

Czynniki zapalne i immunologiczne w patogenezie niedokrwiennego udaru mózgu

Inflammatory and immunological factors in the pathogenesis of ischaemic stroke

Marta Masztalewicz, Hanna Drechsler, Przemysław Nowacki

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Streszczenie

Celem pracy było przedstawienie obecnej wiedzy na temat roli czynników zapalnych i immunologicznych w patogenezie niedokrwiennego udaru mózgu.

Udział powyższych czynników w patogenezie udaru rozpatruje się w dwóch aspektach. Pierwszym jest ich rola w występowaniu nagłej niedomogi krążenia mózgowego (czynniki zapalne i immunologiczne jako czynnik ryzyka udaru), drugim — udział w tworzeniu się ogniska udarowego.

Zwrócenie uwagi na udział opisywanych czynników w występowaniu udaru niedokrwiennego mózgu daje pole do poszukiwania nowych metod oceny ryzyka udaru oraz opracowania nowych metod zapobiegających jego wystąpieniu. Natomiast zwrócenie uwagi na zapalny aspekt rozwoju ogniska udarowego i ewentualne możliwości modulowania przebiegu reakcji zapalnej, toczącej się w obszarze ostrego ogniskowego niedokrwienia w mózgu, powinno mieć swoje odzwierciedlenie w poszukiwaniu nowych, skuteczniejszych metod leczenia chorych w ostrej fazie udaru.

Udar Mózgu 2008; 10 (1): 1–7

Słowa kluczowe: czynniki zapalne, czynniki immunologiczne, miażdżyca, destabilizacja blaszki miażdżycowej, udar niedokrwienny mózgu

Abstract

The aim of the publication was to present the current knowledge regarding the role of inflammatory and immunological factors in the pathogenesis of ischaemic stroke.

Two aspects of these factors' involvement in stroke pathogenesis are presented. The one is their role in stroke onset (inflammatory and immunological factors as a risk factor for acute ischaemic stroke), and the second — in the development of acute ischaemic stroke lesion.

Taking into account the role of described factors in the ischaemic stroke onset gives a chance for searching new methods for evaluating the risk of stroke and for preventing its onset. Inflammatory aspect of ischaemic stroke lesion development should be reflected in searching new, more effective treatment methods of patients in acute phase of stroke.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2008; 10 (1): 1–7

Key words: inflammatory factors, immunological factors, atherosclerosis, plaque instability, ischaemic stroke

Wprowadzenie

Prowadzone obecnie badania nad patogenezą udaru niedokrwiennego mózgu są ukierunkowane na lepsze poznanie, z jednej strony, mechanizmów prowadzących do jego wystąpienia, a z drugiej — zjawisk zachodzących w obszarze ostrego niedokrwienia tkanek mózgu. W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się roli czynników zapalnych i immunologicznych.

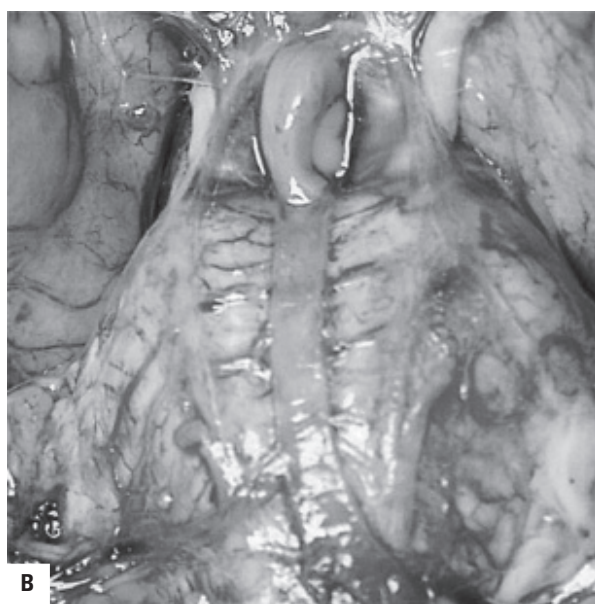
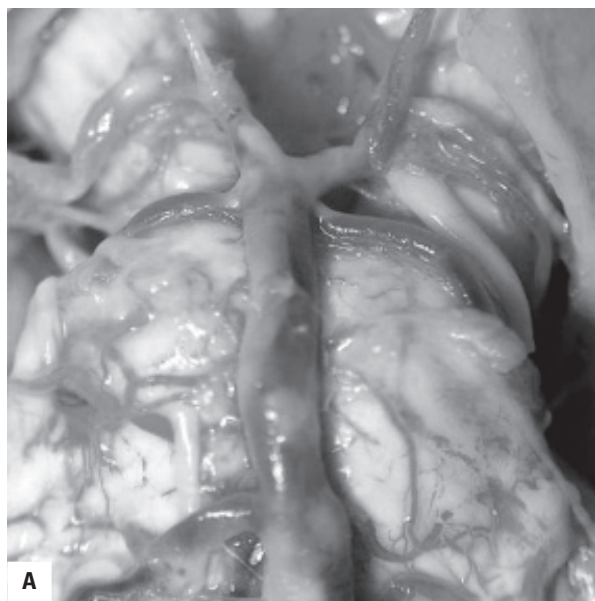
Czynniki zapalne i immunologiczne a występowanie udaru niedokrwiennego mózgu

Udział czynników zapalnych i immunologicznych w występowaniu udaru niedokrwiennego mózgu rozpatruje się głównie w zakresie ich wpływu na rozwój miażdżycy i destabilizację blaszek miażdżycowych w obrębie tętnic zaopatrujących mózgowie [1, 2] (ryc. 1A, B).

Miażdżyca jest przyczyną około 50% udarów niedokrwiennych mózgu, w tym przemijających zaburzeń krążenia mózgowego. Występowanie udaru niedokrwiennego mózgu wiąże się przede wszystkim ze zmianami miażdżycowymi obecnymi w tętnicach zewnątrzczaszkowych, rzadziej w dużych tętnicach wewnątrzczaszkowych [3]. Przyjmuje się, że przyczyną nagłej niedomogi krążenia

Adres do korespondencji:

Dr med. Marta Masztalewicz
Katedra i Klinika Neurologii PAM
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–251 Szczecin
Tel.: 0 91 425 32 51, faks: 0 91 425 32 60
Praca wpłynęła do Redakcji: 12 grudnia 2007 r.
Zaakceptowano do druku: 18 lipca 2008 r.



Rycina 1. Liczne blaszki miażdżycowe w ścianie tętnicy podstawnej mózgu i jej rozwidleniu na tętnice tylne (A). Prawidłowa ściana podobnego naczynia o gładkiej, przejrzystej powierzchni (B)

Figure 1. Multiple atherosclerotic plaques in basilar artery and its bifurcation into posterior cerebral arteries (A). The wall of normal basilar artery without plaques (B)

mózgowego jest głównie zator pochodzący ze świeżo uformowanego zakrzepu przyściennego, tworzącego się w miejscu pęknięcia blaszki miażdżycowej (mechanizm zakrzepowo-zatorowy) [4].

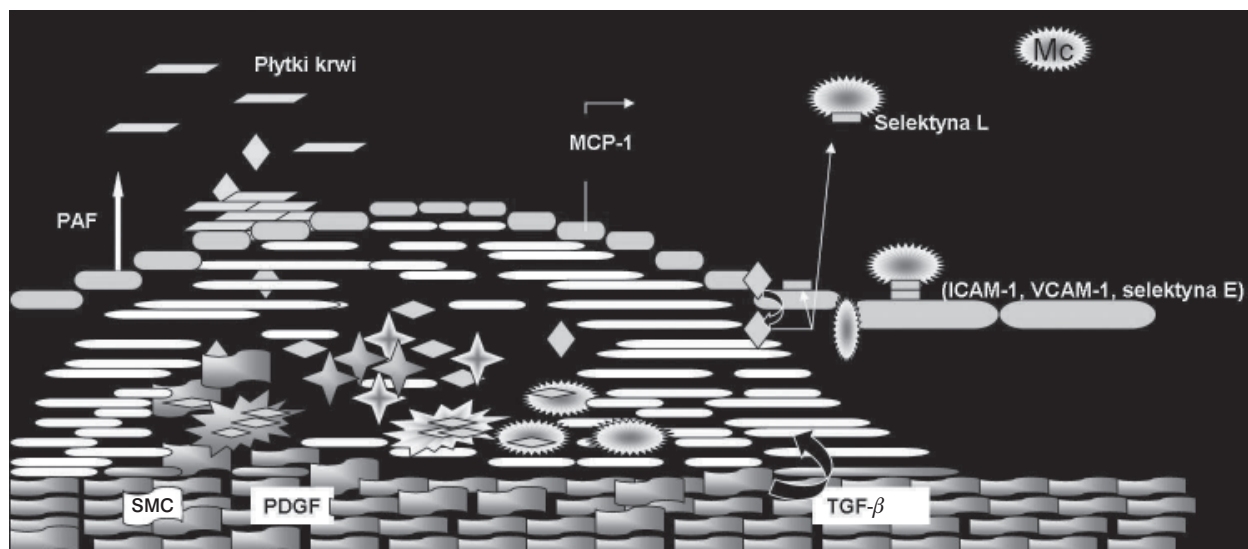
Rolę zapalenia w patogenezie miażdżycy rozpatruje się od wielu lat. Ścisłe łączenie czynników zapalnych z występowaniem ciężkich powi-

kłań miażdżycy, takich jak zawał serca czy udar niedokrwienny mózgu, to zagadnienie stosunkowo nowe.

O miażdżycy mówi się obecnie jako o procesie chorobowym, którego istotą jest nadmierna zapalno-fibroproliferacyjna odpowiedź na uszkodzenie ściany tętniczej. Jego indukcja i progresja są wynikiem złożonych interakcji między komórkami ściany naczyniowej (komórkami śródbłonna, miocytami błony środkowej), komórkami krwi (leukocytami, płytkami krwi) i lipoproteinami osoczo- wymi [5].

W rozwoju zmian miażdżycowych kluczowe znaczenie ma kumulacja lipidów (cholesterolu frakcji LDL [*low-density lipoprotein*]) w obrębie błony wewnętrznej ściany naczynia. Zgromadzone cząstki LDL ulegają modyfikacji (głównie utlenianiu) i agregacji. Powstają oksydowane formy cholesterolu frakcji LDL (ox-LDL). Zmodyfikowane lipoproteiny pobudzają komórki śródbłonna, makrofagi i komórki mięśni gładkich (SMC, *smooth muscle cell*) w ścianie naczynia do uczynnienia prozapalnych cząsteczek adhezyjnych, głównie międzykomórkowych i naczyniowych (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*; VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*). Oksydowane formy cholesterolu frakcji LDL i uwalniane z komórek śródbłonna białko chemoatrakcyjne monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*) pełnią funkcję czynników chemotaktycznych, przyciągających w miejsce uszkodzenia leukocyty krwi obwodowej (monocyty, limfocyty T). Dzięki zwiększonej ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni uszkodzonych komórek śródbłonna i aktywowanych leukocytów te ostatnie silnie przylegają do powierzchni śródbłonna i aktywnie przenikają do przestrzeni podśródbłonnej, gdzie ulegają proliferacji [5, 6]. W badaniach wykazano, że stężenie rozpuszczalnych form cząstek adhezyjnych koreluje ze stopniem rozwoju blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, a zwiększone stężenie rozpuszczalnej formy cząsteczki ICAM-1 można traktować jako czynnik ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu [7].

Proliferujące monocyty różnicują się w makrofagi, gromadzące w sposób niekontrolowany zmodyfikowane lipoproteiny (głównie ox-LDL), tworząc komórki piankowate. Gromadzące się w błonie wewnętrznej limfocyty T razem z komórkami piankowatymi tworzą nacieczenia tłuszczowe. U ludzi takie pasma tłuszczowe lub plamki żółte (*fatty streaks*) mogą występować w aorcie w pierwszej dekadzie życia, w naczyniach wieńcowych — w drugiej dekadzie, a w naczyniach mózgowych — w trzeciej lub w czwartej dekadzie [8].



Rycina 2. Schemat blaszki stabilnej z przewagą elementów włóknistych nad lipidowymi i komórkowymi; PAF — czynnik aktywujący płytki; MCP-1 — białko chemoatrakcyjne monocytów 1; Mc — monocyty; ICAM-1 — cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1; VCAM-1 — cząsteczka adhezji komórek śródbłonna 1; SMC — komórki mięśni gładkich; PDGF — płytkowy czynnik wzrostu; TGF- β — transformujący czynnik wzrostu β

Figure 2. Stable atherosclerotic plaque — dominance of connecting tissue components; PAF — platelet-activating-factor; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1; Mc — monocytes; ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1; SMC — smooth muscle cell; PDGF — platelet-derived growth factor; TGF- β — transforming growth factor β

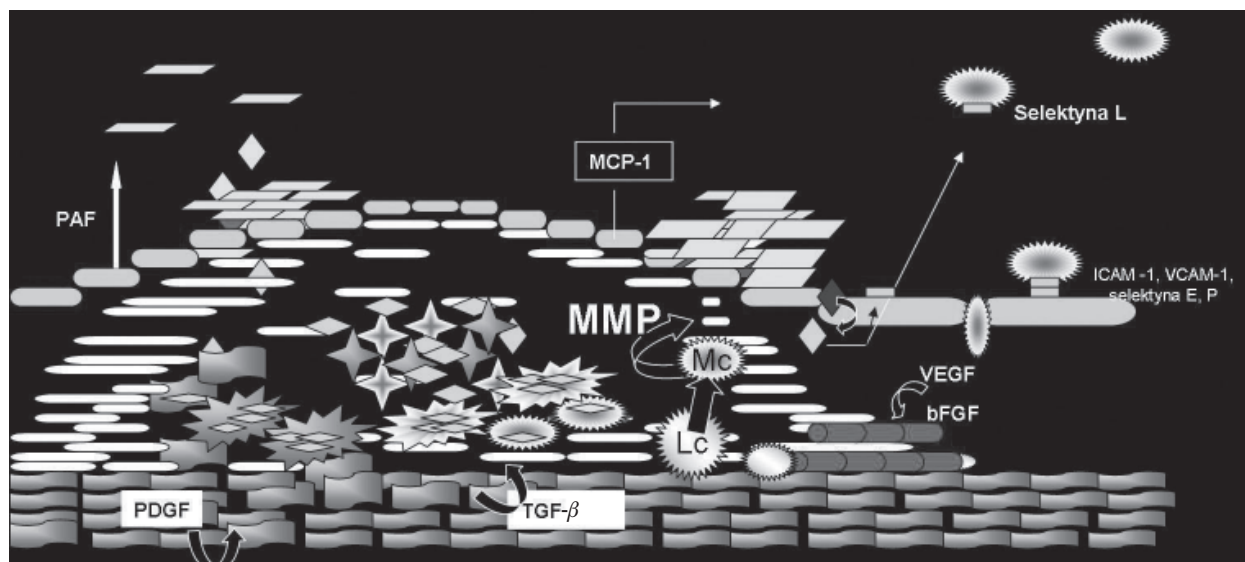
Istotne znaczenie dla dalszego rozwoju zmian miażdżycowych ma aktywacja miocytów błony środkowej, co przejawia się ich proliferacją i migracją w obręb błony wewnętrznej. Uaktywnione miocyty, obok makrofagów, wykazują zdolność do fagocytowania lipidów kumulujących się w błonie wewnętrznej. W wyniku ciągłego gromadzenia cząsteczek lipidowych komórki te, podobnie jak makrofagi, ulegają transformacji w komórki piankowe, które z czasem rozpadają się, uwalniając wolne lipidy. Aktywne miocyty, poza właściwościami żernymi, cechuje zdolność do syntezy pozakomórkowych elementów tkanki łącznej (elastyny, kolagenu, proteoglikanów), odkładających się w obrębie blaszki, co jest przejawem procesu naprawczego [5, 6].

Mediatorami powyższych zjawisk są różnego rodzaju cytokiny, takie jak: czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny, interferon γ (IFN- γ), czynniki wzrostu, a wśród nich: insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , *transforming growth factor β*), czynnik proliferacji śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Ich źródłem są komórki biorące udział w procesie aterogenezy — leukocyty krwi obwodowej, płytki

krewi, miocyty błony środkowej, a także komórki śródbłonna [6].

Zachowanie względnej równowagi między mechanizmami zapalnymi i naprawczymi warunkuje rozwój blaszek z przewagą elementów włóknistych nad lipidowymi i komórkowymi (blaszki białe, lipidowo-włókniste, włókniste) [6]. Struktura takich blaszek jest stabilna (ryc. 2). Ich przyrost odbywa się do światła tętnicy, prowadząc stopniowo do jego zwężenia. W przypadku takiego rozwoju zmian do hemodynamicznie istotnych zwężeń dochodzi stosunkowo wolno. Wystąpienie nagłej niedomogi krążenia, w tym krążenia mózgowego, jest u większości chorych następstwem zjawisk wynikających z destabilizacji blaszek miażdżycowych.

Rozpatrując kryteria morfologiczne, za niestabilną uznaje się blaszkę podatną na pęknięcie, zawierającą dużo lipidów, z cienką pokrywą łącznotkankową. Blaszka taka jest nacieczona przez komórki zapalne — makrofagi, a czasami limfocyty T. Pęknięte blaszki niestabilne często pokryte są zakrzepem prawie zamykającym światło naczynia, podlegającym wczesnej organizacji. Niestabilna jest również blaszka podatna na owrzodzenie, często skierowane do światła naczynia (bogata w komórki mięśni gładkich, zawierająca elementy macierzy pozakomórkowej). Innym przeja-



Rycina 3. Schemat blaszki niestabilnej o bogatszym unaczynieniu, zapewniającym komórkom zapalnym lepsze warunki do penetracji; PAF — czynnik aktywujący płytki; MCP-1 — białko chemoatrakcyjne monocytów 1; ICAM-1 — cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1; VCAM-1 — cząsteczka adhezji komórek śródbłonna; MMP — metaloproteinaza; Mc — makrofagi; Lc — limfocyty pomocnicze; VEGF — czynnik proliferacji śródbłonna; FGF- β — czynnik wzrostu fibroblastów β ; PDGF — płytkowy czynnik wzrostu; TGF- β — transformujący czynnik wzrostu β

Figure 3. Unstable plaque rich in microvessels and inflammatory cells; PAF — platelet-activating-factor; MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1; ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1; MMP — metalloproteinase; Mc — macrophages; Lc — T helper cells; VEGF — vascular endothelial growth factor; FGF- β — fibroblast growth factor β ; PDGF — platelet-derived growth factor; TGF- β — transforming growth factor β

wem niestabilności jest krwotok do wnętrza blaszki lub obecność „guzka zwapniałego” wnikażącego do światła naczynia. Niekiedy niestabilna blaszka jest wypełniona licznymi złogami wapnia i starymi zmianami zakrzepowymi, co prowadzi do krytycznego (90%) zwężenia światła tętnicy [9].

Powstawanie niestabilnych zmian miażdżycowych jest ściśle związane z nasileniem wspomnianych wcześniej mechanizmów zapalnych i jednocześnie osłabieniem mechanizmów naprawczych. Przejawia się to zwiększonym naciekiem komórek zapalnych w obrębie blaszki oraz postępującą degradacją jej elementów łącznotkankowych, w wyniku czego płaszcz włóknisty blaszki staje się coraz cieńszy. Niestabilne blaszki, w odróżnieniu od blaszek o stabilnej strukturze, cechują się bogatszym unaczynieniem, co zapewnia komórkom zapalnym lepsze warunki do penetrowania blaszek [5] (ryc. 3).

Kluczową rolę w procesie destabilizacji blaszek miażdżycowych przypisuje się makrofagom i wydzielanym przez nie metaloproteinazom — proteolitycznym enzymom odpowiedzialnym za degradację elementów włóknistych blaszki [5]. U osób z objawami niestabilności blaszek w tętnicach szyjnych wykazano istotnie większą aktywność

metaloproteinazy 9 (MMP-9, *metalloproteinase 9*) w osoczu. Oznaczanie osoczowej aktywności tego enzymu mogłoby posłużyć za marker niestabilności blaszek miażdżycowych. Jego podwyższoną aktywność we krwi można uznać za czynnik ryzyka wystąpienia ostrych epizodów naczyniowych, w tym niedokrwiennych udarów mózgu [10].

Silnym stymulatorem makrofagów jest wspomniany IFN- γ , który zwiększa syntezę TNF- α i IL-1 β w makrofagach, a te nasilają między innymi produkcję MMP [11]. Interferon γ , oprócz nasilenia zjawisk zachodzących z udziałem makrofagów, hamuje proliferację miocytów i syntezę kolagenu. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że hamowanie aktywności IFN- γ przeciwdziała progresji blaszek miażdżycowych, a także warunkuje stabilizację blaszek [12].

Hamująco na miocyty błony środkowej działa także TNF- α , który osłabia aktywność tych komórek poprzez hamujący wpływ na IGF-1 — jeden z wymienionych wcześniej czynników wzrostu, stymulujący miocyty do proliferacji i migracji w obręb błony wewnętrznej [13]. Badania sugerują, że przeciwdziałanie aktywności TNF- α mogłoby być jedną z metod zapobiegających postępowi procesu miażdżycowego [14].

Aktywowane limfocyty T naciekające blaszki miażdżycowe to w większości limfocyty pomocnicze (Lc CD4⁺). Jako źródło IFN- γ komórki te mogą sprzyjać destabilizacji zmian miażdżycowych [15].

W blaszkach miażdżycowych tętnic wieńcowych u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową wykryto obecność szczególnej populacji Lc CD4⁺CD28⁻. Komórki te stwierdzono jedynie w obrębie blaszek niestabilnych. Wyniki badań sugerują, że wspomniane komórki sprzyjają destabilizacji blaszek miażdżycowych w tej grupie chorych, a ich zwiększony odsetek we krwi obwodowej można traktować jako czynnik ryzyka wystąpienia ostrego epizodu wieńcowego [16, 17]. Zwiększony odsetek opisywanych limfocytów stwierdzono także we krwi chorych z udarem niedokrwiennym mózgu na tle miażdżycowym. Przypuszcza się, że komórki te mogą również sprzyjać występowaniu nagłej niedomogi krążenia mózgowego [18].

Roli tych komórek w destabilizacji blaszek miażdżycowych upatruje się między innymi w niekontrolowanym wydzielaniu nadmiernej ilości IFN- γ i przez to silnym stymulowaniu makrofagów naciekających blaszki [19]. Wykazano, że Lc CD4⁺CD28⁻ są cytotoksyczne wobec komórek śródbłonna, czym dodatkowo tłumaczy się ich udział w procesie destabilizacji blaszek [17]. Oporne na apoptozę, nie poddają się systemowej kontroli, dzięki czemu zjawiska zachodzące z ich udziałem nie podlegają ograniczeniu.

Rozpatrując rolę czynników immunologicznych w rozwoju zmian miażdżycowych, należy także wspomnieć o białkach szoku cieplnego (HSP, *heat shock protein*). Białka te są produkowane zarówno przez człowieka, jak i mikroorganizmy. U człowieka obecne są między innymi w komórkach śródbłonna. W normalnych warunkach spotyka się je głównie w mitochondriach, choć stwierdzono obecność endogennych HSP także na powierzchni komórek. Ekspresja tych białek zwiększa się pod wpływem różnych czynników, między innymi: infekcji, nadciśnienia tętniczego, oksydantów (m.in. ox-LDL) i cytokin. Mogą być one punktem uchwytu dla przeciwciał anti-HSP, produkowanych w odpowiedzi na HSP wytwarzane przez mikroorganizmy. W wyniku krzyżowej reakcji tych przeciwciał z endogennymi HSP, pojawiającymi się na powierzchni komórek, w tym komórek śródbłonna, rozwija się cytotoksyczna reakcja autoimmunologiczna zależna od dopełniacza lub przeciwciał, w przebiegu której następuje uszkodzenie komórek ekspozycyjnych opisywane antygeny. W makrofagach ludzkich blaszek miażdżycowych wykazano obecność

HSP pochodzących od *Chlamydia pneumoniae*. Miano przeciwciał anti-HSP zwiększa się wraz z nasileniem zmian miażdżycowych [20].

Odzwierciedleniem nasilenia procesu zapalnego, toczącego się w ścianie tętniczej, jest stężenie we krwi syntetyzowanych w wątrobie białek, które są markerami stanu zapalnego (białko C-reaktywne [CRP, *C-reactive protein*], fibrynogen, surowicze białko amyloidu). Synteza tych białek odbywa się pod wpływem uwalnianych w ognisku miażdżycowym prozapalnych cytokin (szczególnie interleukiny 6 [IL-6, *interleukin 6*]). Uznaje się je za wskaźnik ryzyka wystąpienia ostrych epizodów naczyniowych, w tym niedokrwiennych udarów mózgu [21].

Uznanie roli czynników zapalnych i immunologicznych w rozwoju miażdżycy i występowaniu udaru niedokrwiennego daje pole do poszukiwania nowych metod oceny ryzyka udaru oraz opracowania nowych metod zapobiegających jego wystąpieniu [22].

Czynniki zapalne i immunologiczne a tworzenie się ogniska udarowego

W badaniach dowiedziono istotnej roli mechanizmów zapalnych w dynamice rozwoju ogniska udarowego. W odpowiedzi na martwicze tkanki, a ściślej — uwalniane z nich antygeny, następuje rozwój ostrej reakcji zapalnej, która przyczynia się do powiększenia obszaru zawału, co ma swoje odzwierciedlenie w pogorszeniu stanu neurologicznego i istotnie wpływa na dalsze rokowania u chorego z udarem. W reakcji tej biorą udział, zlokalizowane w obszarze niedokrwienia, komórki mikrogleju, astrocyty, limfocyty T, komórki śródbłonna, komórki okołonaczyniowe (makrofagi), a także neurony. Uczestniczą w niej również, napływające w obręb toczących się zmian, leukocyty krwi obwodowej (neutrofile, monocyty, limfocyty T) [23]. Napływ leukocytów jest uwarunkowany reperfuzyją naczyń mózgowych w obszarze objętym niedokrwieniem. Zwiększone przyleganie tych komórek do powierzchni śródbłonna upośledza miejscowy przepływ krwi. Ponownie następuje zmniejszenie zaopatrzenia w tlen i glukozę obszaru mózgowia dotkniętego udarem i w konsekwencji — pogłębienie uszkodzenia związanego z niedokrwieniem. Przeciwdziałanie przyleganiu leukocytów do śródbłonna powoduje korzystne efekty terapeutyczne u zwierząt w postaci zmniejszenia objętości zawału mózgu i towarzyszącego mu obrzęku oraz zmniejszenia deficytu neurologicznego [24, 25]. Migracja leukocytów w obręb ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nasila uszkodzenia niedokrwionych tkanek mózgu

związanego z zapaleniem, ponieważ komórki te stanowią źródło substancji wolnorodnikowych, enzymów proteolitycznych, neurotoksycznych cytokin, a także neurotoksycznego tlenu azotu [23, 26]. Dotyczy to przede wszystkim neutrofilów i monocytów. Nie jest do końca jasne, czy limfocyty T ($CD4^+$ i $CD8^+$) uszkadzają tkanki mózgowia bezpośrednio, czy też pośrednio, poprzez aktywację innych komórek — krążących we krwi monocytów i/lub rezydujących w obrębie OUN makrofagów [27]. Aktywacja opisywanych limfocytów jest odpowiedzią na antygeny OUN uwalniane do krążenia obwodowego na skutek zwiększonej przepuszczalności bariery krew–mózg. Wyniki badań eksperymentalnych dowodzą, że ingerencja w mechanizmy odporności komórkowej, skierowane przeciwko antygenom mózgowym, powoduje korzystne efekty terapeutyczne w postaci ograniczenia obszaru ogniska zawałowego w mózgu [28].

Mediatorami odpowiedzi zapalnej, rozwijającej się w obszarze niedokrwienia, są różnego rodzaju cytokiny. Wśród nich szczególną rolę przypisuje się $TNF-\alpha$ i $IL-1\beta$, które są pierwszymi cytokinami prozapalnymi syntetyzowanymi w odpowiedzi na ostre niedokrwienie tkanek mózgu. W regionie mózgowia objętym niedokrwieniem źródłem $TNF-\beta$ są w pierwszej kolejności komórki mikrogleju, a ponadto: astrocyty, neurony, komórki śródbłonna, komórki okołonaczyniowe i napływające w miejsce toczących się zmian monocytów krwi obwodowej [26, 29]. Źródłem interleukiny 1 ($IL-1$, *interleukin 1*) w obrębie OUN są przede wszystkim astrocyty. Mogą być nim też komórki śródbłonna, makrofagi, mikroglej i neurony [30].

Wspomniane wyżej cytokiny odpowiadają za uruchomienie kaskady zjawisk prowadzących do rozwoju zapalenia w niedokrwionym obszarze mózgu. Stymulują syntezę i wydzielanie czynników chemotaktycznych, które aktywują i przyciągają w miejsce toczących się zmian leukocyty krwi obwodowej (neutrofile, a następnie monocytów). Z ich udziałem następuje zwiększenie ekspresji cząstek adhezyjnych dla leukocytów na powierzchni śródbłonna, co warunkuje przenikanie leukocytów w obręb niedokrwionego obszaru mózgu. Cytokiny te wykazują także właściwości prozakrzepowe, z jednej strony — poprzez stymulację syntezy czynnika von Willenbranda, czynnika aktywującego płytki, endoteliny 1 ($ET-1$, *endothelin 1*), z drugiej zaś — przez zmniejszenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu. W związku z tym przyczyniają się do wykrzepiania krwi na poziomie mikrokrążenia i pogorszenia w tym mechanizmie warunków przepływu mózgowego [29, 31].

Czynnik martwicy nowotworu α odgrywa istotną rolę w dysfunkcji bariery krew–mózg. Jego roli upatruje się głównie w stymulowaniu metaloproteinaz [29].

W kontekście zjawisk zachodzących w niedokrwionym obszarze mózgowia MMP odpowiadają za obumieranie komórek OUN, wzrost przepuszczalności śródbłonna, obrzęk naczyniopochodny i dysfunkcję bariery krew–mózg, warunkującej migrację hematogennych komórek zapalnych i mediatorów zapalenia w obręb OUN [32]. Z badań wynika, że $TNF-\alpha$ sprzyja także śmierci komórek nerwowych na drodze apoptozy w obszarze mózgu objętym niedokrwieniem [33]. Stężenia $TNF-\alpha$ w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy u chorych w pierwszej dobie udaru niedokrwionego mózgu korelują z wielkością ogniska udarowego oraz ze stopniem nasilenia objawów neurologicznych i stopniem niepełnosprawności [34]. Jak wynika z badań eksperymentalnych, przeciwdziałanie aktywności $TNF-\alpha$ może ograniczyć obszar ogniska zawałowego i towarzyszącego mu obrzęku [35]. Również hamowanie aktywności $IL-1$ wywołuje korzystne efekty polegające na ograniczeniu ekspansji ogniska zawałowego [36].

Z udziałem $TNF-\alpha$ i $IL-1\beta$ następuje aktywacja kolejnych cytokin prozapalnych, na przykład $IL-6$. Synteza $IL-6$ przebiega głównie w monocytach i makrofagach. W OUN jej źródłem są komórki mikrogleju. Interleukina 6 stymuluje komórki wątroby do syntezy białek ostrej fazy, takich jak CRP i fibrynogen. Wykazano związek między stężeniem $IL-6$ we krwi a obserwowanymi w ostrej fazie udaru wzrostem temperatury, wzrostem fibrynogenu i wzrostem wartości glikemii [37]. Stężenie tej cytokiny w płynie mózgowo-rdzeniowym lub we krwi, w ostrej fazie udaru, koreluje z wielkością ogniska udarowego [38, 39]. Białko C-reaktywne, poprzez zwiększenie aktywacji układu dopełniacza, nasila uszkodzenie komórek nerwowych. Udowodniono ścisły związek między wzrostem stężenia CRP i składowych dopełniacza we krwi chorych w ostrej fazie udaru a wielkością ogniska zawałowego [40, 41].

Doświadczenia ostatnich lat dowodzą, że pogłębienie lub powiększenie się stref uszkodzenia tkanek mózgowia w wyniku udaru są następstwem nie tylko pogorszenia warunków lokalnego mikrokrążenia, ale także, a może — przede wszystkim, uruchomienia kaskady mechanizmów destrukcji związanych z reakcjami zapalną i immunologiczną w odpowiedzi na niedokrwienne uszkodzenie tkanki nerwowej.

Zwrócenie uwagi na ten aspekt rozwoju ogniska udarowego i ewentualne możliwości modulowa-

nia przebiegu reakcji zapalnej, toczącej się w obszarze ostrego ogniskowego niedokrwienia w mózgu, daje nadzieję na opracowanie nowych, skuteczniejszych metod leczenia chorych w ostrej fazie udaru.

Piśmiennictwo

- Kullo I.J., Gersh B.J.: Markers of inflammation and thrombosis: clues to plaque instability? *Am. Heart J.* 2003, 145, 941–942.
- Gabrielli M., Santoliquido A., Cremonini F. i wsp.: CagA-positive cytotoxic *H. pylori* strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke. *Eur. Heart J.* 2004, 25, 64–68.
- Warlow C., Sudlow C., Dennis M., Wardlaw J., Sandercock P.: Stroke. *Lancet* 2003, 362, 1211–1224.
- Hennerici M.G.: The unstable plaque. *Cerebrovasc. Dis.* 2004, 17, 17–22.
- Katsuda S., Kaji T.: Atherosclerosis and extracellular matrix. *J. Atheroscler. Thromb.* 2003, 10, 267–274.
- Puddu G.M., Cravero E., Arnone G., Muscari A., Puddu P.: Molecular aspects of atherogenesis: new insights and unsolved questions. *J. Biomed. Sci.* 2005, 12, 839–853.
- Tanne D., Haim M., Boyko V. i wsp.: Soluble intercellular adhesion molecule-1 and risk of future ischemic stroke: a nested case-control study from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study cohort. *Stroke* 2002, 33, 2182–2186.
- Lusis A.: Atherosclerosis. *Nature* 2000, 407, 233–241.
- Madycki G., Staszkiwicz W.: Vulnerable carotid plaque in the assessment of the risk of ischemic stroke. *Acta Angiol.* 2004, 10, 1–13.
- Eldrup N., Grønholdt M.L.M., Sillesen H., Nordestgaard B.G.: Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation* 2006, 114, 1847–1854.
- Liuzzo G., Giubilato G., Pinnelli M.: T cells and cytokines in atherogenesis. *Lupus* 2005, 14, 732–735.
- Koga M., Kai H., Yasukawa H. i wsp.: Inhibition of progression and stabilization of plaques by postnatal interferon-gamma function blocking in ApoE-knockout mice. *Circ. Res.* 2007, 101, 348–356.
- Anwar A., Zahid A.A., Scheidegger K.J., Brink M., Delafontaine P.: Tumor necrosis factor-alpha regulates insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 expression in vascular smooth muscle. *Circulation* 2002, 105, 1220–1225.
- Brånén L., Hovgaard L., Nitulescu M., Bengtsson E., Nilsson J., Jovinge S.: Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004, 24, 2137–2142.
- Benaglio M., Azzurri A., Ciervo A. i wsp.: T helper type 1 lymphocytes driver inflammation in human atherosclerotic lesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 6658–6663.
- Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H. i wsp.: Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndrome. *Circulation* 2000, 102, 2883–2888.
- Nakajima T., Schulte S., Warrington K.J. i wsp.: T-cell mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002, 105, 570–575.
- Nowik M., Nowacki P., Drechsler H. i wsp.: Can we talk about CD4⁺CD28-lymphocytes as a risk factor for ischemic stroke? *Eur. Neurol.* 2007, 58, 26–33.
- Liuzzo G., Vallejo A.N., Kopecky S.L. i wsp.: Molecular fingerprint of interferon-gamma signaling in unstable angina. *Circulation* 2001, 103, 1509–514.
- Lamb D.J., El-Sankary W., Ferns G.A.A.: Molecular mimicry in atherosclerosis: a role for heat shock proteins in immunization. *Atherosclerosis* 2003, 167, 177–185.
- Ridker P.M.: Inflammatory biomarkers, statins, and the risk of stroke: cracking a clinical conundrum. *Circulation* 2002, 105, 2583–2585.
- Amarenco P., Lavallee P., Touboul P.J.: Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc. Dis.* 2004, 17, 81–88.
- Jean W.C., Spellman S.R., Nussbaum E.S., Low W.C.: Reperfusion injury after focal cerebral ischemia: the role of inflammation and therapeutic horizon. *Neurosurgery* 1998, 43, 1382–1397.
- Relton J.K., Sloan K.E., Frew E.M., Whalley E.T., Adams S.P., Lobb R.R.: Inhibition of $\alpha 4$ integrin protects against transient focal cerebral ischemia in normotensive and hypertensive rats. *Stroke* 2001, 32, 199–205.
- Chen Y., Ruetzler C., Pandipati S. i wsp.: Mucosal tolerance to E-selectin provides cell-mediated protection against ischemic brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 15 107–112.
- Beker K.J.: Targeting the central nervous system inflammatory response in ischemic stroke. *Curr. Opin. Neurol.* 2001, 14, 349–353.
- Yilmaz G., Arumugam T.V., Stokes K.Y., Granger N.: Role of T lymphocytes and interferon-gamma in ischemic stroke. *Circulation* 2006, 113, 2105–2112.
- Becker K., Kindrick D., McCarron R., Hallenbeck J., Winn R.: Adoptive transfer of myelin basic protein-tolerized splenocytes to naive animals reduces infarct size: a role for lymphocytes in ischemic brain injury? *Stroke* 2003, 34, 1809–1815.
- Hallenbeck J.M.: The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat. Med.* 2002, 8, 1363–1368.
- Sharma B.K., Kumar K.: Role of proinflammatory cytokines in cerebral ischemia. *Metab. Brain Dis.* 1998, 13, 1–8.
- McCull B.W., Rothwell N.J., Allan S.M.: Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1- and neutrophil-dependent mechanisms. *J. Neurosci.* 2007, 27, 4403–4412.
- Montaner J., Alvarez-Sabin J., Molin C.: Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke* 2001, 32, 1759–1766.
- Muller B.: Cytokine imbalance in non-immunological chronic disease. *Cytokine* 2002, 6, 334–339.
- Zaremba J., Losy J.: Early TNF-alpha levels correlate with ischaemic stroke severity. *Acta Neurol. Scand.* 2001, 104, 288–295.
- Hosomi N., Ban C.R., Naya T.J.: Tumor necrosis factor alpha neutralization reduced cerebral edema through inhibition of matrix metalloproteinase production after transient focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005, 25, 959–967.
- Touzani O., Boutin H., LeFeuvre R. i wsp.: Interleukin-1 influences ischemic brain damage in the mouse independently of the interleukin-1 type I receptor. *J. Neurosci.* 2002, 22, 38–43.
- Vila N., Castillo J., Davalos A., Camorro A.: Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000, 31, 2325–2329.
- Tarkowski E., Rosengren L., Blomstrand C. i wsp.: Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995, 26, 1393–1398.
- Waje-Andreassen U., Kråkenes J., Ulvestad E. i wsp.: IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2005, 111, 360–365.
- Smith C.J., Emsley H.C.A., Vail A. i wsp.: Variability of the systemic acute phase response after ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2006, 251, 77–81.
- Pedersen E.D., Waje-Andreassen U., Vedeler C.A., Aamodt G., Mollnes T.E.: Systemic complement activation following human acute ischaemic stroke. *Clin. Exp. Immunol.* 2004, 137, 117–122.