IL-4, IL-10, TGF β , IL-1Ra). Wyjątkową pozycję w tym podziale zajmuje IL-6, która może wykazywać działanie zarówno pro-, jak i antyzapalne [Tilg 1997]. Źródłem cytokin w centralnym systemie nerwowym są przede wszystkim komórki glejowe i komórki napływowe (leukocyty, płytki krwi), a w mniejszym stopniu neurony oraz komórki śródbłónka [Hopkins 1995; Rothwell 1995].

W latach 1990 – wrzesień 2002 opublikowano ok. 650 prac przedstawiających wyniki doświadczeń wykonanych na modelach zwierzęcych, w których badano ekspresję cytokin w niedokrwionym mózgu (dane wg MedLine Library). Uzyskane w tych badaniach wyniki zależały od metodologii badania (model niedokrwienia lokalnego vs model niedokrwienia globalnego; model z reperfuzją vs model bez reperfuzji; różne metody oceny ekspresji cytokin na poziomie mRNA i białka), ale można wyciągnąć z nich pewne ogólne wnioski.

Z pewnym uproszczeniem można stwierdzić, że niedokrwienie mózgu indukuje początkowo na poziomie mRNA zwiększoną ekspresję TNF α (po 4 godzinach od momentu niedokrwienia), następnie IL-6 (po 10-18 godzinach) i IL-8 (po 12-24 godzinach), a na końcu TGF β (po 96 godzinach) oraz IL-17 i INF γ (po 6 dniach) [Saito 1996; Yoshimoto 1997; Hill 1999; Li 2001]. W zależności od modelu niedokrwienia, wzrost poziomu mRNA dla IL-1 β towarzyszył zwiększonej ekspresji

TNF α , bądź nieco późniejszej ekspresji IL-6 [Pantoni 1998; Feuerstein 1998]. O ile poznano dość dokładnie kinetykę ekspresji takich cytokin jak TNF α , IL-1, czy IL-6, znacznie mniej jest wiadomo na temat ekspresji cytokin antyzapalnych w zawałe mózgu. Li i wsp. obserwowali u szczura zwiększoną ekspresję mRNA dla IL-4 po 6 godzinach od niedokrwienia [Li 2001]. W tym samym badaniu stwierdzono obniżony poziom mRNA dla IL-10 po 1-12 godzinach od niedokrwienia, a następnie wzrost ekspresji tej cytokiny po 24-48 godzinach.

1.2. Cytokiny a niedokrwienie mózgu: badania kliniczne.

Wyniki badań dotyczących ekspresji cytokin w przebiegu zawału mózgu u ludzi zestawiono w Tabeli 1.

Nieliczne badania autopsyjne wykazały zwiększoną ekspresję cytokin prozapalnych (TNF α i β , INF γ , IL-16) [Tomimoto 1996; Schwab 2001] oraz antyzapalnych (TGF β) [Krupinski 1996] w mózgach pacjentów z przebyłym udarem w porównaniu z grupą kontrolną. Stosując metodę immunohistochemiczną wykazano, że za produkcję wymienionych cytokin odpowiadają przede wszystkim komórki mikroglejowe oraz komórki napływowe (monocyty, neutrofile, limfocyty CD8⁺).

Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu wykazała zwiększone stężenie cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-8) w 2 dniu od momentu zachorowania. Stężenie IL-6 było największe na 2 i 3 dzień, zaś IL-10 w 3 dniu od momentu zachorowania [Tarkowski 1997].

Pomimo, że w komórkach krwi obwodowej pacjentów z udarem mózgu obserwowano zwiększoną ekspresję mRNA dla szeregu cytokin (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, TNF α) [Kostulas 1999; Palidou 1999; Kouwenhoven 2001], nie udało się wykazać na poziomie białkowym zwiększonego stężenia klasycznych cytokin prozapalnych (TNF α , IL-1 β) we krwi [Fassbender 1994; Tarkowski 1995]; obserwowano natomiast zwiększony poziom niektórych cytokin o własnościach antyzapalnych (IL-6, IL-1Ra, IL-4) [Beamer 1995; Kim 2000], receptorów dla cytokin, (TNFsR) [Elneihoum 1996] oraz cytokin o własnościach chemotaktycznych (IL-8) [Kostulas 1998; Grau 2001].

Reasumując można stwierdzić, że udar mózgu prowadzi do zmiany ekspresji (na poziomie mRNA i białka) cytokin w centralnym systemie nerwowym (gdzie

przeważa ekspresja cytokin prozapalnych) oraz we krwi obwodowej (gdzie relatywnie dominuje ekspresja cytokin antyzapalnych).

Tabela 1. Cytokiny w udarze niedokrwiennym mózgu – badania kliniczne (nie uwzględniono czynników troficznych) [na podstawie Szczudlik 2002].

Tkanka	Metoda detekcji	Wynik badania
Mózg – badanie <i>post mortem</i>	Immunohistochemia	↑ TNF α , TNF β , TGF β , INF γ , IL-16
Płyn mózgowo-rdzeniowy	ELISA; bioassay	↑ IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, MCP-1 ↔ ↑ TNF α
Monocyty / komórki jednojądrzaste krwi obwodowej	Hybrydyzacja in situ	↑ IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, TNF α
Osocze / surowica krwi	ELISA; bioassay	↑ IL-6, IL-1Ra, IL-4, IL-8, TNFsR – p55 ↓ IL-10 ↔ IL-1 α , IL-1 β ↔ ↑ TNF α ↔ ↓ TGF β
Pełna krew żylna stymulowana LPS	ELISA; bioassay	↑ TNF α , IL-6

↑: wzrost; ↓: spadek; ↔: bez zmian w stosunku do grupy kontrolnej

1.3. Interleukina-6 a niedokrwienie mózgu.

1.3.1. Wprowadzenie.

IL-6, molekula o masie cząsteczkowej 26, 000 Da, jest syntetyzowana przez różne komórki, w szczególności zaś przez monocyty i makrofagi. Cytokiny prozapalne (IL-1 β , TNF α) pobudzają wydzielanie IL-6 [Pang 1994]. Aktywność biologiczna tej cytokiny jest mediowana poprzez receptor o niskim (80 kDa) i receptor o wysokim (130 kDa) powinowactwie [Hirano 1992; Akira 1993].

Początkowo uważano IL-6 za cytokinę prozapalną, której działanie polega na rekrutacji leukocytów, indukcji syntezy chemokin i molekuł adhezyjnych, biorących udział w rozwoju stanu zapalnego [Romano 1997]. Wykazano również *in vivo* na modelu reumatoidalnego zapalenia stawów niekorzystne działanie IL-6 na przebieg tej autoimmunologicznej choroby [De Benedetti 1991; Ohshima 1998]. Obecnie uważa się jednak, że często na plan pierwszy wysuwają się własności antyzapalne tej cytokiny [Tilg 1997]. U myszy znokautowanych pozbawionych genu dla IL-6, stwierdzono większą syntezę cytokin prozapalnych (TNF α , INF γ , GM-CSF) po podaniu LPS niż u szczepów dzikich, produkujących IL-6 [Xing 1998]. Działanie antyzapalne IL-6 wynika przede wszystkim ze zdolności indukcji IL-1Ra i TNFsR, białek które hamują działanie cytokin prozapalnych (odpowiednio IL-1 i TNF α). Działanie antyzapalne IL-6 wynika także ze zdolności pobudzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza do syntezy kortyzolu oraz indukcji białek ostrej fazy (np. CRP), które mogą wykazywać efekty antyzapalne [Tilg 1997].

Inne ważne z punktu widzenia patologii chorób naczyniowych mózgu własności IL-6, to:

- IL-6 jest najsilniejszym induktorem białek ostrej fazy: pobudza ona komórki wątroby do syntezy tzw. pozytywnych białek ostrej fazy (np. CRP) oraz hamuje syntezę tzw. negatywnych białek ostrej fazy (np. albuminy) [Catell 1989; Steel 1994]
- IL-6 pobudza oś podwzgórze-przysadka-nadnercza do syntezy kortyzolu [Mastorakos 1993; Spath-Schwalbe 1994]
- IL-6 jest czynnikiem pyrogennym: podanie IL-6 powoduje wzrost temperatury ciała; niesteroidowe leki przeciwzapalne hamują ten efekt, co

sugeruje udział prostanoidów w termogenezie mediowanej przez IL-6 [Spath-Schwalbe 1994; Tsigos 1997]

- IL-6 wykazuje działanie prozakrzepowe: IL-6 promuje proces krzepnięcia nie wpływając na fibrynolizę (zwiększa ekspresję TF, czynnika VIII i czynnika von Willebranda; hamuje syntezę białka S i antytrombiny: pobudza produkcję płytek krwi i bierze udział w ich aktywacji) [Mestries 1994; Stouthard 1996; Kerr 2001]; IL-6 jako cytokina uczestnicząca w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych, bierze udział w regulacji syntezy przeciwciał antyfosfolipidowych (w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego może dochodzić do niedokrwienia mózgu) [Yeh 1994]
- IL-6 bierze udział w patogenezie miażdżycy jako składowa lokalnego procesu zapalnego [Ross 1999]: obecność IL-6 stwierdzono w blaszkach miażdżycowych [Schieffer 2000]; cytokina ta pobudza makrofagi do wychwytu LDL i syntezy MCP-1, indukuje syntezę enzymów degradujących macierz oraz reguluje ekspresję molekuł adhezyjnych biorących udział w amplifikacji procesu zapalnego
- IL-6 może wykazywać działanie neurotroficzne w stosunku do niektórych populacji neuronów (neurony cholinergiczne i katecholaminergiczne) [Hama 1991]
- IL-6 może wykazywać działanie neuroprotekcyjne: zapobiega śmierci neuronów indukowanej glutaminianem [Yamada 1994]; wyzwała syntezę NGF przez astrocyty [Kossmann 1996]
- IL-6 może wykazywać działanie neurodegeneracyjne: myszy transgeniczne produkujące większe ilości IL-6 niż szczepy dzikie cechują się karłowatością, drżeniem, ataksją, występują u nich napady padaczkowe [Campbell 1993]

1.3.2. IL-6 a niedokrwienie mózgu: badania eksperymentalne.

Niedokrwienie mózgu indukuje ekspresję mRNA dla IL-6.

Przy użyciu metod: northern-blot, RT-PCR oraz multi-probe RPA wykazano zwiększoną ekspresję mRNA dla IL-6 w niedokrwionej półkuli mózgu: początek

ekspresji obserwowano po 3 godzinach, szczyt po 12 –24 godzinach i powrót do wartości wyjściowych po 3-5 dniach od momentu niedokrwienia [Wang 1995; Clark 1999; Ali 2000]. Ekspresja mRNA dla IL-6 poprzedzona była zwiększoną ekspresją mRNA dla TNF α oraz IL-1 (ok. 4 godziny po niedokrwieniu) i wyprzedzała ekspresję mRNA dla TGF β (ok. 96 godzin po niedokrwieniu) [Yoshimoto 1997; Hill 1999].

Zwiększonej ekspresji mRNA dla IL-6 w niedokrwionym mózgu towarzyszy zwiększona synteza tej cytokiny na poziomie białek.

W niedokrwionej półkuli mózgu wykazano za pomoc metody ELISA i metody western-blot zwiększoną syntezę IL-6 (początek po 2-3 godzinach, szczyt po 24 godzinach, powrót do wartości wyjściowych po 4-5 dniach od niedokrwienia) [Saito 1996; Loddick 1998; Legos 2000]. Stężenie IL-6 wzrastało także, chociaż w znacznie mniejszym stopniu, w półkuli nieobjętej niedokrwieniem [Loddick 1998]. Synteza TNF α wyprzedzała syntezę IL-6 [Saito 1996], podczas gdy synteza IL-1 β towarzyszyła, bądź – rzadziej - wyprzedzała syntezę IL-6 [Saito 1996; Legos 2000].

Jak wykazano techniką immunohistochemiczną, mózgowa synteza IL-6 była szybsza podczas niedokrwienia lokalnego (początek syntezy po kilku godzinach od niedokrwienia) [Suzuki 1999a; Suzuki 1999b] niż niedokrwienia globalnego mózgu (największą immunoreaktywność dla IL-6 obserwowano po 14 dniach od niedokrwienia) [Orzylowska 1999].

Block i wsp. stwierdzili zwiększoną immunoreaktywność dla IL-6 początkowo w miejscu niedokrwienia, a następnie po kilku dniach w obszarze penumbry [Block 2000]. Wyniki większości badań wskazują, że źródłem IL-6 w niedokrwionym mózgu są komórki mikrogleju i neurony [Suzuki 1999a; Suzuki 1999b; Block 2000]. Jedynie w modelu niedokrwienia globalnego mózgu indukowanego zatrzymaniem krążenia, głównym źródłem IL-6 okazały się astrocyty [Orzylowska 1999].

Zwiększonej syntezie IL-6 w niedokrwionym mózgu towarzyszy zwiększone uwalnianie tej cytokiny do płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi obwodowej

W jedynym badaniu, w którym jednocześnie mierzono stężenie IL-6 w tkance mózgowej, płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi obwodowej u szczura poddanego niedokrwieniu mózgu, obserwowano wzrost stężenia IL-6 najpierw w płynie

mózgowo-rdzeniowym i we krwi (6 godzin od reperfuzji), a dopiero później w tkance mózgowej (24 godziny od reperfuzji) [Clark 1999].

IL-6 może wykazywać działanie neuroprotekcyjne w przebiegu udaru mózgu.

Dokomorowa infuzja IL-6 u szczura w momencie wywoływania niedokrwienia mózgu prowadzi do zmniejszenia wielkości ogniska zawałowego [Loddick 1998]. Wykazano także, że IL-6 hamuje śmierć neuronów indukowaną glutaminianem – aminokwasem ekscytotoksycznym biorącym udział w martwicy komórek nerwowych podczas niedokrwienia mózgu [Ali 2000]. Poza tym w obszarach mózgu, w których po niedokrwieniu obserwowano największą ekspresję IL-6, znaleziono także najwięcej żywych komórek [Dihne 2001a; Dihne 2001b].

W świetle przedstawionych wyników, pewnym zaskoczeniem okazały się rezultaty badań Clarka [Clark 2000]. Badacz ten wykazał, że wielkość ogniska zawałowego i stopień deficytu neurologicznego nie różnią się u myszy znokautowanych pozbawionych genu dla IL-6 i myszy dzikich. Wyniki te mogą sugerować, że IL-6 nie ma bezpośredniego wpływu na uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego wywołane niedokrwieniem.

1.3.3. IL-6 a niedokrwienie mózgu: badania kliniczne.

A. Stężenie IL-6 we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu zawału mózgu: kinetyka zmian.

Wyniki badań analizujących zmiany stężenia IL-6 we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu zestawiono w Tabeli 2.

Wyniki te wskazują, że ostrej fazie niedokrwienia mózgu towarzyszy wzrost stężenia IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi. Wyniki te nie pozwalają jednak na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących kinetyki stężeń IL-6 u pacjentów z udarem mózgu.

Tabela 2. Zmiany stężenia IL-6 we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu zawału mózgu.

Autor	Medium	Metoda pomiaru	Liczba pacjentów z udarem	Liczebność grupy kontrolnej	Czas pomiaru	Wnioski
Fassbender 1994	Surowica	ELISA (R&D Systems)	19	0	4; 6; 8; 10; 14; 24 godz.; 3; 5; 7 doba udaru	Wzrost stężenia IL-6 w stosunku do pomiaru wyjściowego (wykonanego po 4 godz. od zachorowania) w 6, 8, 10 14, 24 godz. oraz 3 i 5 dniu udaru; max stężenie: 10 godz. udaru.
Tarkowski 1995	Płyn mózgowo-rdzeniowy; surowica	Bioassay (linia B13.29, klon B9)	30	23 (płyn mózgowo-rdzeniowy) 41 (osocze)	0; 1; 2; 3; 7-9; 21-26; >90 doba udaru	Płyn mózgowo-rdzeniowy: zwiększone stężenie IL-6 we wszystkich punktach pomiaru (szczyt: 2-3 doba, później powolny spadek) Surowica: zwiększone stężenie IL-6 we wszystkich punktach pomiaru; brak dynamiki wzrostu; stężenia mniejsze niż w płynie mózgowo-rdzeniowym
Kim 1996	Surowica	ELISA (R&D Systems)	19	12	1; 3; 7 doba udaru	Zwiększone stężenie IL-6 we wszystkich punktach pomiaru: max w 1 dobie.

Autor	Medium	Metoda pomiaru	Liczba pacjentów z udarem	Liczebność grupy kontrolnej	Czas pomiaru	Wnioski
Beamer 1998	Osocze	ELISA (R&D Systems)	136	76 (z naczyniowymi czynnikami ryzyka) 48 (zdrowe osoby)	4±2 doba; 6 tygodni; 6 miesięcy; 1 rok	Stopniowy spadek stężenia IL-6 w ciągu roku u pacjentów z udarem, u których nie doszło do kolejnego incydentu niedokrwienia mózgu
Ferrarese 1999	Surowica; stymulacja pełnej krwi żyłnej in vitro (0.01 nmol/l LPS przez 4 godz.)	Bioassay (linia 7TD1) ELISA (Immulite Automated Immunoassay System)	29	20	do 48 godz.; 4; 10; 30; 90 doba udaru	Surowica: niewykrywalne stężenie IL-6 (bioassay); zwiększone stężenie IL-6 między 1 a 90 dniem, max: 4 i 10 doba (ELISA) Stymulacja pełnej krwi żyłnej: zwiększone uwalnianie IL-6 między 1 a 30 dniem, max: 4 doba
Perini 2001	Surowica	ELISA (Bender MedSystem)	42	39	0; 1; 3; 7; 14 doba udaru	Zwiększone stężenie IL-6 w 3, 7 i 14 dobie: max w 3 dobie.

B. IL-6 a wielkość ogniska zawałowego.

Wyniki przeprowadzonych badań nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących zależności pomiędzy IL-6 a wielkością ogniska niedokrwiennego.

Badacze szwedzcy stwierdzili pozytywną korelację pomiędzy stężeniem IL-6 mierzonym w 1-3 dobie udaru w płynie mózgowo-rdzeniowym, a objętością ogniska zawałowego ocenianą w tomografii komputerowej po 2-3 miesiącach od momentu zachorowania [Tarkowski 1995]. Z kolei Fassbender i wsp. znaleźli wyraźną zależność pomiędzy stężeniem IL-6 mierzonym w 4, 6, 10 godzinie oraz 1, 3 i 5 dobie udaru w surowicy, a objętością ogniska mierzoną pomiędzy 3 a 21 dniem udaru [Fassbender 1994]. Również badacze hiszpańscy donosili o dodatniej korelacji stężenia IL-6 we krwi z objętością zawału w tomografii komputerowej [Vila 2000a]. Obserwacji tych nie udało się potwierdzić innym autorom [Kim 1996; Ferrarese 1999]. Naukowcy amerykańscy nie stwierdzili wprowadzić liniowej zależności pomiędzy IL-6 a wielkością zawału, ale zauważyli, że pacjenci z ogniskiem o średnicy >3 cm mieli znamienne wyższe stężenie IL-6 mierzone w surowicy w 4±2 dobie udaru niż chorzy z ogniskiem o średnicy <3cm [Beamer 1995]. W badaniu Perini i wsp. pacjenci z ogniskiem niedokrwiennym o średnicy >1.5 cm mieli większe stężenie IL-6 we krwi w 1 i 7 dobie udaru niż chorzy z ogniskiem <1.5 cm [Perini 2001].

Przy uszkodzeniach istoty szarej obserwowano wyższe stężenia IL-6 we krwi niż przy uszkodzeniach istoty białej [Tarkowski 1995; Vila 2000a].

C. IL-6 a etiologia udaru mózgu.

Pacjenci z chorobą małych naczyń (udar spowodowany zamknięciem drobnych naczyń przeszywających) mieli mniejsze stężenia IL-6 we krwi niż chorzy z udarem o etiologii sercowo-zatorowej. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupą osób z chorobą dużych naczyń, a chorymi z udarem sercowo-zatorowym [Beamer 1995; Vila 2000a; Perini 2001].

D. IL-6 a stan kliniczny.

Tarkowski i wsp. nie stwierdzili zależności pomiędzy stężeniem IL-6 we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym a stanem klinicznym chorych ocenianym w Skandynawskiej Skali Udarowej [Tarkowski 1995]. Podobnie badacze włoscy nie obserwowali związku pomiędzy syntezą IL-6 po stymulacji pełnej krwi *in vitro* a deficytem neurologicznym mierzonym przy przyjęciu i po 3 miesiącach w skali NIH [Ferrarese 1999]. Z kolei Perini i wsp. znaleźli ujemną korelację pomiędzy stężeniem IL-6 w surowicy w 3 dobie udaru a stanem klinicznym ocenianym w Skandynawskiej Skali Udarowej w 7 dobie udaru [Perini 2001]. Opisywano również zależność pomiędzy stężeniem IL-6 w osoczu a stopniem nasilenia niedowładu w 1 i 7 dobie udaru oraz wynikiem Mini Mental State Examination (MMSE) w 7 dobie udaru [Johansson 2000]. Natomiast Castellanos i wsp. nie stwierdzili zależności pomiędzy stężeniem IL-6 w osoczu, a stanem klinicznym ocenianym w Kanadyjskiej Skali Udarowej przy przyjęciu u pacjentów z udarem lakunarnym mózgu [Castellanos 2002].

E. IL-6 a rokowanie.

Stężenie IL-6 we krwi może mieć znaczenie prognostyczne. W badaniu Iowa 65+ Rural Health Study stężenie IL-6 w surowicy okazało się być niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu [Harris 1999]. W badaniu przeprowadzonym na grupie 202 pozornie zdrowych mężczyzn wykazano, że osoby ze stężeniem IL-6 mieszczącym się w zakresie najwyższego kwartyla stężeń miały 2.3-razy większe względne ryzyko wystąpienia zawału serca podczas 6-letniej obserwacji niż osoby ze stężeniem IL-6 we krwi w zakresie najniższego kwartyla stężeń. Nawet po włączeniu stężenia CRP do modelu statystycznego, IL-6 pozostawała niezależnym czynnikiem wystąpienia zawału serca [Ridker 2000]. Z kolei Volpato i wsp. znaleźli silny, choć niespecyficzny związek pomiędzy stężeniem IL-6 we krwi a ryzykiem zgonu w populacji starszych kobiet cierpiących na chorobą niedokrwinną serca [Volpato 2001].

Niektórzy autorzy opisywali negatywną zależność pomiędzy stężeniem IL-6 we krwi a rokowaniem ocenianym w Barthel Index, Skali Rankina, czy w Skandynawskiej Skali Udarowej [Fassbender 1994; Perini 2001]. Wyników tych nie potwierdzili inni badacze [Tarkowski 1995; Ferrarese 1999].

Vila i wsp. mierzyli w 1 dobie udaru poziom IL-6 w osoczu (231 pacjentów z udarem mózgu) i płynie mózgowo-rdzeniowym (81 pacjentów) i stwierdzili, że poziom IL-6, zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym (>6.3 pg/ml), jak i w osoczu (>21.5 pg/ml) jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wczesnego (do 48 godzin) pogorszenia stanu neurologicznego u pacjentów z zawałem mózgu [Vila 2000a].

F. IL-6 a markery stanu zapalnego i ostrej fazy.

Rozwijająca się w ciągu kilkunastu godzin – kilku dni reakcja ostrej fazy może towarzyszyć infekcjom, urazom, procesom zapalnym czy nowotworom. Cechą charakterystyczną reakcji ostrej fazy jest zmiana profilu syntetyzowanych w wątrobie białek. Z jednej strony zmniejsza się synteza szeregu białek, jak np. albuminy czy transferyny (negatywne białka ostrej fazy), z drugiej strony wątroba zaczyna produkować zwiększone ilości białek uczestniczących w regulacji procesu zapalnego (pozytywne białka ostrej fazy) [Catell 1989]. W przypadku większości białek ostrej fazy, ich synteza zwiększa się kilkakrotnie, jednakże stężenie tzw. głównych białek ostrej fazy (CRP, składnik surowicy amyloidu – SAA) może wzrastać nawet ponad 1000-razy [Steel 1994]. IL-6 jest najważniejszym induktorem syntezy białek ostrej fazy [Catell 1989].

CRP wykazuje szereg działań prozapalnych i może brać udział w amplifikacji procesu zapalnego. Białko to jest obecne w blaszkach miażdżycowych, ale nie w ścianie normalnych naczyń. CRP ma zdolność aktywacji komplementu oraz indukcji ekspresji chemokin i molekuł adhezyjnych przez komórki śródbłónka oraz cytokin prozapalnych przez makrofagi. CRP współdziała z LPS w aktywacji komórek śródbłónka oraz w indukcji syntezy TF przez monocyty [Yeh 2001]. W ostatnich latach wykazano, że CRP może wykazywać także własności antyzapalne związane np. z regulacją syntezy IL-1Ra [Tilg 1997].

Badanie Iowa 65+ Rural Health Study wykazało, że osoby, u których stężenie CRP we krwi mieściło się w najwyższym kwartylu (biorąc pod uwagę stężenie tego białka w badanej populacji), miały 1.9-razy większe względne ryzyko zgonu niż osoby, u których stężenie CRP mieściło się w najniższym kwartylu stężeń [Harris 1999]. U osób, u których zarówno stężenie CRP, jak i stężenie IL-6 były w zakresie najwyższego kwartyla względne ryzyko zgonu wzrastało do 2.6.

W prospektywnym badaniu, przeprowadzonym na populacji 28 263 pozornie zdrowych kobiet, cztery markery stanu zapalnego (CRP, IL-6, SAA i białko adhezyjne – sICAM-1) okazały się istotnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych. Włączenie tych markerów do modelu statystycznego powodowało wzrost jego zdolności predykcyjnych w porównaniu, gdy model obejmował jedynie parametry lipidowe. Jednakże w analizie wieloczynnikowej jedynie CRP spośród 4 markerów stanu zapalnego okazało się być silnym i niezależnym markerem ryzyka wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu [Ridker 2000]. W badaniu przeprowadzonym na populacji pozornie zdrowych mężczyzn wykazano, że stężenie CRP w zakresie najwyższego kwartyla stężeń było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca (ryzyko względne: $RR=2.9$) lub udaru niedokrwionego mózgu ($RR=1.9$) [Ridker 1997]. Podobnie, badanie The Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT) wykazało wzrost ryzyka zgonu z powodu choroby wieńcowej u osób z podwyższonym stężeniem CRP ($RR=4.3$) [Kuller 1996]. Z kolei badanie Leiden 85-Plus Study wykazało, że stężenie CRP we krwi jest silnym, ale niespecyficznym markerem ryzyka zgonu u osób starszych [Gussekloo 2000]. W badaniu tym podwyższone stężenie CRP wiązało się podczas 5-letniej obserwacji ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu udaru mózgu, ale również z powodu przyczyn niezwiązanych z chorobami układu krążenia.

Di Napoli i wsp. mierzyli stężenie CRP we krwi u 193 pacjentów z udarem niedokrwionym mózgu. Pomiaru dokonano trzykrotnie: w ciągu pierwszych 24 godzin od momentu wystąpienia objawów udaru, po 48-72 godz. oraz przy wypisie. Punktem końcowym badania było zgon lub nowy epizod naczyniowy (TIA, udar mózgu, zawał serca, niestabilna dusznica bolesna). W badaniu tym stwierdzono, że: 1) średnie stężenie CRP mierzone przy przyjęciu do szpitala było znamienne wyższe niż przy wypisie (mediana: 1.3 vs 0.6 mg/dl); 2) pacjenci z dużym ogniskiem niedokrwionym oraz ogniskiem zlokalizowanym w korze mózgu mieli wyższe stężenie CRP niż chorzy z małym ogniskiem zlokalizowanym podkorowo; 3) stężenie CRP przy wypisie (wartość graniczna 1.5 mg/dl) okazało się być niezależnym, najsilniejszym z analizowanych czynnikami rokowniczym wystąpienia punktu końcowego; 4) stężenie CRP przy przyjęciu okazało się być niezależnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia w ciągu 1-roku nowych epizodów naczyniowych, ale nie zgonu [Di Napoli 2001]. W ostatnio opublikowanej pracy badacze niemieccy wykazali, że podwyższone stężenie CRP mierzone 12-24 godz. (ale nie do 12 godz.)

od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu jest niezależnym czynnikiem niekorzystnej prognozy [Winbeck 2002].

Stężenie CRP okazało się być także niezależnym czynnikiem prognostycznym stopnia aktywności wczesnej fazy procesu miażdżycowego w tętnicach szyjnych [Hashimoto 2001].

Innym białkiem ostrej fazy, którego stężenie wzrasta w przebiegu udaru mózgu jest **fibrynogen** [Beamer 1995]. We Framington Study stężenie fibrynogenu okazało się być markerem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Osoby, u których stężenie fibrynogenu mieściło się w zakresie najwyższego kwartyła stężeń miały 2.1-razy większe ryzyko choroby niedokrwiennej serca, 1.3-razy większe ryzyko udaru mózgu oraz 5.8-razy większe ryzyko zgonu w trakcie 2.5-letniej obserwacji niż osoby, u których stężenie fibrynogenu znajdowało się w zakresie najniższego kwartyła [Kannel 1987].

W badanie the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study przeprowadzonym na 15 792 osobach w wieku 45-64 lat próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy stężenie markerów hemostazy jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału mózgu. Okres obserwacji wynosił 7.2 lata. W badaniu tym stwierdzono, że osoby, które przebyły udar mózgu miały wyższe stężenie fibrynogenu niż osoby bez udaru. Osoby, u których stężenie fibrynogenu mieściło się w najwyższym kwartylu stężeń miały 1.3-razy większe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu niż osoby ze stężeniem fibrynogenu w zakresie najniższego kwartyła [Folsom 1999].

W innym badaniu przeprowadzonym na 473 osobach z pierwszym w życiu zawałem mózgu stężenie fibrynogenu mierzone w ciągu pierwszych 24 godz. od momentu wystąpienia objawów okazało się być niezależnym czynnikiem prognostycznym wystąpienia nowych epizodów sercowo-naczyniowych [Di Napoli 2002]. Stwierdzono również, że stężenie fibrynogenu mierzone w pierwszej dobie udaru niedokrwinnego mózgu jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wczesnego (do 48 godz.) pogorszenia się stanu neurologicznego [Davalos 1997].

Badacze amerykańscy stwierdzili stopniowy spadek stężenia białek ostrej fazy (CRP, IL-6, IL-1Ra) w ciągu 1 roku od momentu wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu. Jednakże stężenie fibrynogenu pozostawało wciąż podwyższone w stosunku do osób zdrowych i stanowiło czynnik ryzyka wystąpienia kolejnego udaru mózgu [Beamer 1998]. Badacze ci zwrócili również uwagę na odmienną regulację syntezy fibrynogenu i CRP u osób po udarze mózgu. Pomimo, że oba białka należą do grupy

białek ostrej fazy, stężenie CRP było związane z obecnością infekcji, zaś stężenie fibrynogenu korelowało silnie z obecnością naczyniowych czynników ryzyka (cukrzyca, zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej, choroba naczyń obwodowych) [Beamer 1998].

Obecnie sądzi się, że stężenie fibrynogenu nie jest niezależnym markerem ryzyka udaru mózgu. Nie udało się bowiem nigdy wykazać, że obniżenie stężenia fibrynogenu zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. W Benzafibrate Infarction Prevention Study nie stwierdzono, aby obniżenie stężenia fibrynogenu wpłynęło na częstość występowania udarów niedokrwiennych mózgu w populacji osób z hiperlipidemią [Tanne 2001].

Kolejnym markerem stanu zapalnego, którego znaczenie prognostyczne badano w udarach mózgu był **odczyn Biernackiego (OB)**. Wielkość tego parametru jest związana ze stężeniem białek ostrej fazy. Neurologzy hiszpańscy stwierdzili, że wartość OB mierzona w ciągu 72 godz. od chwili wystąpienia objawów udaru mózgu jest niezależnym czynnikiem wczesnej (10-dniowej) i późnej (6-miesięcznej) prognozy [Chamorro 1995; Vila 1999]. Wyższa wartość OB wiązała się z gorszym rokowaniem. Dodanie wartości OB do modelu statystycznego zawierającego stopień deficytu neurologicznego przy przyjęciu oraz objętość ogniska zawałowego zwiększała jego wartość predykcyjną z 87.2% do 88.4%.

Ostrej fazie udaru mózgu towarzyszy również wzrost frakcji **γ -globulin** we krwi [Beamer 1995]. Znaczenie prognostyczne tego parametru nie było dotychczas badane u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.

Badania eksperymentalne, prowadzone na zwierzętach, u których wywoływano niedokrwienie mózgu, wykazały, że **hipertermia** ma niekorzystny wpływ na przebieg udaru mózgu. W jednym z badań, wzrost temperatury ciała u szczura do 40°C w pierwszej dobie od momentu niedokrwienia pociągał za sobą 3-krotny wzrost wielkości ogniska zawałowego. Z drugiej strony hypotermia okazała się mieć działanie protekcyjne w przebiegu doświadczalnego niedokrwienia mózgu [Ginsberg 1998].

Metaanaliza przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych wykazała, że podwyższona temperatura ciała w pierwszej dobie udaru jest związana ze wzrostem śmiertelności oraz inwalidztwem [Hajat 2000]. Copenhagen Stroke Study wykazało, że zmiana temperatury ciała o 1°C w pierwszej dobie udaru odpowiada 4-punktowej różnicy w Skandynawskiej Skali Udarowej, 15 mm różnicy w wielkości ogniska

zawałowego oraz 80% różnicy w śmiertelności [Reith 1996]. W innym badaniu podwyższona temperatura ciała w ostrej fazie udaru okazała się być niezależnym czynnikiem niekorzystnej prognozy, zarówno krótko-, jak i długoterminowej [Azzimondi 1995; Davalos 1997; Kammergaard 2002]. W pracy Castillo i wsp. tylko hipertermia występująca w ciągu pierwszych 24 godz. od momentu pojawienia się objawów udaru mózgu okazała się być niezależnym czynnikiem zwiększonej śmiertelności [Castillo 1998]. W ostatnio opublikowanym badaniu, w którym mierzono temperaturę ciała co 2 godziny u 584 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, przyjętych do Kliniki do 6 godz. od momentu wystąpienia objawów, wykazano, że temperatura ciała w pierwszej dobie udaru nie ma wpływu na rokowanie, ale przeciwnie - stopień ciężkości udaru mózgu determinuje wzrost temperatury ciała w pierwszej dobie udaru [Boysen 2001]. Jak dotychczas nie analizowano związku IL-6, cytokiny o działaniu pyrogennym, z temperaturą ciała w ostrej fazie udaru mózgu.

Prześciowa **mikroalbuminuria**, definiowana jako dobowe wydalenie 30 – 300 mg albumin z moczem, towarzyszy różnym ostrym stanom chorobowym, np. zawałowi mięśnia sercowego [Gosling 1991] czy ostremu zapaleniu trzustki [Shearman 1989]. Mikroalbuminuria występuje również u pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu. W jednym z badań mikroalbuminurię stwierdzono u 46.7% pacjentów w 2 dobie udaru i u 16.7% zdrowych osób z grupy kontrolnej [Słowik 2002a]. W innym badaniu wykazano, że mikroalbuminuria jest 3-krotnie częstsza u pacjentów, którzy 6-8 tygodni wcześniej doznali udaru niedokrwiennego mózgu niż w grupie osób bez udaru, ale obciążonych naczyniowymi czynnikami ryzyka [Beamer 1999]. Wykazano także, że mikroalbuminuria jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu po udarze mózgu [Słowik 2002a] oraz, że proteinuria jest niezależnym czynnikiem wystąpienia udaru mózgu zarówno u osób z cukrzycą typu 2 [Guerrero-Romer 1999], jak i u osób bez cukrzycy [Miettinen 1996]. Ponadto obecność mikroalbuminurii u osób, które przeżyły udar mózgu lub TIA okazała się być czynnikiem ryzyka kolejnego udaru [Beamer 1999].

Chociaż mikroalbuminuria jest postrzegana jako wykładnik uszkodzenia śródbłonna (zwłaszcza u osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą), zwraca się również uwagę na jej związek z reakcją zapalną. Pickup i wsp. stwierdzili u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zespołem X podwyższone stężenie IL-6, białek ostrej fazy (CRP) i kortyzolu oraz zwiększone wydalenie albumin z moczem [Pickup 1997]. Autorzy ci wysunęli hipotezę, że mikroalbuminuria jest składową reakcji ostrej fazy.

W innym badaniu stwierdzono, że progresji nefropatii cukrzycowej towarzyszy wzrost stężenia IL-6 i stężenie to koreluje z ilością wydalanego z moczem białka [Shikano 2000]. Z kolei Berton i wsp. wykazali, że stężenie markerów stanu zapalnego (OB, CRP) mierzone w 3 i 7 dobie zawału serca jest niezależnym czynnikiem determinującym ilość wydalanych z moczem albumin [Berton 2001]. W żadnej z opublikowanych dotychczas prac nie badano jednak, czy istnieje związek pomiędzy IL-6 a dobowym wydalaniem albumin z moczem u pacjentów z udarem mózgu.

Dotychczasowe badania analizujące związek markerów zapalnego z IL-6 w przebiegu udaru mózgu nie przyniosły jednoznacznych wyników (Tabela 3).

Tabela 3. Badania oceniające związek IL-6 z markerami stanu zapalnego w udarze mózgu.

Marker stanu zapalnego/ostrej fazy	Badania potwierdzające związek	Badania nie potwierdzające związku
IL-6 a α_1 -antytrypsyna IL-6 a α_1 -kwaśna glikoproteina	Beamer 1995	
IL-6 a CRP	Beamer 1995	Ferrarese 1999
IL-6 a fibrynogen	Vila 2000a	Beamer 1995 Ferrarese 1999 Perini 2001 Castellanos 2002
IL-6 a OB	Vila 2000b	Ferrarese 1999
IL-6 a γ -globuliny i albuminy	Beamer 1995	
IL-6 a leukocytoza/monocytoza	Beamer 1995 Perini 2001	Kim 1996 Ferrarese 1999 Castellanos 2002

G. IL-6 a parametry krzepnięcia.

W jedynym badaniu, w którym analizowano w ostrej fazie udaru związek stężenia IL-6 we krwi z parametrami krzepnięcia innymi niż fibrynogen, stwierdzono znaczącą statystycznie odwrotną korelację pomiędzy poziomem IL-6 w surowicy a stężeniem wolnego białka S [Vila 2000b].

H. IL-6 a kortyzolemia w ostrej fazie udaru mózgu.

U ok. 24 – 38% pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu stwierdza się różnego typu zaburzenia w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [Olsson 1992; Astrom 1993; Slowik 2002]. Zaburzenia te obejmują: zwiększoną syntezę ACTH i kortyzolu [O'Neill 1991; Franceschini 1994; Miralles 1995; Slowik 2002], zwiększone wydalenie kortyzolu z moczem [Olsson 1990], zaburzony rytm dobowy kortyzolu [Franceschini 1994] oraz nieprawidłowy wynik testu hamowania dexamethasonem [Olsson 1989; Olsson 1992; Fassbender 1994]. Hiperkortyzolemia w przebiegu udaru mózgu ma charakter przejściowy [Franceschini 1994; Fassbender 1994; Slowik 2002], jednakże u niewielkiej ilości chorych nawet po 3 latach od momentu udaru stwierdza się w teście hamowania dexamethasonem wzmożoną aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [Astrom 1993]. Wykazano, że wielkość i lokalizacja ogniska niedokrwinnego ma wpływ na stężenie kortyzolu we krwi: pacjenci z dużym ogniskiem niedokrwinnym zlokalizowanym w prawej półkuli mózgu i w pobliżu płata czołowego mieli wyższe stężenia kortyzolu niż pacjenci z małym ogniskiem niedokrwinnym zlokalizowanym w lewej półkuli mózgu i z dala od płata czołowego [Olsson 1989; Fassbender 1994].

Porównując grupę pacjentów, u których w ostrej fazie zawału mózgu stwierdzono hiperkortyzolemię z grupą pacjentów z normokortyzolemią stwierdzono, że podwyższony poziom kortyzolu wiązał się z większym deficytem neurologicznym, stopniem niesprawności oraz śmiertelnością [Olsson 1990; Olsson 1992; Murros 1993; Slowik 2002]. Badania kliniczne wykazały także związek hiperkortyzolemii w ostrej fazie udaru mózgu z zaburzeniami świadomości [Olsson 1992; Fassbender 1994] oraz zaburzeniami funkcji poznawczych [Gustafson 1993].

Slowik i wsp. stwierdzili u pacjentów z udarem znaczącą zależność pomiędzy stężeniem kortyzolu, a niektórymi markerami stanu zapalnego i uszkodzenia

śródbłónka (gorączka, leukocytoza, stężenie fibrynogenu i β -tromboglobuliny) [Słowik 2002].

Cytokiny prozapalne (IL-1, $\text{TNF}\alpha$, IL-6) mają zdolność regulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [Turnbull 1995; Gaillard 2001]. Badania doświadczalne prowadzone *in vitro* lub na modelach zwierzęcych wykazały, że IL-6 stymuluje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza poprzez bezpośredni wpływ na poszczególne elementy osi. Obserwacje te zostały potwierdzone w eksperymencie klinicznym: u osób, którym podawano podskórnie IL-6 w dawce 150-200 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ obserwowano wyrzut ACTH i kortyzolu z najwyższymi stężeniami po 2-4 godzinach od momentu iniekcji [Mastorakos 1993; Spath-Schwalbe 1994].

Z drugiej strony, kortyzol hamuje syntezę i wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, $\text{TNF}\alpha$, czy IL-6 [DeRijk 1997]. Crofford i wsp. przeprowadzili analizę wzajemnych interakcji pomiędzy IL-6, a ACTH i kortyzolem u pacjentów we wczesnym, nieleczonym stadium reumatoidalnego zapalenia stawów [Crofford 1997]. Stwierdzili oni pozytywną korelację pomiędzy stężeniem IL-6 we krwi, a stężeniem kortyzolu mierzonym po 120 min (przedział czasowy: 60 – 180 min) od momentu pomiaru IL-6. Znalezione także negatywną korelację pomiędzy stężeniem IL-6, a stężeniem kortyzolu mierzonym po 960 min od momentu pomiaru IL-6 oraz gdy stężenie IL-6 było mierzone po 300 min od momentu pomiaru stężenia kortyzolu. Wyniki tego badania potwierdzają istnienie dwukierunkowych oddziaływań pomiędzy IL-6 a osią podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Badacze z Uniwersytetu w Umea opublikowali dwie prace, w których badano związek IL-6 z kortyzolem we krwi pacjentów w ostrej fazie zawału mózgu. Pierwsze badanie przeprowadzono na 7 pacjentach (brak grupy kontrolnej); drugie – na 12 pacjentach i 10 osobach grupy kontrolnej. W grupie badanej poziom kortyzolu i IL-6 mierzono o godzinie 07.00, 11.00, 16.00 i 23.00 w 1, 2 i 7 dobie udaru oraz o godzinie 07.00 i 16.00 w dobie 3-6. W grupie kontrolnej poziom kortyzolu mierzono o godzinie 08.00, 16.00 i 22.00, zaś poziom IL-6 tylko o godzinie 08.00. Stwierdzono znamiennej statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IL-6 a stężeniem kortyzolu w grupie chorych z udarem niedokrwiennym mózgu [Johansson 1997; Johansson 2000].

I. Źródło IL-6 w ostrej fazie udaru mózgu: komórki mózgowe *versus* komórki krwi obwodowej.

Badania eksperymentalne wykazały, że centralny system nerwowy może regulować stężenie IL-6 we krwi obwodowej [Terreni 1998]. Dokomorowe podanie LPS lub IL-1 β (cytokina, której zwiększoną ekspresję obserwuje się w początkowym stadium procesu zapalnego) u szczura, wyzwała syntezę IL-6 we krwi. Domózgowa droga podania LPS jest bardziej skuteczna w indukcji syntezy IL-6 we krwi niż dożylnie podanie LPS [De Simoni 1990].

Opiaty uczestniczą w mózgowej modulacji stężeń IL-6 we krwi. Dokomorowe podanie morfiny wraz z IL-1 β nasila syntezę IL-6 we krwi; odwrotny efekt obserwowano po podaniu naloksonu [Berolucci 1996]. Również układ współczulny jest zaangażowany w regulację poziomu IL-6 we krwi poprzez toniczne działanie hamujące syntezę tej cytokiny. U zwierząt poddanych sympatykotonii obserwowano zwiększone uwalnianie IL-6 w odpowiedzi na podanie LPS [De Luigi 1998].

Badacze włoscy wykazali, że dokomorowe podanie IL-1 β wyzwała syntezę IL-6 najpierw we krwi i narządach limfatycznych (śledziona, węzły chłonne), a dopiero później w centralnym systemie nerwowym [De Simoni 1995]. Autorzy ci wyciągnęli więc wniosek, że źródłem IL-6 są komórki krwi obwodowej. Także Clark i wsp. obserwowali podczas lokalnego niedokrwienia mózgu u myszy najpierw wzrost stężenia IL-6 w osoczu (po 6 godz.), a dopiero potem w mózgu (po 24 godz.) [Clark 1999]. Alternatywna teoria, oparta na doświadczeniach Romero i wsp. głosi, że źródłem IL-6 we krwi po dokomorowym podaniu IL-1 β są komórki centralnego systemu nerwowego (nie tylko astrocyty i komórki mikrogleju, lecz także komórki splotu, opon mózgowo-rdzeniowych oraz komórki ependymalne komór mózgu) [Romero 1996]. Romero i wsp. podawali dokomorowo 100 ng IL-1 β i mierzyli stężenie IL-6 w zatoce strzałkowej górnej oraz w aorcie. Po 4 godz. stężenie IL-6 było wyższe w zatoce strzałkowej niż w aorcie (istniał gradient stężeń).

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych nie pozwoliły jednoznacznie określić źródła IL-6 we krwi w przebiegu udaru mózgu. Ferrarese i wsp. wykazali, że komórki krwi obwodowej pacjentów z udarem mózgu wydzielają *in vitro* po stymulacji z LPS więcej IL-6 i TNF α niż komórki pobrane od osób zdrowych [Ferrarese 1999]. Badanie to mogłoby przemawiać za obwodową syntezą IL-6, jednakże test stymulacji

pełnej krwi określa w rzeczywistości potencjał komórek do produkcji określonych cytokin *in vitro*, a nie ich rzeczywistą syntezę *in vivo*. Za obwodową syntezę IL-6 przemawiają również wyniki badań przeprowadzonych w Sztokholmie [Kouwenhoven 2001]. Badania te wykazały przy użyciu metody ELISPOT zwiększone wydzielanie IL-6 przez monocyty izolowane z krwi pacjentów w ostrym okresie udaru mózgu.

Na podstawie danych eksperymentalnych można spekulować, że podobnie jak u małp, wzrost stężenia IL-1 β w tkance mózgowej w ostrej fazie udaru wyzwała u ludzi syntezę IL-6 i IL-1Ra we krwi obwodowej [Xiao 1999]. Hipoteza ta wymaga jednak weryfikacji.

Reasumując: nie można w chwili obecnej jednoznacznie określić, czy za zwiększony poziom IL-6 we krwi w ostrej fazie udaru mózgu jest odpowiedzialna jej nadmierna synteza i uwalnianie przez komórki krwi obwodowej (monocyty?), czy też jest ona syntetyzowana w centralnym systemie nerwowym, a następnie transportowana do krwi.

J. IL-6 i CRP jako cel działań terapeutycznych.

W chwili obecnej 2 grupy leków dostępnych na rynku wykazują działanie obniżające stężenie IL-6 i CRP. Są to: kwas acetylosalicylowy [Ikonmidis 1999] i statyny [Rezaie-Majd 2002].

Badacze greccy wykazali, że podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 300 mg/d przez 6 tygodni prowadzi u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną do spadku wyjściowego stężenia IL-6 o 37%, zaś stężenia CRP o 29% [Ikonmidis 1999]. W badaniu Ridkera i wsp. profilaktyczne stosowanie aspiryny wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zawału serca. Dotyczyło to przede wszystkim osób z wysokim stężeniem CRP; u osób z niskim stężeniem CRP profilaktyczny efekt aspiryny był marginalny [Ridker 1997]. Wydaje się, że sprawą kluczową są dawki podawanej aspiryny. W badaniu Ueda i wsp. podawanie pacjentom z chorobą wieńcową kwasu acetylosalicylowego w dawce 80 mg/d nie wiązało się ze statystycznie znaczącym spadkiem stężenia IL-6 [Ueda 1999].

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na antyzapalne właściwości statyn. Badacze austrijscy wykazali, że podawanie simwastatyny przez okres 6 tygodni prowadziło do spadku stężenia IL-6, IL-8 i MCP-1 u pacjentów z hypercholesterolemią [Rezaie-Majd 2002]. W innym badaniu okazało się, że terapia

atorvastatyną powoduje spadek stężenia CRP i SAA we krwi [Wiklund 2002]. W badaniu CARE (Cholesterol and Recurrent Events) przeprowadzonym na 472 osobach z hipercholesterolemią wykazano w ciągu 5-letniej obserwacji tendencję do wzrostu stężenia CRP u osób nieleczonych statynami oraz redukcję stężenia CRP o średnio 38% u pacjentów, którzy zażywali pravastatynę. W badaniu tym działanie antyzapalne pravastatyny było bardziej widoczne niż jej własności hypolipemizujące.

Pojedyncze badania wskazują, że oprócz aspiryny i statyn także inne leki (np. tiklopidyna) mogą redukować stężenie białek ostrej fazy we krwi. Ostatnio opublikowane badanie Di Napoli i wsp. sugeruje, że stosowanie tiklopidyny w profilaktyce wtórnej epizodów sercowo-naczyniowych przynosi najlepsze efekty u pacjentów z wysokim stężeniem CRP [Di Napoli 2002].

W profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych należy zwrócić także uwagę na kontrolę klasycznych czynników ryzyka, które mogą przyczyniać się do wzrostu stężenia IL-6 i białek ostrej fazy. Szczególne miejsce zajmuje tu, obok nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, palenie papierosów, które wiąże się z silną indukcją białek ostrej fazy [Harris 1999; Ridker 2000].

2. Założenia i cele pracy.

Przeprowadzone dotychczas badania eksperymentalne i kliniczne wykazały, że ostremu niedokrwieniu mózgu towarzyszy zwiększona synteza IL-6 w tkance mózgowej, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz krwi obwodowej. U części pacjentów z udarem mózgu, przy braku współistniejącej infekcji, stwierdza się podczas kilku pierwszych dni zachorowania obecność tzw. systemowej reakcji zapalnej, manifestującej się gorączką, podwyższonym OB, leukocytozą oraz wzrostem stężenia białek ostrej fazy we krwi. IL-6 wykazuje własności zarówno pro-, jak i antyzapalne oraz jest kluczowym mediatorem ostrej fazy. Ponadto cytokina ta, poprzez stymulację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, bierze udział w szeroko pojętej reakcji stresowej.

Celem niniejszej pracy była ocena wzajemnych relacji pomiędzy udarem niedokrwinnym mózgu, stężeniem IL-6 we krwi oraz wybranymi markerami stanu zapalnego i ostrej fazy.

Biorąc pod uwagę przedstawione wyżej założenia sformuowano następujące hipotezy badawcze:

⇒ Ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu (2 doba udaru) towarzyszy przejściowy wzrost stężenia IL-6 we krwi.

⇒ Stężenie IL-6 we krwi w 2 dobie udaru mózgu zależy od stopnia uszkodzenia mózgu, a nie od etiologii udaru.

⇒ Stężenie IL-6 we krwi w 2 dobie udaru wykazuje związek z krótkoterminowym rokowaniem: im wyższe stężenie tej cytokiny, tym gorsze rokowanie.

⇒ Stężenie IL-6 we krwi w 2 dobie udaru koreluje pozytywnie z markerami stanu zapalnego/ostrej fazy (gorączka; OB; leukocytoza; CRP; γ -globuliny; fibrynogen; wydalenie albumin z moczem).

⇒ Zwiększonemu stężeniu IL-6 we krwi w 2 dobie udaru mózgu towarzyszy zwiększone uwalnianie kortyzolu do krwi.

W celu weryfikacji wyżej wymienionych hipotez zaplanowano następujące zadania badawcze:

- Pomiar stężenia IL-6 w surowicy w ostrej fazie udaru mózgu oraz 3 miesiące później.
- Pomiar stężenia markerów ostrej fazy/stanu zapalnego (gorączka; OB; leukocytoza; CRP; γ -globuliny; fibrynogen; wydalenie albumin z moczem) w ostrej fazie udaru mózgu.
- Pomiar stężenia kortyzolu w surowicy w ostrej fazie udaru mózgu.
- Ocena stanu neurologicznego i stopnia niesprawności pacjenta.
- Ocena typu klinicznego i etiologii udaru mózgu.
- Ocena wielkości ogniska zawałowego za pomocą tomografii komputerowej.
- Statystyczna analiza danych.

3. Materiał i metody.

3.1. Ogólny plan badania.

W ogólnym planie badania uwzględniono:

ocenę kliniczną pacjenta: ocena czynników ryzyka na podstawie wywiadu, dokumentacji medycznej oraz wyników badań; ocena podstawowych parametrów klinicznych (ciśnienie tętnicze krwi, tętno, akcja serca, ilość oddechów, temperatura ciała) w ostrej fazie udaru; powtarzana w trakcie hospitalizacji ocena stopnia deficytu neurologicznego (doba 1, 7, 14, 30); ocena stopnia niesprawności po udarze

ocenę radiologiczną: wielkość ogniska udarowego mierzona w 5-7 dobie udaru

ocenę biochemiczną wg załączonego harmonogramu (Tabl. 4)

3.2. Materiał.

Osoby uczestniczące w badaniu rekrutowano spośród pacjentów Kliniki Neurologii oraz II Kliniki Kardiologii Collegium Medicum UJ w Krakowie. Rekrutację przeprowadzono w okresie: październik 1999 – maj 2002.

Kryteria włączenia pacjentów z udarem mózgu do badania:

- Pierwszy w życiu udar niedokrwienny mózgu
- Przyjęcie do Kliniki w ciągu 24 godzin od momentu wystąpienia objawów udaru mózgu
- Nadnamiotowa lokalizacja ogniska niedokrwiennego w obszarze unaczynienia tętnicy szyjnej wewnętrznej lub udar lakunarny

Grupę kontrolną stanowiły osoby z naczyniowymi czynnikami ryzyka, które nie przebyły udaru mózgu i nie chorowały na inne choroby neurologiczne.

Kryteria wykluczenia z badania zastosowane w odniesieniu do pacjentów z udarem mózgu, jak i do grupy kontrolnej:

- Objawy infekcji przy przyjęciu do Kliniki lub przebyta infekcja w ciągu 3 miesięcy poprzedzających przyjęcie
- Niestabilna choroba wieńcowa; przebyty zawał mięśnia sercowego; niewydolność krążenia
- Przebyty udar mózgu
- Niewydolność nerek lub wątroby
- Choroby autoimmunologiczne
- Choroba nowotworowa
- Przebyty uraz głowy lub zabieg operacyjny w ciągu 6 miesięcy poprzedzających przyjęcie
- Cukrzyca
- Nadczynność/niedoczynność tarczycy
- Depresja
- Leki (przeciwzapalne, immunosupresyjne; przeciwdepresyjne; antypsychotyczne; duże dawki β -blokerów)

Wszyscy pacjenci z udarem mózgu byli leczeni zgodnie z wytycznymi zawartymi w raporcie ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu. Wszyscy pacjenci z udarem mózgu otrzymywali w trakcie hospitalizacji 150 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę. Lek ten włączano po uzyskaniu wyniku tomografii komputerowej głowy (zwykle od 2 doby zachorowania).

3.3. Metody.

3.3.1. Ocena kliniczna.

A. Czynniki ryzyka.

Na podstawie wywiadu zebranego od chorego i jego rodziny oraz na podstawie dokumentacji medycznej, gromadzono dane dotyczące następujących czynników ryzyka:

- Nadciśnienie tętnicze
- Choroba niedokrwienna serca (w tym przebyty zawał serca)
- Migotanie przedsionków
- Wada serca mogąca stanowić potencjalne źródło zatorowości
- Cukrzyca
- Przejściowe ataki niedokrwienne mózgu (TIA) lub przebyty udar mózgu
- Nikotynizm
- Hyperlipidemia
- BMI

B. Ocena stanu neurologicznego.

Stan neurologiczny oceniano za pomocą Skandynawskiej Skali Udarowej (Scandinavian Stroke Scale) [Scandinavian Stroke Study Group 1985] przy przyjęciu oraz w dobie 1, 7, 14 oraz w 30 lub w ostatniej dobie hospitalizacji (Załącznik 1). Na podstawie objawów klinicznych klasyfikowano pacjentów wg kryteriów Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) [Lindley 1993] do następujących grup: udar w całkowitym zakresie przedniego kręgu unaczynienia (TACI); udar w

częściowym zakresie przedniego kręgu unaczynienia (PACI); udar lakunarny (LACI); udar w tylnym kręgu unaczynienia (POCI) (Załącznik 2).

C. Ocena stopnia niesprawności po udarze.

Stopień niesprawności po udarze mózgu oceniano w 30 dobie udaru za pomocą Zmodyfikowanej Skali Rankina [van Swieten 1988] (Załącznik 3) oraz Indeksu Barthela [Mahoney 1965] (Załącznik 4).

D. Ocena etiologii udaru niedokrwiennego.

Do oceny etiologii udaru niedokrwiennego zastosowano kryteria TOAST [Adams 2001] i zakwalifikowano chorych do jednej z wymienionych grup: choroba dużych naczyń; choroba małych naczyń; udar o etiologii sercowo-zatorowej; udar o innej etiologii; udar o nieustalonej etiologii (Załącznik 5).

U wszystkich pacjentów wykonano USG tętnic dogłównych oraz badanie echokardiograficzne przezklatkowe. U pacjentów do 50 rż – o ile USG tętnic dogłównych i badanie echokardiograficzne przezklatkowe nie wyjaśniły przyczyny udaru mózgu – wykonano dodatkowo: badanie echokardiograficzne przezprzełykowe; badania w kierunku zespołów nadkrzepliwości (lupus antycoagulant; poziom przeciwciał antyfosfolipidowych; poziom i aktywność białka C i białka S; oporność na antytrombinę III; mutacja czynnika V Leiden w pozycji 1691); badania w kierunku chorób tkanki łącznej (przeciwciała przeciwjadrowe, przeciwjąderkowe, antycytoplazmatyczne); posiewy z krwi przy podejrzeniu bakteryjnego zapalenia wsierdza; w wybranych przypadkach angiografia, angio-CT lub angio-NMR naczyń mózgowych (podejrzenie zapalenia naczyń; podejrzenie fibrodysplazji mięśniowej; rozwarstwienie tętnicy szyjnej). Oznaczenia autoprzeciwciał i badania w kierunku zespołów nadkrzepliwości wykonano w Pracowni Hemostazy II Katedry Chorób Wewnętrznych w Krakowie.

E. Ocena temperatury ciała.

Pomiar temperatury ciała wykonywano w dwóch pierwszych dobach hospitalizacji co 4 godzin przy użyciu termometru mierzącego temperaturę błony bębenkowej ucha (Thermoscan Pro1, Braun).

3.3.2 Ocena radiologiczna.

U wszystkich chorych wykonano tomografię komputerową głowy w ciągu 24 godzin od momentu wystąpienia objawów.

W celu oceny wielkości ogniska niedokrwienego wykonano drugą tomografię komputerową głowy w 5-7 dobie od momentu wystąpienia objawów.

Wielkość ogniska niedokrwienego w tomografii komputerowej głowy oceniano wg następujących skal:

- 1 – brak ogniska, 2 – ognisko mniejsze niż $\frac{1}{2}$ płata mózgu, 3 – ognisko równe lub większe od $\frac{1}{2}$ płata, ale mniejsze niż cały płat, 4 – ognisko równe lub większe od całego płata
- brak ogniska zawałowego w tomografii komputerowej lub ognisko symptomatyczne o średnicy ≤ 15 mm w największym przekroju; ognisko symptomatyczne o średnicy > 15 mm

Pierwsza z przedstawionych skal została opracowana przez Brota i wsp. [Brott 1989] i była wielokrotnie stosowana w różnego typu badaniach dotyczących udaru mózgu.

Druga z przedstawionych skal różnicuje ogniska niedokrwienne na lakunarne i nielakunarne, co ma znaczenie w ocenie patofizjologii udaru mózgu (odmienna etiologia i historia naturalna udarów lakunarnych i nielakunarnych).

3.3.3. Oznaczenia laboratoryjne.

A. Oznaczenia standardowe (wykonane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Collegium Medicum).

OB: OB oznaczano metodą Westergrena przy użyciu zestawu Sedivette (Sarstedt); czułość metody: 1 mm; zmienność międzygrupowa (inter-assay CV): $<6\%$.

Leukocytoza: ilość leukocytów oznaczano przy pomocy automatycznego analizatora (Cobas Vega Retic).

Proteinogram: całkowite stężenie białka oznaczano metodą kolorymetryczną przy użyciu automatycznego analizatora (Hitachi 917); elektroforetyczny rozdział białek przeprowadzono na żelu agarozowym – produkt barwiono czernią amidową; czułość metody: 2.0 g/l, zmienność wewnątrzgrupowa (intra-assay CV) i zmienność zewnątrzgrupowa (inter-assay CV): <4%

Fibrynogen: stężenie fibrynogenu oznaczono metodą koagulometryczną (zmodyfikowaną metodą Claussa) (Multifibren U, DADE Behring); czułość metody: 0.8 g/l, zmienność wewnątrzgrupowa (intra-assay CV) i zmienność zewnątrzgrupowa (inter-assay CV): <5%

CRP: stężenie CRP oznaczono metodą immunonefelometryczną (N High Sensitive CRP, DADE Behring); czułość metody stosowanej w laboratorium: 3.2 mg/l, zmienność wewnątrzgrupowa (intra-assay CV): <4%, zmienność zewnątrzgrupowa (inter-assay CV): <5%

Wydalenie albumin z moczem: stężenie albumin oznaczano w dobowej zbiórce moczu metodą immunonefelometryczną (N antiserum to human albumin, DADE Behring); czułość metody 8.8 mg/l, zmienność wewnątrzgrupowa (intra-assay CV) i zmienność zewnątrzgrupowa (inter-assay CV): <6%

Kortyzol: stężenie kortyzolu w osoczu oznaczano metodą immunochemiluminescencyjną (ASC cortisol kit, Chiron Diagnostics); czułość metody: 5.5 nmol/l, zmienność wewnątrzgrupowa (intra-assay CV): 5.8%, zmienność międzygrupowa (inter-assay CV): 9.1%.

B. Oznaczenie poziomu IL-6.

Stężenie IL-6 w surowicy oznaczano metodą ELISA (R&D Systems).

Czułość metody: 0.7 pg/ml, zmienność wewnątrzgrupowa (intra-assay CV): 1.6%, zmienność międzygrupowa (inter-assay CV): 3.8%.

Ponieważ obecność wenflonu może zmieniać lokalną syntezę IL-6 [Haack 2000], dla celów badania krew była pobierana przy pomocy 4 osobnych nakłuć, wykonanych w różnej lokalizacji.

3.3.4. Kwestie etyczne.

Projekt badania został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wszystkie osoby uczestniczące w badaniu wyraziły świadomą zgodę na procedury badawcze.

3.3.5. Metody statystyczne.

Ze względu na liczebność grup oraz brak rozkładu normalnego wybranych parametrów stosowano metody nieparametryczne.

Zastosowano następujące testy statystyczne: U Mann-Whitney – dla porównania różnic między dwiema grupami; test kolejności par Wilcozona i ANOVA-Friedmann – dla porównania różnic w tej samej grupie; test χ^2 – dla porównania zmiennych nieciągłych; test rang Spermmana – dla analizy korelacji.

Za poziom istotności uznano $P < 0.05$. Za trend statystyczny uznano P od 0.05 do 0.09. Wyniki przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej $\pm$ odchylenie standardowe.

W przypadku, gdy wartość pomiaru była poniżej progu czułości danej metody, do celów statystycznych używano wartości będących połową progu czułości dla danej metody (pomiar CRP i mikroalbuminurii).

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy pakietu statystycznego „Statistica for Windows” v. 5.1 (StatSoft Inc., Tulsa, USA).

Tabela 4. Harmonogram oznaczeń laboratoryjnych.

Grupa badana	Oznaczany parametr ostra faza udaru (2 doba)				Oznaczany paramter 3 miesiące po udarze
	06:00	10:00	18:00	22:00	10:00
Pacjenci z udarem	IL-6	IL-6	IL-6	IL-6	IL-6
	Kortyzol	Kortyzol	Kortyzol	Kortyzol	
	OB	CRP		CRP	
	Leukocytoza				
	Fibrynogen				
	Proteinogram				
Grupa kontrolna	IL-6	IL-6	IL-6	IL-6	
	Kortyzol	Kortyzol	Kortyzol	Kortyzol	

Dodatkowo pacjenci z udarem mózgu mieli wykonaną w 2 dobie udaru mózgu (początek o godz. 06.00) dobową zbiórkę moczu w celu oznaczenia dobowego wydalania albumin i kreatyniny z moczem.

4. Wyniki.

4.1. Charakterystyka grup.

Grupa badana i grupa kontrolna nie różniły się znacząco między sobą pod względem płci, wieku, naczyniowych czynników ryzyka (Tabl. 5).

Tabela 5. Porównanie grupy badanej i kontrolnej.

Oceniany parametr	Pacjenci z udarem (N=30)	Grupa kontrolna (N=20)	P*
płeć: mężczyźni, n (%)	22 (73.3%)	15 (75.0%)	0.88
wiek, lata	61.1±12.3	61.5±12.3	0.90
nadciśnienie tętnicze, n (%)	20 (66.7%)	9 (45.0%)	0.13
choroba wieńcowa, n (%)	14 (46.7%)	8 (40.0%)	0.66
migotanie przedsionków, n (%)	7 (23.3%)	5 (25.0%)	0.87
palacze, n (%)	16 (53.3%)	11 (55.0%)	0.89
otyłość (BMI> 30 kg/m ²), n (%)	10 (33.3%)	6 (30.0%)	0.82
leczeni aspiryną przed przyjęciem, n (%)*	9 (30.0%)	8 (40.0%)	0.61
leczeni statynami przed przyjęciem, n (%)	8 (26.7%)	7 (35.0%)	0.55

*test U Manna-Whitneya

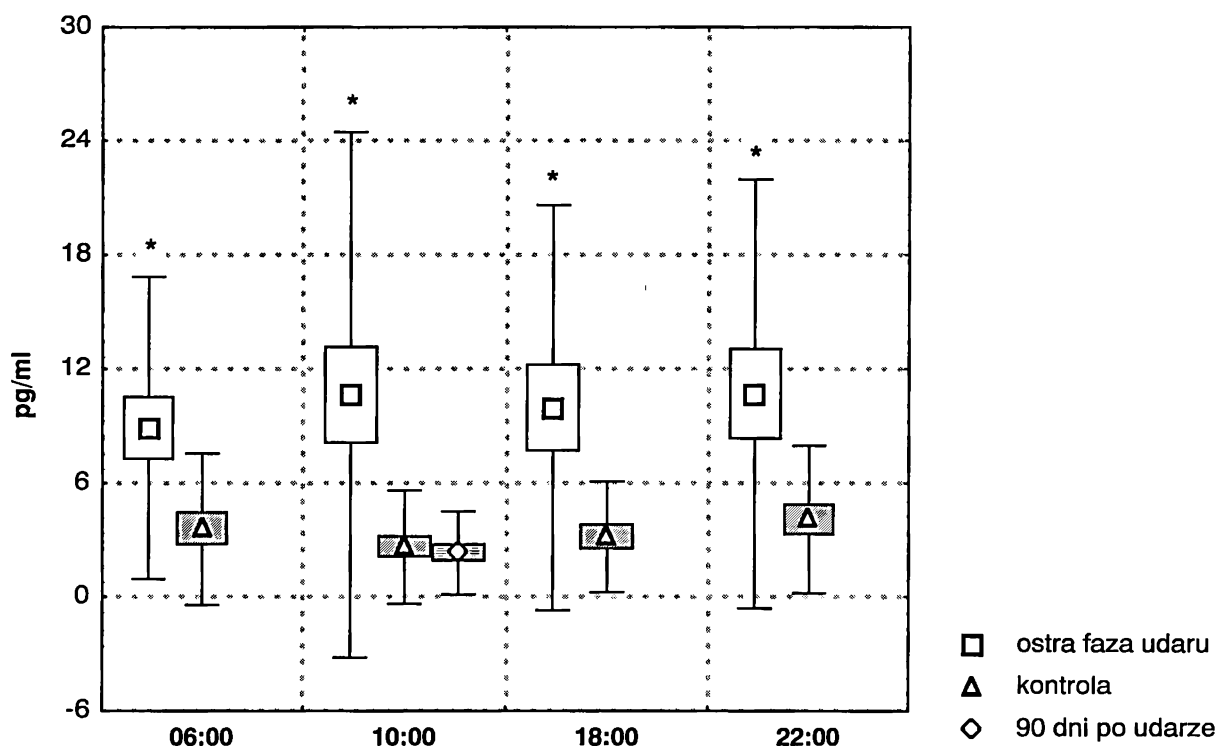
4.2. Stężenie IL-6 w osoczu w ostrej fazie zawału mózgu.

Stężenie IL-6 w ostrej fazie udaru w porównaniu z pomiarem po 3 miesiącach i w porównaniu z grupą kontrolną przedstawiono na Ryc.1.

Analiza statystyczna wykazała znamioną różnicę pomiędzy stężeniem IL-6 w ostrej fazie udaru, a grupą kontrolną: o godzinie 06:00 ($P=0.01$), o godzinie 10:00 ($P=0.006$) o godzinie 18:00 ($P=0.03$) oraz o godzinie 22:00 ($P=0.02$). Stężenie IL-6 mierzone w ostrej fazie udaru o godzinie 10:00 było znamionnie wyższe niż stężenie tej cytokiny mierzone o tej samej godzinie po 3 miesiącach od momentu wystąpienia objawów ($P=0.004$). Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy stężeniem IL-6 po 3 miesiącach od momentu wystąpienia objawów udaru, a stężeniem IL-6 w grupie kontrolnej ($P=0.78$).

Nieparametryczna ANOVA wykazała obecność zmienności dobowej IL-6 w grupie kontrolnej ($P<0.001$) z najniższym stężeniem IL-6 o godzinie 10:00 i najwyższym stężeniem o godzinie 22:00. W grupie pacjentów z udarem mózgu nie stwierdzono tego typu zmienności ($P<0.4$).

Ryc. 1. Stężenie IL-6 u pacjentów z zawałem mózgu i w grupie kontrolnej.



* $P<0.05$ (ostra faza udaru vs kontrola)

4.3. Stężenie IL-6 a typ kliniczny udaru mózgu.

Wyniki zestawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Średnie dobowe stężenie IL-6 a kliniczny typ udaru mózgu.

	TACI (N=7)	PACI (N=14)	LACI (N=9)	KONTROLA (N=20)
IL-6 (pg/ml)	20.6±7.4	8.1±5.2	3.7±2.7	3.4±3.3

Analiza statystyczna wykazała znamioną różnicę pomiędzy stężeniem IL-6: u pacjentów z udarem w całkowitym zakresie przedniego kręgu unaczynienia (TACI), a grupą kontrolną ($P=0.0003$) oraz u pacjentów z udarem w częściowym zakresie przedniego kręgu unaczynienia (PACI), a grupą kontrolną ($P=0.009$). Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy stężeniem IL-6 u pacjentów z zawałem lakunarnym, a grupą kontrolną ($P=0.75$). Pacjenci z udarem typu TACI mieli większe średnie stężenie IL-6 niż pacjenci z udarem typu PACI ($P=0.007$) i typu LACI ($P=0.003$); pacjenci z udarem typu PACI mieli wyższe średnie stężenie IL-6 niż pacjenci z udarem typu LACI ($P=0.04$).

Wielkość innych markerów stanu zapalnego, z wyjątkiem temperatury ciała, nie różniła się znacząco pomiędzy grupami. Pacjenci z udarem typu TACI mieli wyższą maksymalną temperaturę ciała w 2 dobie udaru niż pacjenci z udarem typu LACI ($37.7\pm0.9^{\circ}\text{C}$ vs $36.7\pm0.4^{\circ}\text{C}$, $P=0.03$).

4.4. Stężenie IL-6 a etiologia udaru mózgu.

Wyniki zestawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Średnie dobowe stężenie IL-6 a etiologia udaru mózgu.

	Choroba dużych naczyń (N=5)	Choroba małych naczyń (N=8)	Udar o etiologii zatorowej (N=9)	Udar o nieustalonej etiologii (N=8)*	Kontrola (N=20)
IL-6 (pg/ml)	12.0±2.0	3.6±3.1	13.3±12.1	10.7±6.5	3.4±3.3

* - w grupie o nieustalonej etiologii znaleźli się pacjenci u których stwierdzono 2 równie prawdopodobne przyczyny udaru mózgu (np. zwężenie tętnicy szyjnej wew. >50% i utrwalone migotanie przedsionków) (5 pacjentów) lub pomimo wykonanych badań nie udało się ustalić jednoznacznie etiologii (3 pacjentów)

Analiza statystyczna wykazała znamioną różnicę pomiędzy stężeniem IL-6: u pacjentów z chorobą dużych naczyń, a grupą kontrolną ($P=0.02$), u pacjentów z udarem o etiologii sercowo-zatorowej, a grupą kontrolną ($P=0.03$) oraz u pacjentów z udarem o nieustalonej etiologii, a grupą kontrolną ($P=0.002$). Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy stężeniem IL-6 u pacjentów z chorobą małych naczyń, a grupą kontrolną ($P=0.87$). Pacjenci z chorobą dużych naczyń mieli wyższe średnie stężenie IL-6 niż pacjenci z chorobą małych naczyń ($P=0.03$). Obserwowano trend statystyczny w kierunku większego wydzielania IL-6 przez pacjentów z udarem o etiologii sercowo-zatorowej w porównaniu z grupą kontrolną ($P=0.07$). Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w poziomie IL-6 pomiędzy pacjentami z chorobą dużych naczyń a pacjentami z udarem o etiologii sercowo-zatorowej ($P=0.77$).

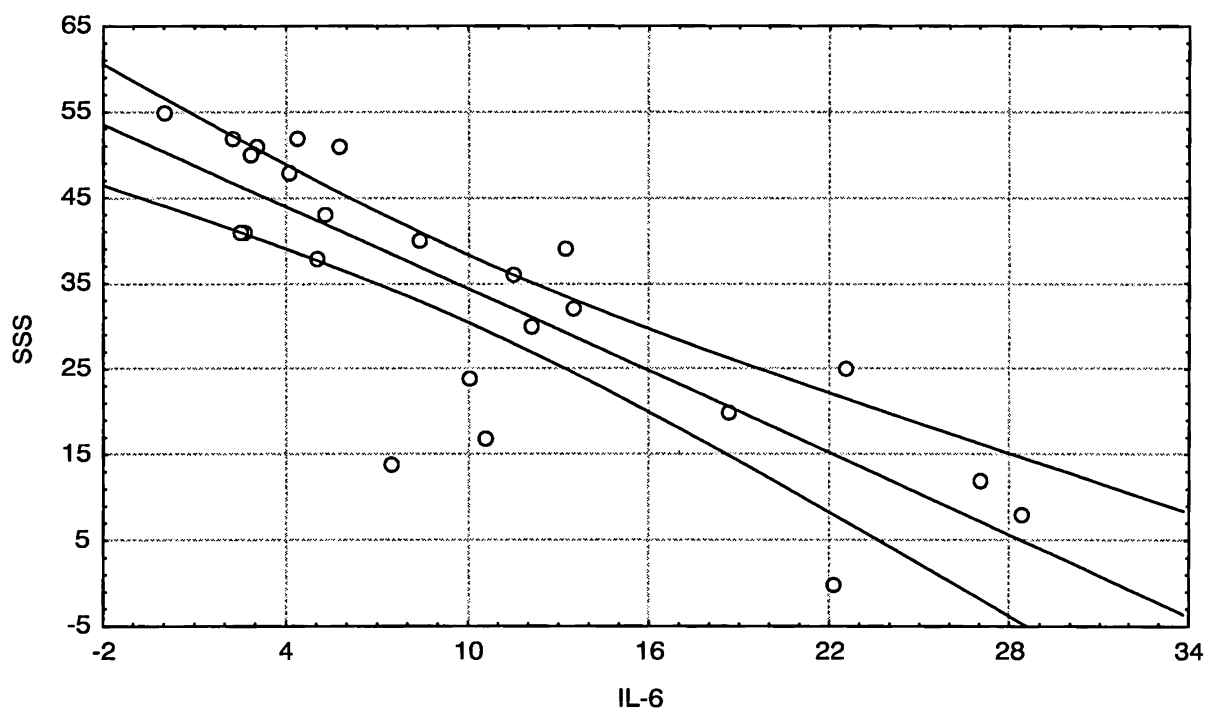
4.5. IL-6 a deficyt neurologiczny.

Stwierdzono znamioną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem IL-6 w każdym punkcie pomiaru w 2 dobie udaru, a stanem neurologicznym ocenianym w 2 dobie udaru przy pomocy Skandynawskiej Skali Udarowej. Wyniki zestawiono w Tabeli 8 i na Ryc.2.

Tabela 8. Wynik analizy korelacji: IL-6 a stopień deficytu neurologicznego.

GODZINA	R	P
06:00	-0.72	0.0001
10:00	-0.75	0.00003
18:00	-0.61	0.002
22:00	-0.50	0.01

Ryc.2. Zależność pomiędzy średnim dobowym stężeniem IL-6 (pg/ml) a deficytem neurologicznym ocenianym w Skandynawskiej Skali Udarowej ($R = -0.63$, $P = 0.001$).



4.6. IL-6 w wczesne rokowania.

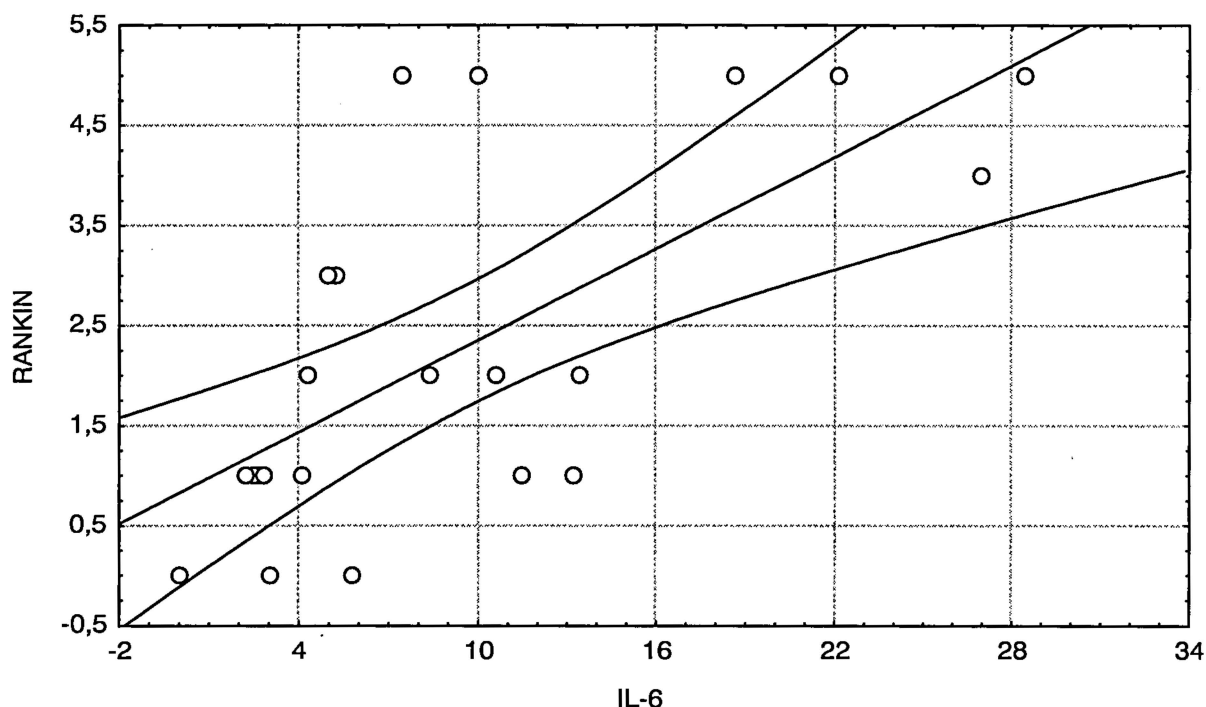
Stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem IL-6 w każdym punkcie pomiaru w 2 dobie udaru, a stopniem niesprawności ocenianym w 30 dobie udaru w Skali

Rankina oraz stężeniem IL-6 mierzonym w godzinach rannych, a stopniem niesprawności ocenianym w Indeksie Barthela. Wyniki zestawiono w Tabeli 9 i na Ryc.3.

Tabela 9. Wynik analizy korelacji: IL-6 a ilość punktów w Skali Rankina i Indeksie Barthela.

GODZINA	SKALA RANKINA		INDEKS BARTHELA	
	R	P	R	P
06:00	0.58	0.004	-0.61	0.009
10:00	0.59	0.004	-0.58	0.01
18:00	0.46	0.03	-0.27	0.28
22:00	0.45	0.04	-0.14	0.59

Ryc.3. Zależność pomiędzy średnim dobowym stężeniem IL-6 (pg/ml) a stopniem niesprawności ocenianym w Skali Rankina ($R=0.50$, $P=0.01$).



4.7. IL-6 a wielkość ogniska udarowego w tomografii komputerowej.

Pacjenci ($N=9$), u których w tomografii komputerowej głowy nie znaleziono ogniska symptomatycznego lub znaleziono ognisko o średnicy <1.5 cm mieli znamienne mniejsze średnie stężenie IL-6 we krwi niż chorzy ($N=21$), u których stwierdzono ognisko o średnicy >1.5 cm (2.9 ± 2.3 vs 11.7 ± 8.9 pg/ml, $p=0.04$).

Znaleziono znamiennej statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IL-6 w każdym punkcie pomiaru w 2 dobie udaru, a wielkością ogniska zawałowego ocenianą półilościowo w 5-7 dobie udaru. Wyniki zestawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Wynik analizy korelacji: IL-6 a wielkość ogniska zawałowego w tomografii komputerowej.

GODZINA	R	P
06:00	0.69	0.003
10:00	0.80	0.0002
18:00	0.66	0.005
22:00	0.68	0.004

4.8. IL-6 a markery stanu zapalnego i ostrej fazy.

Średnie wartości markerów stanu zapalnego/ostrej fazy przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Średnie wartości markerów stanu zapalnego/ostrej fazy w 2 dobie udaru.

OB po 1 godz.	19.5±14.6 mm
OB po 2 godz.	41.3±24.9 mm
CRP o godz. 10.00	12.6±18.3 mg/l
CRP o godz.22.00	7.5±9.1 mg/l
Fibrynogen	3.1±0.64 g/l
Leukocytoza	7419.1±1783.2
Albuminy	40.8±3.5 g/l
γ-globuliny	11.9±3.5 g/l
albuminy w moczu	170.3±330.7 mg/d
maksymalna temperatura ciała	37.0±0.7 °C

Znaleziono następujące znamienne zależności pomiędzy stężeniem IL-6 a markerami stanu zapalnego w ostrej fazie udaru mózgu:

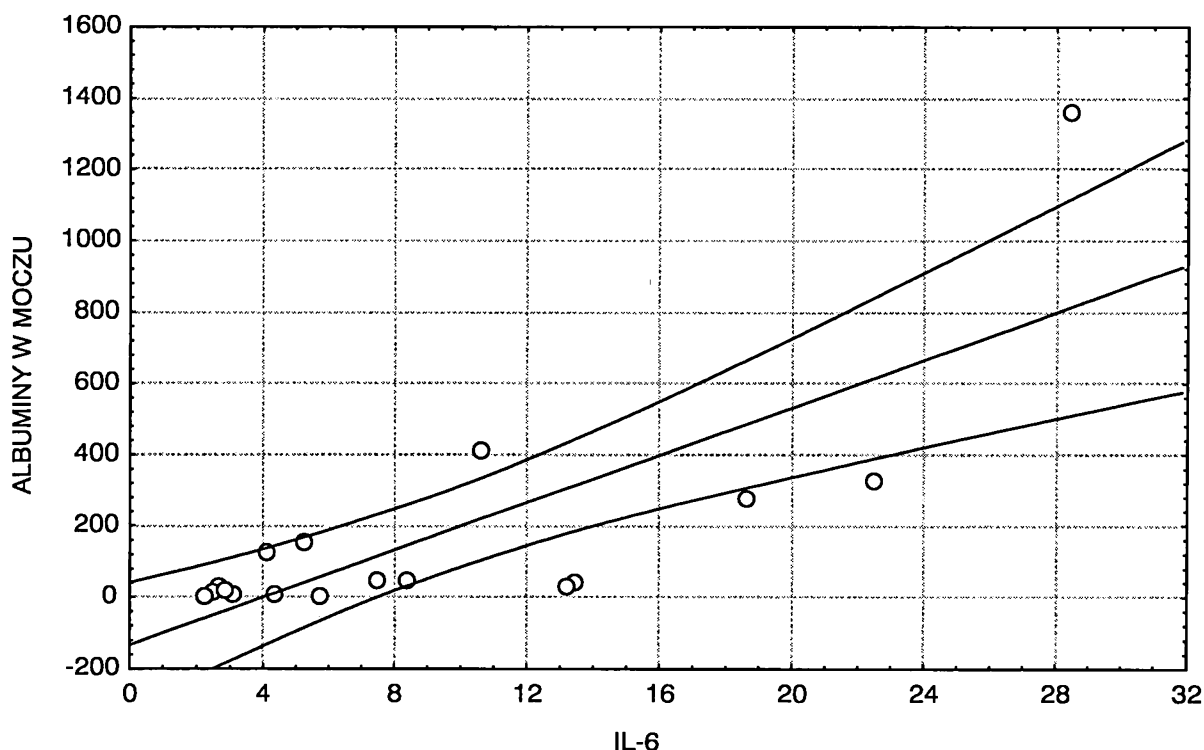
- Stężenie CRP mierzone o godz. 10.00 korelowało ze stężeniem IL-6 mierzonym o godz. 06.00 ($R=0.56$, $P=0.02$), 10.00 ($R=0.48$, $P=0.04$), 18.00 ($R=0.52$, $P=0.03$) oraz 22.00 ($R=0.56$, $P=0.02$). Stężenie CRP mierzone o godz. 22.00 korelowało

na granicy znamienności statystycznej ze stężeniem IL-6 mierzonym o godz. 22.00 ($R=0.48$, $P=0.05$).

- Stężenie fibrynogenu korelowało ze średnim dobowym stężeniem IL-6 ($R=0.45$, $P=0.04$).
- Dobowe wydalenie albumin z moczem korelowało ze stężeniem IL-6 mierzonym o godz. 06.00 ($R=0.60$, $P=0.01$), 10.00 ($R=0.49$, $P=0.04$), 18.00 ($R=0.64$, $P=0.005$) oraz 22.00 ($R=0.54$, $P=0.02$). (Ryc.4.)
- Maksymalna temperatura ciała mierzona w 2 dobie zachorowania korelowała ze stężeniem IL-6 mierzonym o godz. 06.00 ($R=0.55$, $P=0.008$) oraz o godz. 10.00 ($R=0.50$, $P=0.02$).

Nie znaleziono statystycznie znamiennej zależności pomiędzy stężeniem IL-6 a OB IL-6 a leukocytozą oraz IL-6 a stężeniem albumin i γ -globulin we krwi.

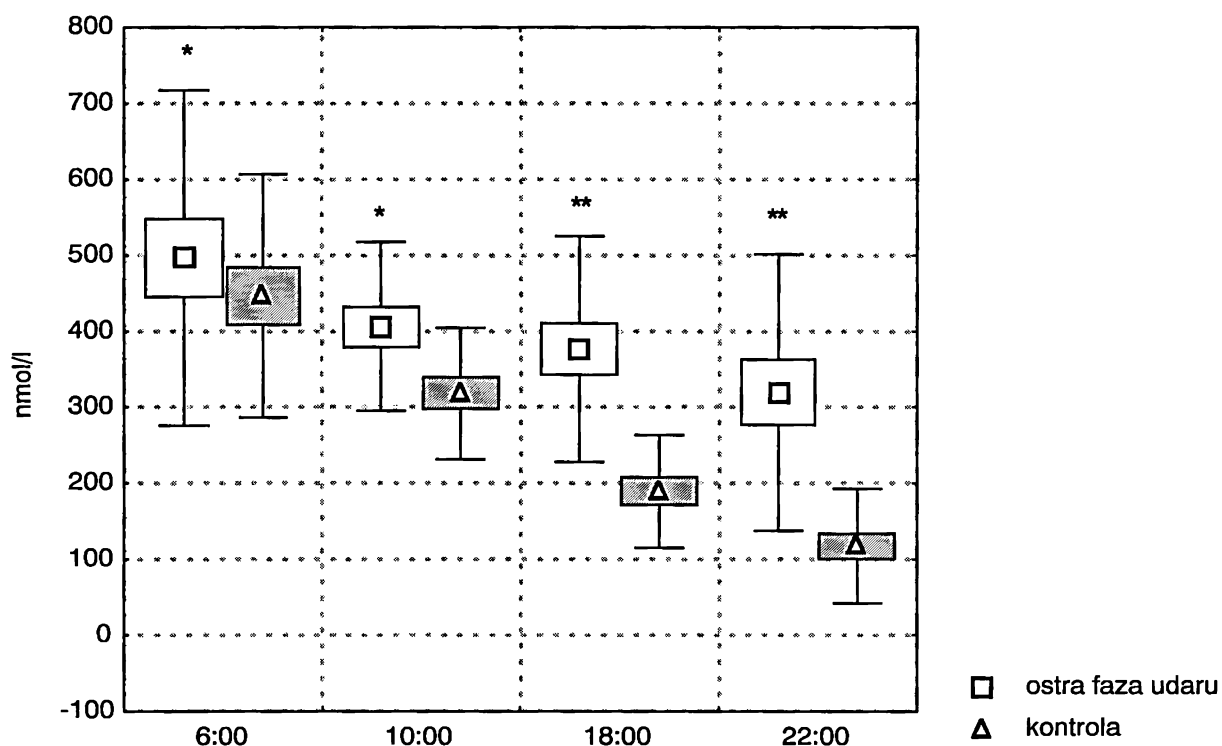
Ryc.4. Związek pomiędzy dobowym wydaleniem albumin z moczem (mg/d) a średnim dobowym stężeniem IL-6 (pg/ml) ($R=0.59$, $P=0.01$).



4.9. IL-6 a kortyzol.

Stężenie kortyzolu w ostrej fazie udar przedstawiono na Ryc.5.

Ryc. 5. Stężenie kortyzolu u pacjentów z udarem mózgu i w grupie kontrolnej.



* $P < 0.05$ (ostra faza udaru vs kontrola)

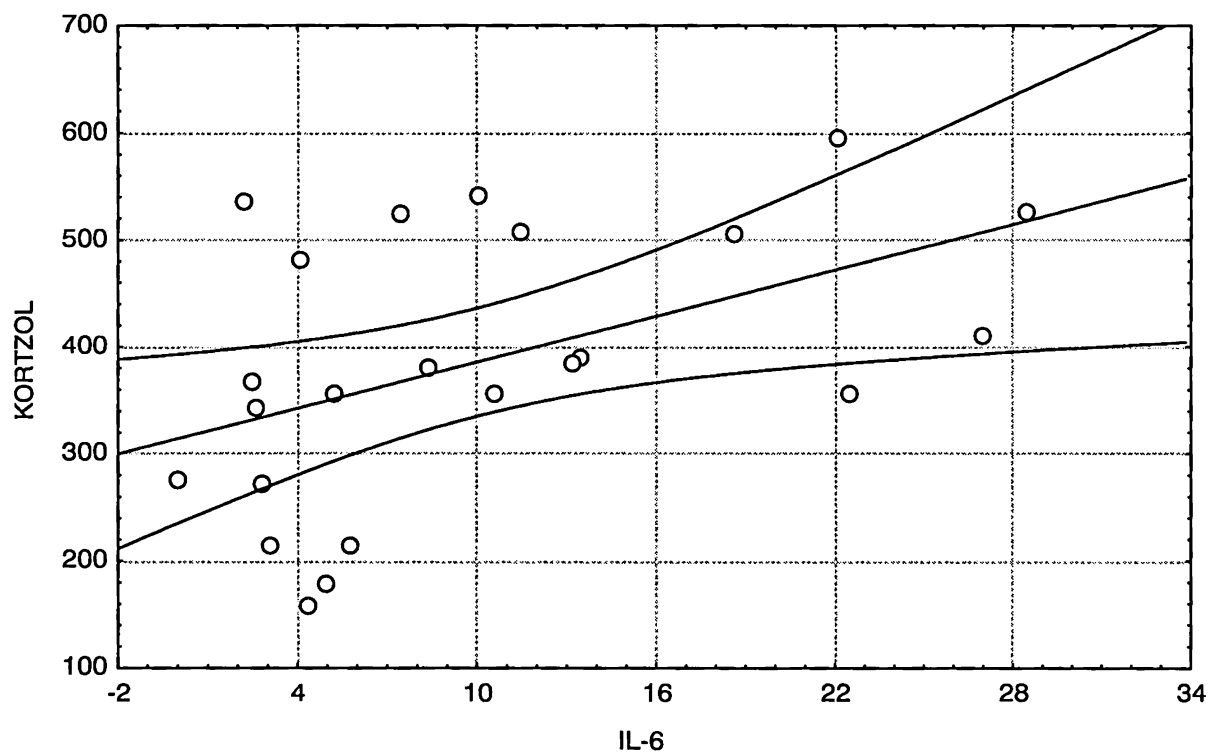
** $P < 0.01$ (ostra faza udaru vs kontrola)

Stężenie kortyzolu było wyższe w każdym punkcie pomiaru u chorych z udarem mózgu niż w grupie kontrolnej.

Średnie dobowe stężenie IL-6 u pacjentów z udarem korelowało znacząco ze średnim dobowym stężeniem kortyzolu ($R=0.45$, $P=0.03$). Średnie ranne stężenie IL-6 (mierzone o godz. 06.00 i 10.00) korelowało z średnim nocnym stężeniem kortyzolu (mierzonym o godz. 18.00 i 22.00) ($R=0.57$, $P=0.004$) (Ryc.6).

W grupie kontrolnej nie znaleziono znaczącej zależności pomiędzy stężeniem kortyzolu i IL-6 ($P=0.27$).

Ryc.6. Zależność pomiędzy średnim dobowym stężeniem kortyzolu (nmol/l) a średnim dobowym stężeniem IL-6 (pg/ml) ($R=0.45$, $P=0.03$).



5. Dyskusja.

5.1. Ostremu niedokrwieniu mózgu towarzyszy zwiększone uwalnianie IL-6 do krwi obwodowej.

Opublikowane dotychczas badania wykazały wzrost stężenia IL-6 we krwi u pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu [Fassbender 1994; Beamer 1995; Tarkowski 1995; Kim 1996; Ferrarese 1999; Perini 2001]. W celu dokładniejszej oceny zmian stężenia IL-6 w ostrym okresie zawału mózgu, w niniejszym badaniu po raz pierwszy wykonano 4-krotnie pomiar stężenia tej cytokiny w surowicy, zarówno u pacjentów z udarem mózgu, jak i w grupie kontrolnej. Badanie to nie tylko potwierdziło wcześniejsze obserwacje (stężenie IL-6 było wyższe u pacjentów z udarem mózgu niż w grupie kontrolnej we wszystkich 4 pomiarach), ale również po raz pierwszy wykazało zaburzenia zmienności dobowej IL-6 u chorych z udarem mózgu. U osób zdrowych stężenie IL-6 we krwi wykazuje rytmikę dobową: najmniejsze stężenie (nadir) tej cytokiny obserwuje się o godz. 10.00 [Sothorn 1995]. Pomimo, że w niniejszym badaniu nie stosowano analizy kosinorowej używanej w chronobiologii do oceny rytmów, nieparametryczna ANOVA pozwoliła na stwierdzenie zmienności dobowej IL-6 w grupie kontrolnej z najmniejszymi stężeniami o godz. 10.00 oraz brak takowej zmienności u pacjentów z udarem mózgu. Brak zmienności dobowej IL-6 może świadczyć o tym, że nieznany czynnik indukowany niedokrwieniem mózgu w sposób ciągły stymuluje jej wyrzut. Dodatkowe ilości produkowanej we krwi IL-6 mogą interferować z jej fizjologicznym rytmem. Analizując zmienność dobową IL-6 należy pamiętać, że wydzielanie tej cytokiny do krwi zależy od rytmu sen – czuwanie [Vgontzas 1999]. Czynnik ten nie był uwzględniony w niniejszym badaniu.

Nie jest jasne, jak długo utrzymuje się podwyższone stężenie IL-6 we krwi u chorych z udarem. W badaniu prospektywnym Beamer i wsp. stwierdzili stopniowy spadek stężenia IL-6 oraz innych markerów ostrej fazy (CRP, IL-1Ra, fibrynogen) w ciągu roku od momentu zachorowania [Beamer 1998]. Po roku stężenie IL-6 nie różniło się znacząco u chorych, którzy przebyli udar mózgu w stosunku do grupy kontrolnej dobranej pod kątem naczyniowych czynników ryzyka. Również w badaniu Kouwenhoven i wsp. liczba monocytów produkujących IL-6 była podobna u pacjentów, którzy 1-3 miesiące wcześniej przeszli niedokrwienie mózgu oraz u osób

bez udaru [Kouwenhoven 2001]. Także w niniejszym badaniu, gdzie grupę kontrolną stanowiły osoby z naczyniowymi czynnikami ryzyka, stwierdzono spadek stężenia IL-6 w 3 miesiące od momentu wystąpienia objawów udaru do wartości porównywalnych z grupą kontrolną. Inne wyniki uzyskali Tarkowski i wsp. [Tarkowski 1995] oraz Ferrarese i wsp. [Ferrarese 1999]. W badaniach tych stwierdzono wyższe stężenie IL-6 u osób, które 90 dni wcześniej doznały udaru mózgu w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice w otrzymanych wynikach mogą wynikać z różnych metod użytych do oceny stężenia IL-6 (bioassay vs ELISA). Ponadto w badaniach Ferrarese i wsp. oraz Tarkowski i wsp. – w odróżnieniu od niniejszego badania oraz pracy Beamer i wsp. – grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe bez naczyniowych czynników ryzyka. Mogło to spowodować, że różnice stężeń IL-6 pomiędzy grupą z udarem a grupą kontrolną były bardziej wyraźne, niż gdy grupę kontrolną stanowiły osoby bez udaru mózgu, ale obciążone naczyniowymi czynnikami ryzyka. Wykazano bowiem, że stężenie IL-6 we krwi wzrasta wraz z kumulacją tradycyjnych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, otyłość, nikotynizm, alkoholizm) [Mendall 1997; Ridker 2000].

Wzrost stężenia IL-6 we krwi w ostrym okresie udaru nie jest specyficzny tylko i wyłącznie dla niedokrwienia mózgu. Również inne stanom chorobowym prowadzącym do nagłego uszkodzenia mózgu towarzyszy wzrost stężenia tej cytokiny we krwi. Przejściowy wzrost stężenia IL-6 obserwowano, np. u pacjentów z urazami czaszkowo-mózgowym [Kossmann 1995], krwotokiem śródmiażdżowym mózgu [Dziedzic 2002], czy u osób, u których wykonano kraniektomię [Hessen 1996]. Wzrost stężenia IL-6 towarzyszy także niedokrwieniu organów inne niż mózgu. Podwyższone stężenie obserwowano zarówno u pacjentów z stabilną i niestabilną dusznicą bolesną, jak i u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia serca [Tashiro 1995; Biasucci 1996; Ikonomidis 1999; Mazzone 1999]. Ponadto w przebiegu każdego procesu zapalnego, np. w przebiegu posocznicy [Frieling 1995], reumatoidalnego zapalenia stawów [Crofford 1997], czy miażdżycy [Roos 1999] dochodzi do wzrostu stężenia IL-6 we krwi.

Pamiętając o wielu czynnikach, które nie pozwalają na bezpośrednie porównanie wyników badań nad stężeniami IL-6 w różnych stanach patologicznych (różne metody oznaczania stężenia cytokin; różna charakterystyka populacji itd.) można spróbować dokonać ogólnej oceny skali zjawiska. Wzrost stężenia IL-6 we krwi u pacjentów z zawałem mózgu wydaje się być mniejszy niż u chorych z

krwotokiem śródmiażdżowym mózgu. W badaniu, w którym mierzono stężenie IL-6 w surowicy u pacjentów w 2 dobie krwotoku śródmiażdżowego mózgu (używając tej samej metodologii co w niniejszym badaniu), średnie stężenie tej cytokiny o godz. 10.00 wynosiło 59.5 ± 94.7 pg/ml i było znamienne wyższe niż u pacjentów z zawałem mózgu [Dziedzic 2002]. Również w 2 dobie zawału serca obserwowano wyższe niż w zawale mózgu wartości IL-6 we krwi (średnio ok. 50-60 pg/ml) [Pannittieri 1997].

Reasumując: ostremu niedokrwieniu mózgu towarzyszy zwiększone, choć niespecyficzne, uwalnianie IL-6 do krwi.

5.2. IL-6 jako marker uszkodzenia mózgu w przebiegu udaru.

W niniejszym badaniu znaleziono ścisły związek pomiędzy stężeniem IL-6 w surowicy w 2 dobie udaru, a deficytem neurologicznym mierzonym w tej samej dobie w Skandynawskiej Skali Udarowej, stopniem niesprawności ocenianym w 30 dobie po udarze w Skali Rankina oraz wielkością ogniska zawałowego mierzoną w tomografii komputerowej w 5-7 dobie udaru.

Fassbender i wsp. znaleźli dodatnią korelację pomiędzy wielkością ogniska zawałowego mierzonego w 3-5 dobie udaru w tomografii komputerowej, a stężeniem IL-6 w 1, 3 i 5 dobie zachorowania [Fassbender 1994]. Również w badaniu Vila i wsp. stężenie IL-6 mierzone w osoczu w ciągu 24 godzin od momentu wystąpienia objawów udaru wykazywało liniową zależność z objętością ogniska zawałowego mierzoną w 4-7 dobie udaru [Vila 2000]. Inni badacze [Tarkowski 1995; Ferrarese 1999] nie stwierdzili wyraźnej zależności pomiędzy stężeniem IL-6 a wielkością ogniska zawałowego i stopniem deficytu neurologicznego. Różnice w uzyskanych wynikach mogą być związane z różnymi metodami użytymi do oceny stężenia IL-6 (bioassay, stymulacja pełnej krwi vs ELISA z surowicy) oraz pomiaru wielkości ogniska udarowego (pomiar wolumetryczny po 2 miesiącach od momentu zachorowania vs pomiar półilościowy w 5-7 dobie udaru).

W niniejszym badaniu stężenie IL-6 było wyższe u pacjentów z chorobą dużych naczyń i udarem o etiologii sercowo-zatorowej niż u pacjentów z chorobą małych naczyń i osób z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu IL-6 pomiędzy pacjentami z chorobą dużych naczyń a pacjentami z udarem o etiologii sercowo-zatorowej oraz pomiędzy chorymi z chorobą małych naczyń a osobami z grupy kontrolnej. Wykazano także, że pacjenci z udarem w całkowitym lub

częściowym zakresie przedniego kręgu unaczynienia mieli wyższe stężenie IL-6 we krwi niż pacjenci z udarem lakunarnym. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w stężeniu IL-6 pomiędzy grupą chorych z udarem lakunarnym a grupą kontrolną. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że ilość uwalnianej do krwi IL-6 w ostrej fazie udaru zależy bardziej od wielkości ogniska niedokrwionego niż etiologii udaru. Pacjenci z chorobą małych naczyń – *ex definitione* – nie mieli ogniska udarowego widocznego w tomografii komputerowej lub mieli ognisko o średnicy <1.5 cm. Podobne wyniki uzyskał Vila i wsp. Obserwowali oni wyższe stężenie IL-6 w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z chorobą dużych naczyń i udarem sercowo-zatorowym niż w grupie pacjentów z udarem lakunarnym [Vila 2000].

Biorąc pod uwagę rolę IL-6 w patogenezie miażdżycy [Ross 1999] oraz jej własności prozakrzepowe, można teoretycznie podejrzewać, że pacjenci z chorobą dużych naczyń (u podłoża której leżą zmiany miażdżycowe w dużych naczyniach wewnątrz- lub zewnątrzczaszkowych) będą mieli wyższe stężenie IL-6 niż chorzy z udarem o innej etiologii. Okazało się jednak, że stężenie tej cytokiny nie różniło się znacząco u pacjentów z chorobą dużych naczyń w stosunku do chorych z udarem sercowo-zatorowym. Może to być w przypadku niniejszego badania spowodowane niewielką ilością chorych z patologią dużych naczyń (5 osób), ale może też świadczyć o tym, że wzrost stężenia IL-6 w przebiegu udaru mózgu wynikiem z samego niedokrwienia mózgu, a nie zależy od przyczyn prowadzących do tego niedokrwienia.

Związek pomiędzy stopniem uszkodzenia mózgu, a uwalnianiem IL-6 dotyczy nie tylko niedokrwienia mózgu, ale i innych patologii centralnego systemu nerwowego. Obserwowano, np. korelacje pomiędzy stężeniem IL-6 w surowicy, a stanem klinicznym ocenianym w Glasgow Coma Scale i wielkością krwiaka w tomografii komputerowej u pacjentów z krwotokiem śródmiaższowym mózgu [Dziedzic 2002].

Reasumując: stężenie IL-6 w surowicy w ostrej fazie udaru mózgu może być traktowane jako potencjalny wykładnik rozległości uszkodzenia mózgu.

5.3. IL-6 jako regulator ostrej fazy/procesu zapalnego w przebiegu udaru mózgu.

IL-6 jest jednym z najsilniejszych induktorów syntezy białek ostrej fazy [Catell 1989]. Analizując zależność pomiędzy IL-6 a CRP należy pamiętać, że półokresy trwania IL-6 i CRP w surowicy wynoszą odpowiednio 4 i 19 godz., zaś czas konieczny do syntezy CRP w wątrobie w odpowiedzi na działanie IL-6 wynosi ok. 6 godz. W niniejszym badaniu stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem IL-6 i stężeniem CRP mierzonym o godz. 10.00 oraz stężeniem IL-6 i stężeniem fibrynogenu. Stężenie IL-6 mierzone o godz. 22.00 korelowało na granicy znamienności statystycznej ze stężeniem CRP mierzonym o godz. 22.00. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi przez innych autorów [Beamer 1995; Vila 2000b].

W niniejszym badaniu nie udało się wykazać zależności pomiędzy stężeniem IL-6 a stężeniem γ -globulin. Może to wynikać z faktu, że w odróżnieniu od CRP, które jest tzw. głównym białkiem ostrej fazy i którego stężenie może wzrastać nawet ponad 1000-razy, zmiany stężenia γ -globulin w ostrej fazie są mniej wyraźne. Może to powodować, że przy analizie statystycznej niewielkiej populacji nie znajduje się istotnej zależności pomiędzy stężeniem IL-6 a stężeniem γ -globulin. Jedyne badanie [Beamer 1995], w którym wykazano znaczącą statystycznie zależność pomiędzy stężeniem IL-6 a stężeniem γ -globulin w przebiegu udaru mózgu obejmowało większą niż w niniejszej pracy grupę pacjentów (50 osób), zaś stężenie IL-6 i białek ostrej fazy oznaczano nie w 2, lecz w 4 dobie udaru.

W niniejszej pracy nie znaleziono również zależności pomiędzy stężeniem IL-6 a wartością OB. Podobny wynik uzyskali badacze włoscy [Ferrarese 1999]. Brak zależności może do pewnego stopnia wynikać z relatywnie małej populacji niniejszego badania. Jedyne badanie [Vila 2000b], które wykazało związek OB ze stężeniem IL-6 przeprowadzone było na populacji 231 pacjentów, zaś stężenie IL-6 i OB mierzone były przy przyjęciu do szpitala w pierwszej dobie udaru.

Beamer i wsp. znaleźli korelację pomiędzy stężeniem IL-6 a ilością monocytów we krwi w 4 dobie udaru mózgu [Beamer 1995]. W niniejszym badaniu oraz w pracach innych badaczy [Kim 1996; Ferrarese 1999] nie wykazano związku pomiędzy stężeniem IL-6 a ilością leukocytów we krwi w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu. W badaniach tych nie wykonywano jednak oznaczeń poszczególnych frakcji leukocytów (limfocyty, neutrofile, monocyty).

IL-6 należy do grupy endogennych pyrogenów [Tsigos 1997]. Kluczowa rola tej cytokiny w indukcji gorączki została wykazana w eksperymencie przeprowadzonym na myszach znokautowanych pozbawionych genu dla IL-6. U myszy tych nie udało się wywołać gorączki przez podawanie silnych pyrogenów, takich jak LPS, TNF α czy IL-1 [Chai 1996]. Podanie podskórne IL-6 w dawce 150 μ g/d osobom z chorobą nowotworową prowadziło do wzrostu temperatury ciała: maksymalny wzrost temperatury był obserwowany po 7 godz. od momentu iniekcji [Spath-Schwalbe 1994].

Niniejsze badanie poraz pierwszy wykazało istotną zależność pomiędzy IL-6 a maksymalną temperaturą ciała w ostrej fazie udaru mózgu u pacjentów bez infekcji. Dane z piśmiennictwa szacują, że ok. 20-50% pacjentów ma gorączkę lub stan podgorączkowy w ostrem okresie udaru mózgu [Azzimondi 1995; Castillo 1998]. Rozpatrując przyczyny gorączki w udarze zwracano uwagę na związek z towarzyszącymi infekcjami oraz mechanicznym uszkodzeniem ośrodków termoregulacji przez pierwotne lub wtórne uszkodzenie pnia mózgu (gorączka centralna, „neurogenna”). Wynik niniejszego badania, z którego zostali wyłączeni pacjenci z infekcją lub uszkodzeniem pnia mózgu, sugeruje, że podwyższona temperatura ciała w ostrej fazie udaru mózgu może być objawem systemowej reakcji zapalnej, której kluczowym mediatorem jest krążąca IL-6. Zależność pomiędzy maksymalną temperaturą ciała a maksymalnym stężeniem IL-6 we krwi obserwowano również u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia serca [Pannitteri 1997].

W niniejszym badaniu 3 pacjentów było leczonych w 2 dobie udaru paracetamolem: jeden otrzymał acetaminofen w dawce 1000 mg/d, zaś dwaj pozostali w dawce 500 mg/d. Wydaje się jednak, że terapia ta nie wpłynęła znacząco na wynik niniejszego badania. W badaniu Dippela i wsp. podawanie paracetamolu w dawce 3000 mg/d przez 5 pierwszych dni udaru nie spowodowało znaczącego statystycznie spadku temperatury ciała [Dippel 2001].

W niniejszym badaniu znaleziono zależność pomiędzy maksymalną temperaturą ciała a porannymi, ale nie wieczornymi stężeniami IL-6. Efekt ten można wytłumaczyć tym, że potrzebne jest kilkanaście godzin, aby ujawnił się efekt działania IL-6 na ośrodek termoregulacji.

Niniejsze badanie wykazało również po raz pierwszy związek pomiędzy stężeniem IL-6 a dobowym wydalaniem albumin w ostrej fazie udaru mózgu. Wśród

pacjentów z udarem mózgu uczestniczących w niniejszym badaniu mikroalbuminurię stwierdzono u 50% chorych, zaś proteinurię u 10%. Nie jest jasne, czy IL-6 jest bezpośrednio odpowiedzialna za zwiększone wydalenie albumin z moczem w ostrej fazie udaru. W badaniu klinicznym, w którym podawano IL-6 pacjentom z chorobą nowotworową, proteinurię o różnym stopniu nasilenia obserwowano u wszystkich chorych leczonych tą cytokiną [Weber 1993]. Nie da się jednak na obecnym etapie wiedzy wykluczyć, że za korelację IL-6 z dobowym wydaleniem albumin odpowiada jakiś niezidentyfikowany dotychczas czynnik wykazujący związek zarówno z IL-6, jak i dobowym wydaleniem albumin. Wydaje się jednak, że patogeneza mikroalbuminurii w ostrym okresie zawału mózgu jest inna niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym czy cukrzycą. W pierwszym przypadku znaczącą rolę odgrywa prawdopodobnie systemowa reakcja zapalna, w drugim zaś przypadku mikroalbuminuria jest wykładnikiem uszkodzenia śródbłonna [Parving 1996].

Reasumując: podwyższone stężenie IL-6 w ostrej fazie udaru mózgu może w sposób bezpośredni lub pośredni być odpowiedzialne za wzrost temperatury ciała, zwiększoną syntezę białek ostrej fazy oraz zwiększone wydalenie albumin z moczem.

5.4. IL-6 a kortyzol: wzajemne interakcje w ostrej fazie udaru mózgu.

Niniejsze badanie wykazało w każdym punkcie pomiaru wyższe stężenie kortyzolu w grupie z udarem w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie to potwierdziło wcześniejsze obserwacje badaczy szwedzkich, którzy na niewielkiej grupie pacjentów wykazali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IL-6 we krwi a stężeniem kortyzolu w ostrej fazie udaru mózgu [Johansson 1997; Johansson 2000]. W niniejszym badaniu analizowano po raz pierwszy, czy istnieje związek pomiędzy stężeniem IL-6, a stężeniem kortyzolu w grupie kontrolnej. W przeciwieństwie do pacjentów z udarem mózgu, w grupie kontrolnej nie stwierdzono znamiennej zależności pomiędzy stężeniem IL-6, a kortyzolem. Wynik ten może sugerować, że w warunkach fizjologicznych stężenie IL-6 we krwi jest zbyt małe, aby wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Nie można jednoznacznie wykluczyć, że oprócz IL-6 inne cytokiny mogą być odpowiedzialne za aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u pacjentów z udarem mózgu. Teoretycznie stężenie IL-1 i $\text{TNF}\alpha$ mogłyby wzrastać we krwi na

początku udaru i bezpośrednio oraz pośrednio poprzez uwalnianie IL-6 stymulować wyrzut kortyzolu. W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono jednak podwyższonych stężeń IL-1 i TNF α we krwi u pacjentów z udarem mózgu [Fassbender 1994; Tarkowski 1995; Elneihoum 1996].

Reasumując: niedokrwienie mózgu indukuje uwalnianie IL-6 do krwi, zaś IL-6 stymuluje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, prowadząc u niektórych pacjentów do hyperkortyzolemii.

5.5. IL-6 a systemowa reakcja zapalna w ostrej fazie udaru mózgu.

Lokalna infekcja lub uraz indukują miejscową reakcję zapalną. Kluczową rolę w tej reakcji odgrywają monocyty i makrofagi, które poprzez uwalnianie do krwiobiegu molekuł prozapalnych (TNF α , IL-1) mogą aktywować tzw. systemową odpowiedź zapalną (systemic inflammatory response – SIRS). W celu ograniczenia ew. działań niepożądanych systemowej odpowiedzi zapalnej dochodzi do aktywacji mechanizmów regulacyjnych pod postacią uwalniania do krwiobiegu cytokin antyzapalnych (np. IL-10) oraz antagonistów receptorów dla cytokin (np. IL-1Ra) – mówimy o tzw. kompensacyjnej odpowiedzi antyzapalnej (compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS). Oprócz uwalniania do krwi cytokin antyzapalnych w ramach kompensacyjnej odpowiedzi antyzapalnej dochodzi do aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz pobudzenia układu współczulnego. Produkowany w zwiększonej ilości kortyzol hamuje syntezę cytokin prozapalnych, zaś aktywacja układu współczulnego stymuluje syntezę antyzapalnej IL-10 [Woiciechowsky 1999]. Nadmierna kompensacyjna odpowiedź antyzapalna prowadzi do immunodepresji i związanej z nią zwiększonej podatności na infekcje [Woiciechowsky 1999].

Niedokrwieniu mózgu towarzyszy zarówno systemowa odpowiedź zapalna (zwiększone uwalnianie IL-6 do krwi; zmniejszona synteza IL-10; zwiększona synteza białek ostrej fazy; wzrost temperatury ciała), jak i kompensacyjna odpowiedź antyzapalna (zwiększona synteza IL-1Ra, wyrzut kortyzolu i katecholamin). Mamy więc do czynienia z tzw. mieszaną odpowiedzią antagonistyczną (mixed antagonistic response syndrome – MARS).

Wyniki niniejszego badania wskazują, że IL-6, cytokina o własnościach pro- i antyzapalnych, odgrywa ważną rolę w rozwoju mieszanej odpowiedzi

antagonistycznej. Z jednej strony wzrost stężenie IL-6 we krwi prowadzi do wzrostu temperatury ciała, zwiększonej syntezy białek ostrej fazy oraz zwiększonego wydalania albumin z moczem, z drugiej zaś strony aktywuje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Podobne zjawisko towarzyszy ostremu zawałowi mięśnia serca. Stwierdza się wtedy wzrost stężenia IL-6 i białek ostrej fazy we krwi [Biasucci 1996; Pannittieri 1997], przejściową mikroalbuminurię [Gosling 1991; Berton 2001], wzrost temperatury ciała [Pannittieri 1997] oraz nadmierny wyrzut kortyzolu [Donald 1994].

Reasumując: uwalniana podczas niedokrwienia mózgu IL-6 bierze udział w rozwoju systemowej reakcji zapalnej oraz kompensacyjnej reakcji antyzapalnej.

5.6. Ograniczenia metodologiczne badania.

Interpretując uzyskane w niniejszym badaniu wyniki należy wziąć pod uwagę następujące ograniczenia metodologiczne:

- Stres psychiczny może indukować zwiększone uwalnianie IL-6 do krwi [Zhou 1993]. Nie da się jednoznacznie oddzielić specyficznego wpływu niedokrwienia mózgu na stężenie IL-6 od niespecyficzných zmian związanych z szeroko pojętą reakcją stresową.
- Genotyp może wpływać na stężenie IL-6 we krwi. Nositel allele G w pozycji –174 regionu promotorowego genu dla IL-6 mają wyższe stężenie IL-6 w osoczu niż nosiciele allele C [Fishman 1998]. Revilla i wsp. znaleźli większą częstość allele C u pacjentów z udarem lakunarnym mózgu w porównaniu z grupą kontrolną [Revilla 2002]. W niniejszym badaniu nie oznaczano polimorfizmu dla IL-6 – nie wiadomo więc, czy grupa badana i grupa kontrolna różniły się częstością występowania allele C i allele G w pozycji –174.
- Przebiec infekcji jest czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu. W jednym z badań analiza logistyczna wykazała, że obecność infekcji zwiększa ok. 4.6-razy ryzyko wystąpienia udaru mózgu [Grau 1995]. Inne badanie wykazało, że wśród pacjentów z udarem mózgu, u których w trakcie hospitalizacji stwierdzono infekcję, aż 50% nabyło ją prawdopodobnie przed przyjęciem do szpitala [Grau 1999]. Chociaż w niniejszej pracy dołożono starań, aby wykluczyć pacjentów z infekcją (wywiad dotyczący objawów infekcji w okresie



przedszpitalnym; dwukrotne w ciągu doby osłuchiwanie płuc; RTG klatki piersiowej; badanie ogólne i bakteriologiczne moczu; w wybranych przypadkach posiewy z krwi; pomiar CRP i leukocytozy; częsta wymiana wenflonów) należy pamiętać, że różnicowanie objawów infekcji z objawami systemowej reakcji zapalnej jest trudne (np. wspólnym objawem jest gorączka). Również znaczenie diagnostyczne markerów stanu zapalnego (leukocytoza, CRP) jest ograniczone: umiarkowanie podwyższone stężenie CRP stwierdza się w ostrej fazie udaru mózgu, zarówno u pacjentów z towarzyszącą infekcją, jak i u pacjentów bez infekcji [Grau 1995a]. W niniejszym badaniu nie wykonywano również badań serologicznych, które mogłyby przynieść dodatkowe informacje o infekcjach subklinicznych.

- Analizując wzrost stężenia IL-6 w ostrej fazie udaru mózgu należy pamiętać, że nie mierzono stężenia tej cytokiny przed zachorowaniem. Teoretycznie więc pacjenci z udarem mózgu mogliby mieć wyjściowo wyższe stężenie IL-6 we krwi niż osoby bez udaru (IL-6 jako marker ryzyka udaru mózgu). Spadek stężenia IL-6 po 3 miesiącach od momentu wystąpienia udaru mózgu wskazuje na przejściowy wzrost stężenia tej cytokiny w ostrej fazie udaru. Biorąc jednak pod uwagę dane wskazujące, że synteza cytokin na obwodzie (np. interleukiny-2) może ulegać zmianom wtórnym do uszkodzenia mózgu jako ośrodka kontrolującego bezpośrednio i pośrednio poprzez układ hormonalny działanie układu immunologicznego, powrót stężenia IL-6 do wartości porównywalnych z grupą kontrolną może być interpretowany jako *spadek* stężenie IL-6 w stosunku do wartości przed zachorowaniem.
- Podawanie pacjentom kwasu acetylosalicylowego mogło wpłynąć na stężenie IL-6. Jednakże w grupie osób z udarem i w grupie kontrolnej odsetek osób zażywających aspirynę (głównie w dawce 75 mg/d) był podobny. W trakcie hospitalizacji pacjenci z udarem mózgu byli leczeni aspiryną w dawce 150 mg/d. Brak jest w piśmiennictwie danych, czy kwas acetylosalicylowy w dawce 150 mg/d jest w stanie znacząco obniżyć stężenie IL-6, a jeżeli tak, to po jakim czasie stosowania. Dawka ta jest o połowę mniejsza niż stosowana przez Ikonomidisa [Ikonomidis 1999], który po 6 tygodniach terapii aspiryną stwierdził u pacjentów po zawale mięśnia serca znaczący spadek stężenia IL-6 we krwi

6. Wnioski.

Na podstawie otrzymanych wyników można sformułować następujące wnioski:

- Stężenie IL-6 w surowicy wzrasta przejściowo w 2 dobie udaru niedokrwinnego mózgu.
- U pacjentów w ostrym okresie udaru mózgu (2 doba) stężenie IL-6 we krwi nie wykazuje, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, zmienności dobowej.
- Stężenie IL-6 w surowicy w 2 dobie udaru mózgu jest większe u pacjentów z chorobą dużych naczyń i pacjentów z udarem o etiologii sercowo-zatorowej niż u pacjentów z chorobą małych naczyń.
- Stężenie IL-6 w surowicy w ostrym okresie udaru mózgu jest większe u pacjentów z udarem w całkowitym lub częściowym zakresie przedniego kręgu unaczynienia niż u pacjentów z udarem lakunarnym.
- Stężenie IL-6 w 2 dobie udaru koreluje z wielkością ogniska zawałowego: im większe ognisko, tym większe stężenie IL-6 w surowicy.
- Stężenie IL-6 w 2 dobie udaru mózgu koreluje ze stopniem deficytu neurologicznego oraz stopniem niesprawności po udarze: im wyższe stężenie IL-6, tym większy deficyt neurologiczny i stopień niesprawności.
- Stwierdza się dodatnią korelację pomiędzy stężeniem IL-6 w ostrej fazie udaru mózgu a stężeniem CRP i fibrynogenu we krwi, ilością wydalanych z moczem albumin oraz maksymalną temperaturą ciała.
- Podwyższonemu stężeniu IL-6 w 2 dobie udaru mózgu towarzyszy nadmierne wydzielanie koryzolu.

Wniosek końcowy: Ostre niedokrwienie mózgu prowadzi do wzrostu stężenia IL-6 we krwi. Zwiększone stężenie tej cytokiny w 2 dobie udaru stymuluje syntezę białek ostrej fazy w wątrobie oraz reguluje temperaturę ciała i wydzielanie kortyzolu do krwi.

7. Piśmiennictwo.

(156 pozycji)

Adams HP et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.

Akira S et al. Interleukin-6 in biology and medicine. Adv Immunol 1993;54:1-78.

Ali C et al. Ischemia-induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. J Cereb Blood Flow Metab 2000;20:956-966.

Astrom M et al. Different linkage of major depression to hypercortisolism early versus late after stroke: results from a 3-year longitudinal study. Stroke 1993;24:52-57.

Azzimondi G et al. Fever in acute stroke worsenes prognosis. A prospective study. Stroke 1995;26:2040-2043.

Beamer NB et al. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. Ann Neurol 1995;37:800-804.

Beamer NB et al. Persistent inflammatory response in stroke surviovors. Neurology 1998;50:1722-1728.

Beamer NB et al. Microalbuminuria in ischemic stroke. Arch Neurol 1999;56:699-702.

Bertolucci M et al. Central opiate modulation of peripheral IL-6 in rats. Neuroreport 1996;7:1181-1184.

Berton G et al. Microalbuminuria during acute myocardial infarction. A strong predictor for 1-year mortality. Eur Heart J 2001;22:1466-1475.

Biasucci LM et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-877.

Block F et al. Expression of IL-6 in the ischemic penumbra. *Neuroreport* 2000;111:963-67.

Boysen G et al. Stroke severity determines body temperature in acute stroke. *Stroke* 2001;32:413-417.

Brott T et al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke* 1989;20:871-875.

Campbell IL et al. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin-6. *PNAS* 1993;90:10061-65.

Castellanos M et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions. *Stroke* 2002;33:982-87.

Castillo J et al. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:2455-2460.

Catell JV et al. Interleukin-6: the major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann NY Acad Sci* 1989;557:87-101.

Chai Z et al. Interleukin (IL)-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1 β : a study on IL-6 deficient mice. *J Exp Med* 1996;183:311-316.

Chamorro A et al. Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. *Stroke* 1995;26:573-576.

Clark W et al. Time course of IL-6 expression in experimental CNS ischemia. *Neurol Res* 1999;21:287-92.

Clark WM et al. Lack of interleukin-6 expression is not protective against focal central nervous system ischemia. *Stroke* 2000;31:1715-1720.

Davalos A et al. Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:64-69.

De Benedetti F et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1991;34:1158-63.

De Luigi A et al. The sympathetic nervous system tonically inhibits peripheral interleukin-1 β and interleukin-6 induction by central lipopolysaccharide. *Neuroscience* 1998;83:1245-1250.

DeRijk R et al. Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2182-2191.

De Simoni MG et al. Intracerebroventricular injection of interleukin-1 induces high circulating levels of interleukin-6. *J Exp Med*. 1990;171:1773-1778.

De Simoni MG et al. Central endotoxin induces different patterns of interleukin (IL)-1 beta and IL-6 messenger ribonucleic acid expression and IL-6 secretion in the brain and in periphery. *Endocrinology* 1995;136:897-902.

Dihne M et al. Focal ischemia induces transient expression of IL-6 in the substantia nigra pars reticulata. *Brain Res* 2001a;889:165-173.

Dihne M et al. Interleukin-6 expression in exo-focal neurons after striatal cerebral ischemia. *Neuroreport* 2001b;12:3143-3148.

Di Napoli M et al. C-reactive protein in ischemic stroke. An independent prognostic factor. *Stroke* 2001;32:917-924.

Di Napoli M et al. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002;33:1763-1771.

Dippel DWJ et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke. A double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke* 2001;32:1607-1612.

Donald RA et al. Plasma corticotropin releasing hormone, vasopressin, ACTH and cortisol responses to acute myocardial infarction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:499-504.

Dziedzic T et al. Intracerebral hemorrhage triggers interleukin-6 and interleukin-10 release in blood. *Stroke* 2002;33:2334-2335.

Elneihoum AM et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke* 1996;27:1734-38.

Fassbender K et al. Proinflammatory cytokines in acute cerebral ischemia: kinetics of secretion in blood and relation to the extent of brain damage and clinical outcome. *J Neurol Sci* 1994;122:135-159.

Fassbender K et al. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke* 1994;25:1105-1108.

Fishman D et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin 6 (IL-6) gene on transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-1376.

Ferrarese C et al. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1004-1009.

Feuerstein GZ et al. The role of cytokines in the neuropathology of stroke and neurotrauma. *Neuroimmunomodulation* 1998;5:143-59.

Folsom AR et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. *Circulation* 1999;100:736-742.

Franceschini R et al. Twenty-four-hour beta-endorphin secretory pattern in stroke patients. *Stroke* 1994;25:2142-2145.

Frieling JT et al. Circulating interleukin-6 receptor in patients with sepsis syndrome. *J Infect Dis* 1995;171:469-472.

Gaillard RC. Interaction between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the immunological system. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62:155-163.

Gosling P et al. Microalbuminuria is an early response following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:508-513.

Guerrero-Romero F et al. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1999;30:1787-1791.

Ginsberg MD et al. Combating hyperthermia in acute stroke. A significant clinical concern. *Stroke* 1998;29:529-534.

Grau AJ et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995;26:373-379.

Grau AJ et al. Clinical and biochemical analysis in infection-associated stroke. *Stroke* 1995a;26:1520-1526.

Grau AJ et al. Fever and infection early after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999;171:115-120.

Grau AJ et al. Monocyte function and plasma levels of interleukin-8 in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2001;15:41-47.

Gussekloo J et al. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1047-1051.

Gustafson Y et al. Acute confusional state early after stroke is associated with hypercortisolism. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:33-38.

Haack M et al. Effects of an intravenous catheter on the local production of cytokines and soluble cytokine receptors in healthy men. *Cytokine* 2000;12:694-98.

Hajat C et al. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome. A meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.

Hama T et al. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neuroscience* 1991;40:445-52.

Harris TB et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein level with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-512.

Hashimoto H et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Stroke* 2001;104:63-67.

Heesen M et al. Increase of interleukin-6 plasma levels after elective craniotomy: influence of interleukin-10 and catecholamins. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:77-80.

Hill JK et al. Temporal modulation of cytokine expression following focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res* 1999; 820:45-54.

Hopkins SJ et al. Cytokines and the nervous system I: Expression and recognition. *Trends Neurosci* 1995;18:83-88.

Iadecola C et al. Cerebral ischemia and inflammation. *Curr Opin Neurol* 2001;14:89-94.

Ikonomidis I et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100:793-798.

Johansson A et al. Hypercortisolism after stroke – partly cytokine-mediated?. *J Neurol Sci* 1997;147:43-47.

Johansson et al. Cortisol axis abnormalities early after stroke – relationship to cytokines and leptin. *J Intern Med* 2000; 247:179-87.

Kammersgaard LP et al. Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2002;33:1759-1762.

Kannel WB et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framington Study. *J Am Med Assoc* 1986;258:1183-1186.

Kim JS et al. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996;27:153-1537.

Kim HM et al. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during acute stage. *Mol Neurosci* 2000;14:191-96.

Kerr R et al. Interleukin-6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001;115:3-12.

Kochanek PM et al. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1992;23:1367-1379.

Kossmann T et al. Intrathecal and serum interleukin-6 nad the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injury. *Shock* 1995;4:311-317.

Kossmann T et al. Interleukin-6 released in human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury may trigger nerve growth factor production in astrocytes. *Brain Res* 1996;713:143-152.

Kostulas N et al. Ischemic stroke is associated with a systemic increase of blood mononuclear cells expressing interleukin-8 mRNA. *Stroke* 1998;29:462-66.

Kostulas N et al. Increased IL-1beta, IL-8, and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study. *Stroke* 1999;30:2174-2179.

Kouwenhoven M et al. Matrix metalloproteinase and cytokine profiles in monocytes over the course of stroke. *J Clin Immunol* 2001;21:365-375.

Krupinski J et al. Increased expression of TGF- β 1 in brain tissue after ischemic stroke in humans. *Stroke* 1996;27:852-857.

Kuller LH et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Interventional Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-547.

Legos JJ et al. Quantitative changes in interleukin proteins following focal stroke in the rat. *Neurosci Lett* 2000;282:189-192.

Li HL et al. IL-17 and INF-gamma mRNA expression is increased in the brain and systemically after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neuroimmunol* 2001;116:5-14.

Lindley RI et al. Interobserver reliability of a clinical classification of acute cerebral infarction. *Stroke* 1993;12:1801-1804.

Loddick S.A. et al. Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:176-179.

Mahoney FI et al. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-65.

Mastorakos G et al. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1690-1694.

Mazzone A et al. Plasma levels of interleukin 2, 6, 10 and phenotypic characterization of circulating T lymphocytes in ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1999;145:369-374.

Mendall MA et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997;78:273-277.

Mestries JC et al. In vivo modulation of coagulation and fibrynolysis by recombinant glycosylated human interleukin-6 in baboons. *Eur Cytokine Netw* 1994;5:275-281.

Miettinen H et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033-2039.

Miralles F et al. Hormonal markers of stress in acute cerebrovascular pathology. *Rev Neurol* 1995;23:979-982.

Ohshima S et al. Interleukin-6 plays a key role in the development of antigen-induced arthritis. *PNAS* 1998;95:8222-8226.

Olsson T et al. Hypercortisolism revealed by the dexamethasone suppression test with acute ischemic stroke. *Stroke* 1989;20:1685-1690.

Olsson T. Urinary free cortisol excretion shortly after ischaemic stroke. *J Intern Med* 1990;228:177-181.

Olsson T et al. Abnormalities at different levels of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis early after stroke. *Stroke* 1992;23:1573-1576.

O'Neill PA et al. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. *Stroke* 1991;22:842-847.

Orzylowska O et al. Prolonged and concomitant induction of astroglial immunoreactivity of interleukin-1 beta and interleukin-6 in the rat hippocampus after transient global ischemia. *Neurosci Lett* 1999;263:72-76.

Pang G et al. GM-CSF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1 and VCAM-1 gene expression and cytokine production in human duodenal fibroblasts stimulated with lipopolysaccharide, IL-1 α and TNF α . *Clin Exp Immunol* 1994;96:437-443.

Pannitteri G et al. Interleukins 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:622-625.

Pantoni L et al. Cytokines and adhesion molecules in cerebral ischemia. Experimental bases and therapeutic perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:503-513.

Perini F et al. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci* 2001;22:289-296.

Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertension* 1996;14(suppl 2):S89-S94.

Pickup JC et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-1292.

Reith J et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.

Revilla M et al. A -174G/C polymorphism of interleukin-6 gene in patients with lacunar infarction. *Neurosci Lett* 2002;324:29-32.

Rezaie-Majd A et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocyte from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1194-1199.

Ridker PM et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-979.

Ridker PM et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-235.

Ridker PM et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342:836-843.

Ridker PM et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-1772.

Romano M et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment. *Immunity* 1997;6:315-25.

Romero LI et al. Interleukin-6 (IL-6) is secreted from the brain after intracerebroventricular injection of IL-1 β in rats. *Am J Physiol* 1996;270:R518-R524.

Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.

Rothwell NJ et al. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci* 1995;18:130-136.

Saito K et al. Early increases in TNF α , IL-6 and IL-1 β levels following transient cerebral ischemia in gerbil brain. *Neurosci Lett* 1996;206:149-152.

Schieffer B et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques. Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101:1372-1378.

Schwab JM et al. Human focal cerebral infarctions induce differential lesional interleukin-16 (IL-16) expression confined to infiltrating granulocytes, CD8⁺ T-lymphocytes and activated microglia/macrophages. *J Neuroimmunol* 2001;114:232-241.

Shearman CP et al. Is low proteinuria an early predictor of severity of acute pancreatitis? *J Clin Pathol* 1989;42:1132-1135.

Shikano M et al. Usefulness of a highly sensitive urinary and serum IL-6 assay in patients with diabetic nephropathy. *Nephron* 2000;85:81-85.

Slowik A et al. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response. *J Neurol Sci* 2002; 196:27-32.

Slowik A et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. *Cerebrovasc Dis* 2002a;14:15-21.

Sothorn RB et al. Circadian characteristics of circulating interleukin-6 in men. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1029-1035.

Spath-Schwalbe E et al. Interleukin-6 stimulates hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1212-1214.

Steel DM et al. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994;15:81-88.

Stoll G et al. Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions. *Prog Neurobiol* 1998;56:149-171.

Stouthard JML et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost* 1996;76:738-742.

Suzuki S et al. Cerebral neurons express interleukin-6 after transient forebrain ischemia in gerbils. *Neurosci Lett* 1999a;262:117-120.

Suzuki S et al. Temporal profile and cellular localization of interleukin-6 protein after focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1256-1262.

Szczudlik A et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in human stroke. *Neurol Sci* 2003 (w druku).

Tanne D et al. A prospective study of plasma fibrinogen levels and risk of stroke among participants in the bezafibrate infarction prevention study. *Am J Med* 2001;111:457-463.

Tarkowski E et al. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995;26:1393-1398.

Tarkowski E et al. Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol* 1997;110:492-499.

Tashiro H et al. Monocyte-related cytokines in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1995; 130:446-452.

Terreni L et al. Role of the brain in interleukin-6 modulation. *Neuroimmunomodulation* 1998;5:214-219.

Tilg H et al. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunology Today* 1997;18:428-432.

Tomimoto H et al. Glial expression of cytokines in the brains of cerebrovascular disease patients. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;92:281-287.

Tsigos C et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 1997;66:54-62.

Turnbull AV et al. Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behav Immun* 1995;9:253-275.

Ueda K et al. Decreased soluble interleukin-6 receptor in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138:908-915.

Wang X et al. Expression of interleukin-6, c-fos and zif268 mRNAs in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:166-71.

Weber J et al. Phase I trial of subcutaneous interleukin-6 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1993;11:499-506.

Wiklund O et al. Effects of simvastatin and atorvastatin on inflammation markers in plasma. *J Intern Med* 2002;251:338-347.

Winbeck K et al. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2459-2964.

Woodroffe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology* 1995;45(Suppl 6):S6-S10.

Woiciechowsky C et al. Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. *J Mol Med* 1999;77:769-780.

van Swieten JC et al. Interobserver agreement for the assesment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607.

Vila N et al. Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome. *J Neurol Sci* 1999;162:185-188.

Vila N et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000a;31:2325-2329.

Vila N et al. Interaction between interleukin-6 and the natural anticoagulant system in acute stroke. *J Interferon Cytokine Res* 2000b;20:325-329.

Vgontzas AN et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2603-2607.

Volpato S et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women. The Women's Health and Aging Study. *Circulation* 2001;103:947-943.

Xiao E et al. Intracerebroventricular injection of interleukin-1 stimulates the release of high levels of interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist into peripheral blood in the primate. *J Neuroimmunol* 1999;97:70-76.

Xing Z et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998;101:311-320.

Yamada M et al. Interleukin-6 protects cultured rat hippocampal neurons against glutamate-induced cell death. *Brain Res* 1994;643:173-180.

Yeh ETH et al. C-reactive protein. Linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation* 2001;104:974-975.

Yeh TS et al. The study of anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Autoimmunity* 1994;18:169-175.

Yoshimoto T et al. Induction of cytokines, chemokines and adhesion molecule mRNA in a rat forebrain reperfusion model. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997;93:154-158.

Zhou D et al. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin-6: relationship to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 1993;133:2523-2530.

8. Streszczenie.

Ostremu niedokrwieniu mózgu towarzyszy zmiana ekspresji cytokin, zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i we krwi obwodowej. Dotychczas opublikowane badania kliniczne wykazały wzrost stężenia interleukiny-6, interleukiny-8 i antagonisty receptora dla interleukiny-1 oraz zmniejszone stężenie interleukiny-10 we krwi w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu.

Interleukina-6 może wykazywać działanie zarówno pro-, jak i antyzapalne. Cytokina ta jest jednym z najsilniejszych induktorów białek ostrej fazy. Może ona również modulować działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz brać udział w regulacji termogenezy.

Celem niniejszego badania było oznaczenie stężenia interleukiny-6 w ostrej fazie udaru niedokrwinnego mózgu oraz określenie związku tej cytokiny z parametrami klinicznymi i radiologicznymi, z biochemicznymi markerami stanu zapalnego i ostrej fazy oraz z kortyzolemią.

Do badania włączono 30 pacjentów z zawałem mózgu nie wykazujących cech infekcji oraz 20 osób grupy kontrolnej dobranych pod kątem wieku, płci oraz naczyniowych czynników ryzyka. Stan neurologiczny chorych oceniano za pomocą Skandynawskiej Skali Udarowej, zaś stopień niesprawności poudarowej za pomocą Zmodyfikowanej Skali Rankina i Indeksu Barthela. Wielkość ogniska zawałowego oceniano półilościowo w tomografii komputerowej w 5-7 dobie udaru. Temperaturę ciała mierzono w dwóch pierwszych dobach hospitalizacji co 4 godziny. Stężenie interleukiny-6 oraz kortyzolu w surowicy mierzono w 2 dobie udaru o godz. 06.00, 10.00, 18.00 i 22.00. Ponadto oznaczono stężenie interleukiny-6 po 3 miesiącach od momentu wystąpienia objawów udaru. Stężenie interleukiny-6 w surowicy mierzono metodą ELISA, zaś stężenie kortyzolu metodą immunochemiluminescencyjną. W 2 dobie udaru oznaczono również OB i leukocytozę, stężenie białka C-reaktywnego, fibrynogenu, albumin i globulin we krwi oraz dobowe wydalenie albumin z moczem.

Stężenie interleukiny-6 w surowicy w 2 dobie udaru było znamienne wyższe u pacjentów z udarem mózgu niż w grupie kontrolnej. Ponadto w odróżnieniu od grupy kontrolnej, w grupie badanej nie stwierdzono zmienności dobowej tej cytokiny. Po 3 miesiącach od momentu wystąpienia objawów udaru stężenie interleukin-6 nie różniło się znacząco pomiędzy grupami.

Stężenie interleukiny-6 w ostrej fazie udaru korelowało znacząco ze stanem klinicznym, stopniem niesprawności oraz wielkością ogniska udarowego: im wyższe stężenie interleukiny-6, tym większy deficyt neurologiczny i stopień niesprawności oraz tym większe ognisko zawałowe w tomografii komputerowej.

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem interleukiny-6 a markerami stanu zapalnego i ostrej fazy takimi jak stężenie białka C-reaktywnego i fibrynogenu oraz ilość wydalanych z moczem albumin. Obserwowano również zależność pomiędzy temperaturą ciała a stężeniem interleukiny-6: im wyższe stężenie IL-6, tym wyższa temperatura ciała.

Podwyższone stężenie interleukiny-6 u pacjentów z udarem mózgu było związane ze wzrostem stężenia kortyzolu we krwi.

Uzyskane wyniki sugerują, że niedokrwieniu mózgu towarzyszy zwiększone uwalnianie interleukiny-6 do krwi. Cytokina ta z jednej strony pobudza komórki wątroby do zwiększonej syntezy białek ostrej fazy oraz podnosi temperaturę ciała działając jako mediator systemowej odpowiedzi zapalnej, z drugiej zaś strony pobudza oś podwzgórze-przysadka-nadnercza do wyrzutu kortyzolu uruchamiając tym samym kompensacyjną odpowiedź antyzapalną.

Załącznik 1. Skandynawska Skala Udarowa (max liczba punktów: 58)

Świadomość:

Bez zaburzeń świadomości: 6 pkt

Senny, można go całkowicie wybudzić: 4 pkt

Reaguje na polecenia słowne, nie w pełni świadomy : 2 pkt

Reaguje tylko na ból: 0 pkt

Śpiączka: 0 pkt

Ruchy gałek ocznych:

Nieobecne zaburzenia ruchów gałek ocznych: 4 pkt

Obecne zaburzenia spojrzenia: 2 pkt

Zwrot gałek ocznych: 0 pkt

Kończyna górna:

Podnosi kończynę z prawidłową siłą: 6 pkt

Podnosi kończynę: siła obniżona: 5 pkt

Podnosi kończynę zginając w łokciu: 4 pkt

Może ruszać, ale nie przeciwko sile ciężkości: 2 pkt

Porażenie: 0 pkt

Dłoń – siła mięśni:

Siła prawidłowa: 6 pkt

Globalne osłabienie siły: 4 pkt

Niewielkie ruchy: palce nie dotykają wewnętrznej powierzchni dłoni: 2 pkt

Porażenie: 0 pkt

Kończyna dolna:

Siła prawidłowa: 6 pkt

Podnosi kończynę: siła obniżona: 5 pkt

Podnosi kończynę zginając w kolanie: 4 pkt

Może ruszać, ale nie przeciwko sile ciężkości: 2 pkt

Porażenie: 0 pkt

Orientacja:

Zorientowany co do miejsca, czasu i osoby: 6 pkt

2 z powyższych: 4 pkt

1 z powyższych: 2 pkt

Dezorientacja: 0 pkt

Mowa:

Nieobecność afazji: 10 pkt

Ograniczone słownictwo: 6 pkt

Używa więcej słów niż „tak” lub „nie”; krótkie zdania: 3 pkt

Używa tylko „tak” lub „nie” lub nie mówi: 0 pkt

Niedowład mięśni twarzy:

Nieobecny: 2 pkt

Obecny: 0 pkt

Chód:

Przechodzi 5 m bez pomocy: 12 pkt

Chodzi z pomocą: 9 pkt

Chodzi z pomocą drugiej osoby: 6 pkt

Siedzi bez podtrzymywania: 3 pkt

Siedzi w łóżku, porusza się przy pomocy wózka: 0 pkt

Załącznik 2. Klasyfikacja udarów mózgu wg Oxfordshire Community Stroke Project.

Udar w całkowitym zakresie przedniego kręgu unaczynienia (TACI):

- Niedowład po stronie przeciwnej do lokalizacji ogniska udarowego
- Niedowidzenie połowicze
- Zaburzenia wyższych czynności nerwowych

Spełnione wszystkie 3 kryteria.

Udar w częściowym zakresie przedniego kręgu unaczynienia (PACI):

- Niedowład po stronie przeciwnej do lokalizacji ogniska udarowego
- Niedowidzenie połowicze
- Zaburzenia wyższych czynności nerwowych

Spełnione 2 z 3 kryteriów lub tylko zaburzenia wyższych czynności nerwowych

Udar lakunarny (LACI):

- „czysty” niedowład
- „czysta” niedoczulica
- ataksja + niedowład

Udar w zakresie tylnego kręgu unaczynienia (POCI):

- jednostronne uszkodzenie nerwu (-ów) czaszkowych + zaburzenia ruchowe i/lub czuciowe po stronie przeciwnej
- obustronne zaburzenia ruchowe i/lub czuciowe
- zaburzenia skojarzonych ruchów gałek ocznych
- izolowane niedowidzenie połowicze lub ślepotą korowa
- zaburzenia mózdkowe bez objawów zajęcia dróg długich po tej samej stronie

Załącznik 3. Zmodyfikowana Skala Rankina.

Brak objawu udaru mózgu: 0 pkt

Nieznaczne inwalidztwo pomimo obecności objawów neurologicznych: zdolność do samoobsługi i wykonywania codziennych czynności: 1 pkt

Inwalidztwo niewielkiego stopnia: brak zdolności do wykonywania czynności, które pacjent wykonywał przed zachorowaniem, jedynie zdolność do samoobsługi: 2 pkt

Inwalidztwo średniego stopnia: wymaga częściowo pomocy, ale zdolny do samodzielnego poruszania: 3 pkt

Inwalidztwo średnio-ciężkie: chory porusza się tylko przy pomocy, brak zdolności do samoobsługi: 4 pkt

Ciężkie inwalidztwo: chory leżący, zaburzenia zwieraczy, wymaga stałej pielęgnacji osób drugih: 5 pkt

Załącznik 4. Indeks Barthela (max liczba punktów: 100).

Oddawanie stolca: nietrzymanie – 0 pkt

okresowe zaburzenia – 5 pkt

brak zaburzeń – 10 pkt

Oddawanie moczu: nietrzymanie – 0 pkt

okresowe zaburzenia – 5 pkt

brak zaburzeń – 10 pkt

Pielęgnacja: wymaga pomocy – 0 pkt

samodzielne mycie zębów, twarzy, czesanie, golenie – 5 pkt

Korzystanie z ubikacji: brak samodzielności – 0 pkt

wymaga częściowej pomocy – 5 pkt

samodzielny – 10 pkt

Jedzenie: wymaga karmienia – 0 pkt

wymaga pomocy (pokrojenia chleba, smarowanie masłem) – 5 pkt

samodzielny – 10 pkt

Przenoszenie się z łóżka na fotel: brak samodzielności – 0 pkt

wymaga znacznej pomocy, może siadać – 5 pkt

wymaga niewielkiej pomocy – 10 pkt

samodzielny – 15 pkt

Chód: nie chodzi – 0 pkt

porusza się przy pomocy wózka – 5 pkt

chodzi przy pomocy 1 osoby – 10 pkt

chodzi samodzielnie – 15 pkt

Ubieranie się: brak samodzielności – 0 pkt

wymaga częściowej pomocy – 5 pkt

samodzielny – 10 pkt

Chodzenie po schodach: brak samodzielności – 0 pkt

wymaga częściowej pomocy – 5 pkt

samodzielny – 10 pkt

Kąpiel: niesamodzielny – 0 pkt

samodzielny – 5 pkt

Załącznik 5. Etiologiczna klasyfikacja udarów mózgu.

Choroba dużych naczyń:

- Badanie duplex lub angiografia: zwężenie tętnicy wewnątrz- lub zewnątrzczaszkowej w zakresie unaczynienia, której doszło do udaru: powyżej 50%
- CT/NMR: ognisko o średnicy >1.5 cm
- Wykluczona zatorowość pochodzenia sercowego
- Chromanie przestankowe, TIA w tym samym kręgu unaczynienia, szmer lub osłabienie tętna nad tętnicą szyjną wzmacniają rozpoznanie

Udar o etiologii sercowo-zatorowej:

- Obecność co najmniej jednego źródła zatorowości w sercu
- Wykluczona choroba dużych naczyń

Choroba małych naczyń:

- Kliniczne i radiologiczne objawy udaru lakunarnego
- CT/NMR: brak ogniska lub ognisko o średnicy nie przekraczającej 1.5 cm
- Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca w wywiadzie wzmacniają rozpoznanie
- Wykluczono inne przyczyny udaru

Udar o innej etiologii:

- Rzadkie przyczyny udarów (zapalenie naczyń, koagulopatie itd.)
- Wykluczona choroba dużych naczyń i udar o etiologii zatorowej

Udar o nieustalonej etiologii:

- Dwie lub więcej przyczyny udaru
- Brak przyczyn udaru w wykonanych badaniach
- Niepełny komplet badań

Wysokie ryzyko zatorowości:

- Sztuczna zastawka serca
- Stenoza mitralna z migotaniem przedsionków
- Migotanie przedsionków
- Zakrzep w lewym przedsionku
- Zespół chorego węzła
- Zawał serca w okresie 4 tygodni poprzedzających udar
- Zakrzep w lewej komorze
- Kardiomiopatia rozstrzeniowa
- Akineza lewej komory serca
- Śluzak przedsionka
- Infekcyjne zapalenia wsierdza

Średnie ryzyko zatorowości:

- Wypadanie płatków zastawki mitralnej
- Zwężenie pierścienia zastawki mitralnej
- Stenoza mitralna bez migotania przedsionków
- Tętniak przegrody międzyprzedsionkowej
- Przetrwwały otwór owalny
- Trzepotania przedsionków
- Nieinfekcyjne zapalenie wsierdza
- Zawał mięśnia serca (>4 tygodni, <6 miesięcy)
- Hypokineza segmentu lewej komory
- Zastawki serca wykonane z biomateriałów
- Samoistne migotanie przedsionków
- Turbulencje w lewym przedsionku

