

PRACE ORYGINALNE

Edyta Matusik¹, Andrzej Wajgt¹, Joanna Janowska², Barbara Zahorska-Markiewicz²

Związek stężenia rozpuszczalnych form molekuł adhezyjnych z wielkością ogniska niedokrwienia w udarze mózgu

Z Katedry i Kliniki Neurologii, Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice-Ligota
Katedra i Zakład Patofizjologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

W procesie niedokrwienia układ nerwowy i odpornościowy wzajemnie na siebie wpływają. Konsekwencją są złożone interakcje, które doprowadzają do migracji komórek odpornościowych przez barierę krew-tkanka nerwowa. W pokonaniu tej bariery biorą udział cząsteczki adhezyjne, których formy rozpuszczalne uwalniane są do krążenia. Celem pracy było wykazanie, czy stężenia form rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych korelują z wielkością uszkodzonego obszaru.

Badaniem objęto 36 chorych z rozpoznaniem udarem niedokrwinnym mózgu (UNM). W grupie badanej (GB) chorych z UNM oznaczono stężenia sICAM-1 (forma rozpuszczalna cząsteczki adhezji międzykomórkowej) i sVCAM-1 (forma rozpuszczalna cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń) w surowicy krwi w 1., 5., i 14. dobie udaru. Stężenia sICAM-1 oraz sVCAM-1 oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA. U wszystkich chorych z UNM dokonano oceny wielkości ogniska udarowego potwierdzonego badaniem TK.

Stwierdzono znamiennej korelację ($r=0,332$; $p<0,05$) pomiędzy wyjściowym poziomem sICAM-1 a wielkością ogniska niedokrwinnego. Z wielkością ogniska nie korelowały stężenia sICAM-1 uzyskane w późniejszej fazie udaru. Stężenia sVCAM-1 uzyskane w czasie trwania udaru nie korelowały z wielkością ogniska udarowego. Wyciągnięto wniosek, że wykładnikiem wielkości ogniska udarowego może być wyjściowe stężenie sICAM-1.

Słowa kluczowe: udar niedokrwenny mózgu, molekuły adhezyjne, sICAM-1, sVCAM-1

Connection between concentration of soluble forms of adhesion molecules and the volume of ischemic region in brain stroke!

It exists strong interaction between nervous and immune system during cerebral ischemia. The consequence are the complex interactions which lead to the immune cells migration through the blood-brain barrier. In this barrier crossing adhesion molecules play the crucial role, which soluble forms are releasing into the circulation. The aim of the study was to establish that soluble forms of adhesion molecules correlate with the volume of ischemic region.

The study was conducted in 36 patients with ischemic stroke. In the study group (SG) of stroke patients sICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule-1) and sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1) levels in the 1st, 5th and 14th day of ischemic stroke were assessed (ELISA). The volume of ischemic focus based on CT scans was assessed in every patient.

Significant correlation ($r = 0,332$; $p < 0,05$) between initial sICAM-1 level and stroke volume was observed. There were no significant correlation with sICAM-1 levels in the further phase of stroke. sVCAM-1 levels did not correlate significantly with stroke volume.

The following conclusion was drawn: The initial level of sICAM-1 may be the indication of the focus volume in ischemic stroke

Key words: *ischemic stroke, adhesion molecules, sICAM-1, sVCAM-1*

WSTĘP

Komórki układu nerwowego fizjologicznie wykazują bardzo małą ekspresję antygenów i są uważane za „immunologicznie nieme”. Jednak w proces niedokrwienia tkanki nerwowej w sposób oczywisty są włączone astrocyty, komórki mikrogleju oraz śródbłónki naczyń. Komórki te stają się składowymi szerokiego procesu immunologicznego towarzyszącego udarowi poprzez oddziaływanie między sobą oraz innymi komórkami biorącymi udział w tym procesie. [1]. W doświadczeniach eksperymentalnych napływ leukocytów w rejon niedokrwionej tkanki był obserwowany w krótkim czasie po niedokrwieniu. [2, 3]. Pojawiające się komórki immunokompetentne, produkując enzymy prozapalne i cytokiny, nasilają nekrozę poprzez obniżenie perfuzji w obszarze penumbry. Wędrowka leukocytów jest procesem ściśle kontrolowanym i zależnym nie tylko od cytokin. W procesie tym uczestniczy liczna grupa cząsteczek adhezyjnych o różnorodnej budowie i lokalizacji. Każda komórka ma na swojej powierzchni odmienny zestaw cząsteczek adhezyjnych, które determinują ich trasę wędrowki w organizmie. [4]. Kluczową rolę w migracji komórek odpornościowych przez barierę krew-mózg odgrywa faza silnej adhezji, w której uczestniczą cząsteczki immunoglobulinopodobne m.in. cząsteczka adhezji międzykomórkowej (ICAM-1), cząsteczka adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i odpowiadające im integryny (np. VLA-4 lub LFA-1 i MAC-1).[5]. W procesach eksperymentalnego niedokrwienia wykazano obecność molekuł adhezyjnych ICAM-1 i P-selektyny w obrębie naczyń mikrokrążenia [6], ekspresję mRNA ELAM-1 w obszarze ogniska zawałowego [7] oraz komórki reprezentujące ICAM-1 w obszarze penumbry [8]. Wraz ze wzrostem ekspresji cząsteczek adhezyjnych część ich ulega złuszczeniu z powierzchni aktywowanych komórek do krwiobiegu jako formy rozpuszczalne (sICAM-1, sVCAM-1). Pomiar stężeń rozpuszczalnych form molekuł adhezyjnych w surowicy krwi, np. metodą immunoenzymatyczną ELISA, pozwala więc na pośrednią ocenę ekspresji tych cząsteczek na powierzchni komórek. Oznaczanie stężeń form

rozpuszczalnych molekuł adhezyjnych, może zatem wskazywać na ich przydatność kliniczną. Jednym z problemów jest: czy stężenie form rozpuszczalnych molekuł adhezyjnych może być markerem wielkości uszkodzonego obszaru w następstwie niedokrwienia? Odpowiedź na to pytanie nie jest w dalszym ciągu oczywista.

W praktyce klinicznej wielkość ogniska niedokrwiennego oceniana jest na podstawie badań obrazowych, tj. tomografii komputerowej (TK), tomografii komputerowej emisji pojedynczego fotonu (SPECT – single-photon emission computed tomography) oraz rezonansu magnetycznego (MRI) [9]. Wykorzystywane w badaniach klinicznych skale oceny ogniska udarowego oparte są przede wszystkim o badanie TK. Najbardziej praktyczną skalą jest opracowana przez Foulkes i wsp. i opisana w The Stroke Date Bank [10].

Celem pracy jest: ocena korelacji pomiędzy stężeniami sICAM-1 i sVCAM-1 a wielkością ogniska niedokrwiennego potwierdzanego badaniami TK.

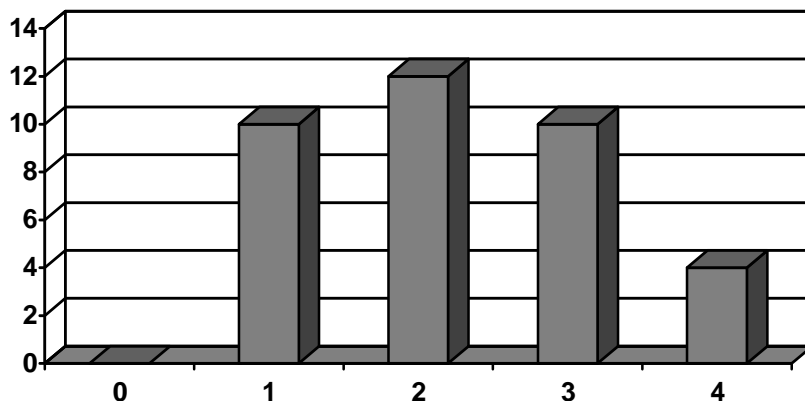
MATERIAŁ I METODYKA

Materiał badawczy stanowili pacjenci Kliniki Neurologicznej Śląskiej Akademii w Katowicach. W rekrutacji pacjentów do badania uwzględniano kryteria wyłączenia: 1. Brak zgody na badanie, 2. Proces nowotworowy, 3. Aktywny stan zapalny lub infekcja, 4. Choroba układowa tkanki łącznej, 5. Przebyty zabieg operacyjny (<2 tygodnie), 6. Stan po zawale mięśnia sercowego, 7. Stan po przebytych udarach mózgu, 8. Sterydoterapia lub leczenie immunosupresyjne, 9. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej, 10. Terapia statynami. Z grupy badanej wykluczono także pacjentów z krytycznymi zwężeniami i nasilonymi zmianami miażdżycowymi w obrębie tętnic domózgowych.

Pomiaru stężeń badanych molekuł adhezyjnych sICAM-1 i sVCAM-1 dokonano w surowicy krwi. Krew do badań była pobierana na czczo w godzinach rannych z żyły łokciowej. Po odwirowaniu surowica była przechowywana w temperaturze –70 °C. Stężeń sICAM-1 oraz sVCAM-1 oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA w oparciu o zestawy firmy Bender MedSystem.

TABELA 1. Skala oceny wielkości ogniska udarowego (wg Foulks i wsp. [10])
TABLE 1. Assessment of stroke focus volume scale (according to Foulks et al. [10])

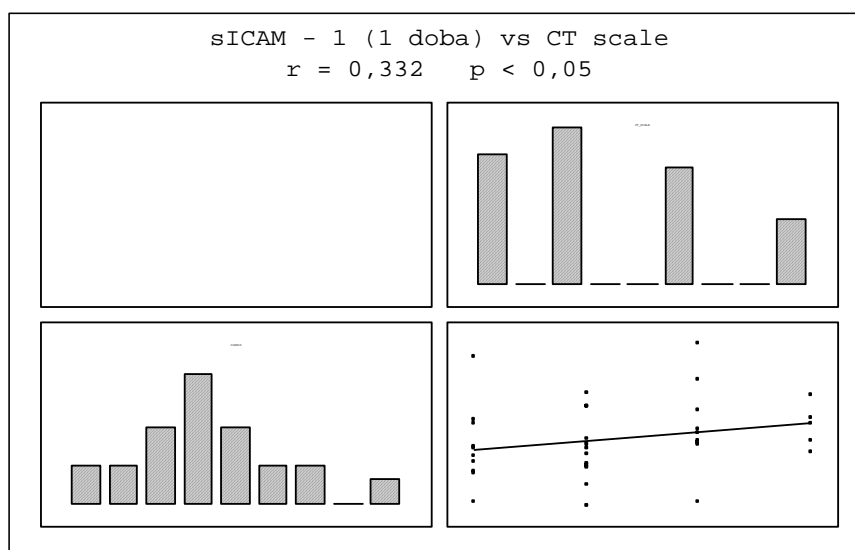
| | |
|---------------------------------|-----------|
| Obraz w tomografii komputerowej | Punktacja |
| Brak uszkodzenia | 0 |
| Uszkodzenie < 1cm | 1 |
| Uszkodzenie < ½ płata | 2 |
| Uszkodzenie zajmujące 1 płat | 3 |
| Uszkodzenie > 1 płat | 4 |



RYCINA 1. Wielkość ogniska udarowego w grupie badanej (GB)
FIGURE 1. Volume of stroke focus in the study group (SG)

TABELA 2. Stężenia form rozpuszczalnych cząsteczek adhezyjnych sICAM-1 i sVCAM-1 w surowicy krwi chorych z udarem niedokrwiennym mózgu
TABLE 2. The levels of soluble forms of adhesion molecules sICAM and sVCAM-1 in the serum of patients with ischemic stroke

| | 1 doba (średnia ± SD) | 5 doba (średnia ± SD) | 14 doba (średnia ± SD) |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| sICAM-1 [ng/ml] | 947,2 ± 280,4 | 851 ± 307,9 | 882,5 ± 276 |
| sVCAM-1 [ng/ml] | 604 ± 247,2 | 624,4 ± 280,1 | 660,8 ± 246,1 |



Rycina 2. Wykres korelacji stężenia sICAM – 1 (1 doba) w stosunku do wielkości ogniska udaru ocenianego za pomocą tomografii komputerowej (CT – scale)
Figure 2. The correlation between sICAM-1 level in the 1st day of stroke and stroke volume in CT scan, assessed by CT scale

Czułość metody dla oznaczeń sICAM-1 3,3ng/ml a dla oznaczeń sVCAM-1 0,9 ng/ml.

Wszyscy badani chorzy byli poinformowani o sposobie i celu badania. Od wszystkich badanych uzyskano pisemną zgodę na przeprowadzenie badań. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Śląskiej Akademii Medycznej (NN-013-153/02).

Oznaczenia sICAM – 1, sVCAM – 1 w 1-iej, 5-iej, 14-iej dobie udaru dokonano ostatecznie u 36 chorych (17 mężczyzn i 19 kobiet) w wieku (średnia \pm SD) $67,5 \pm 10,9$ lat. W wyselekcjonowanej grupie chorych wartość kompleksu intima/media (Intima-Medial Thickness – IMT) badana metodą Doppler Duplex mieściła się w przedziale normy.

W grupie badanej dokonano oceny wielkości ogniska udarowego, potwierdzonego tomografią komputerową w oparciu o skalę opracowaną przez Foulks i wsp.[10]. Tabela 1.

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu programu Statistica 5.1 PL. Wykorzystano test T-studenta dla zmiennych powiązanych i niepowiązanych oraz współczynnik korelacji rangowej Spearmana, za istotny, przyjmując poziom $p \leq 0,05$. Uzyskane wyniki przedstawiono jako wartość średnią \pm odchylenie standardowe (średnia \pm SD).

WYNIKI

Uzyskane stężenia form rozpuszczalnych cząsteczek sICAM – 1 i sVCAM-1 w grupie chorych z udarem niedokrwiennym mózgu przedstawia (średnia \pm SD) (tabela 2). W 5. dobie udaru uzyskano znamienne spadki stężenia sICAM-1 w porównaniu do poziomu wyjściowego przy poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.

Ocenę wielkości ogniska udarowego za pomocą skali wg Foulksa i wsp. [10] przy wykorzystaniu tomografii komputerowej (CT-scale) w grupie badanej (GB) przedstawia rycina 1.

Wykazano znamienne istotnie dodatnią korelację pomiędzy stężeniami sICAM-1 w 1 dobie udaru a wielkością ogniska niedokrwiennego ocenianego za pomocą CT-scale ($p < 0,05$; $r = 0,332$) Rycina 2. Stężenia sICAM-1 oznaczone w 5. i 14. dobie udaru nie korelowały znamienne z wielkością ogniska udarowego. Nie uzyskano także znamiennej korelacji pomiędzy stężeniami sVCAM-1 w poszczególnych dobach udaru a wielkością obszaru niedokrwiennego.

OMÓWIENIE

W wyniku przełamania bariery krew-mózg, jako następstwa niedokrwienia, wtórna odpowiedź układu immunologicznego może przyspieszać i nasilać powstawanie nieodwracalnych zmian martwiczych w obrębie ogniska udarowego. Niedokrwienie i następująca reperfuzja w sposób gwałtowny doprowadzają do uaktywnienia prozapalnych cytokin, które pobudzają nie tylko komórki endotelium, ale również neurony, astrocyty, komórki mikrogleju. Pobudzone komórki produkują enzymy proteolityczne, wolne rodniki, cytokiny, które oddziałują na niedokrwione komórki mózgu [11, 12]. Nastęstwem jest infiltracja komórek immunokompetentnych. [3, 4]. Napływające leukocyty upośledzają przepływ w obszarze mikrokrążenia, uszkadzają śródbłonek i powodują powiększenie obszaru niedokrwiennego. Akopov i wsp. [13] wykazał zależność między ilością napływających leukocytów a wielkością obszaru niedokrwiennego ocenianego badaniem TK. W grupie z małym ogniskiem udarowym napływ leukocytów był mniejszy i odwrotnie, w grupie z dużym obszarem zawałowym liczba napływających, znakowanych leukocytów była znacząco wyższa. W licznych pracach poddano ocenie również inne markery aktywacji komórek immunokompetentnych. Najczęściej ocenianym było stężenie IL-6, które korelowało z wielkością ogniska niedokrwiennego [14, 15]. Wśród chorych z udarem niedokrwiennym, u których ognisko zawałowe było mniejsze niż 1,5 cm (w badaniu TK lub MRI) [14,15] i u pacjentów z ogniskiem lakunarnym. [16], wykazano niskie początkowe stężenia IL-6 w surowicy krwi. Znacznie wyższe początkowe stężenia IL-6 wykazano u pacjentów z ogniskiem większym niż 1,5 cm [14] lub powyżej 4 cm [15] oraz znacznie wyższe w grupie chorych z udarem o tle zatorowym bądź zakrzepowym [16]. Natomiast w pracach Palasik i wsp. [17] i Castellanos i wsp. [18] nie wykazano zależności pomiędzy początkowymi stężeniami IL-6 a wielkością i lokalizacją ogniska niedokrwiennego. Podwyższony poziom białka S-100 stwierdzono u pacjentów z ogniskiem udarowym większym niż 4 cm w badaniu TK lub MRI [15]. Inne badane markery układu immunologicznego – IL-1 β , TGF- β , IL-8, TNF- α w cytowanych pracach [15–18] nie wykazywały korelacji z wielkością ogniska niedokrwiennego. Także ilość krążących kompleksów

immunologicznych nie różniła się w udarze o typie lakunarnym a udarami terytorialnymi [19].

Odpowiedzią na zachodzące procesy w reakcji niedokrwienie-reperfuzja jest zmiana w ekspresji cząsteczek adhezyjnych [20]. W badaniach doświadczalnych zastosowanie przeciwciał przeciw molekułom adhezyjnym np. anty-ICAM-1 [21-23], anty- $\alpha 4$ [24,25] redukuje objętość ogniska udarowego. Mniejsze ognisko niedokrwienne były widoczne w grupie zwierząt z nokautem genu dla ICAM-1, a także dla integryny CD18 (LFA-1,MAC-1) [26]. Wraz ze wzrostem ekspresji cząsteczek adhezyjnych część ich ulega złuszczeniu z powierzchni aktywowanych komórek do krwioobiegu jako formy rozpuszczalne (sICAM-1 i sVCAM-1). Przypuszczalną rolę form rozpuszczalnych jest udział w sprzężeniu zwrotnym ujemnym jako mechanizmie zapobiegającym nadmiernemu wynaczynieniu leukocytów, poprzez konkurencyjne wiązanie z ligandami i obniżenie w ten sposób liczby wolnych miejsc receptorowych dla natywnych form adhezyn związanych jeszcze z komórkami macierzystymi. W pracach z rekombinowaną rozpuszczalną formą sICAM-1 wykazano możliwość zmniejszenia uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego poprzez obniżenie liczby leukocytów ulegających adhezji do śródbłonna naczyń w mikrokrążeniu [27]. Wśród prac oceniających zachowanie się molekuł adhezyjnych u pacjentów z ostrym niedokrwieniem mózgu [17, 18, 28–32] znajdujemy niewiele prób porównania wielkości ogniska niedokrwienno potwierdzonego badaniami TK lub MRI ze stężeniami form rozpuszczalnych molekuł adhezyjnych. W pracy Bitscha i wsp. [30] objętość ogniska niedokrwienno i stężenia molekuł sICAM-1 i sVCAM-1 oznaczone w ciągu dwutygodniowej obserwacji nie korelują ze sobą. Nie ma także zależności pomiędzy stężeniami form rozpuszczalnych wybranych molekuł adhezyjnych a udarem o charakterze terytorialnym lub lakunarnym. Również Fassbender i WSP. [31] nie wykazali różnic w stężeniach molekuł adhezyjnych sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektyny między udarem terytorialnym a lakunarnym. Castellanos i wsp. [18] wykazał wyższe stężenia sICAM-1 w przypadku udaru w obszarze jąder podkorowych i pnia mózgu w porównaniu do udaru w obszarze istoty białej, jednak stężenia sICAM-1 nie korelowały z wielkością obszaru niedokrwienno. Badając stopień uszkodzenia istoty białej w przebiegu chorób naczyniowych

mózgu de Leeuw i wsp. [32] wykazali znacząco wyższe stężenia sVCAM-1 u pacjentów z rozległym uszkodzeniem okołokomorowym istoty białej mózgu. Palasik i wsp. [17] do oceny wielkości ogniska niedokrwienno potwierdzonego badaniami TK stosował skalę opisaną przez Foulkes i wsp. [10] w The Stroke Date Bank. Nie wykazał jednak zależności pomiędzy stężeniem sP-selektyny u pacjentów w pierwszej dobie udaru niedokrwienno a wielkością ogniska.

W przedstawianej pracy stężenia sICAM-1 w pierwszej dobie udaru korelowały dodatnio z wielkością ogniska niedokrwienno potwierdzonego badaniami TK. Z wielkością ogniska nie korelowały stężenia sICAM-1 uzyskane w piątej i czternastej dobie udaru. Nie uzyskano także znamiennej korelacji pomiędzy stężeniami sVCAM-1 w poszczególnych dobach udaru a wielkością obszaru niedokrwienia.

Wyniki badań dowodzą, że markery stanu zapalnego mogą być wykładnikiem wielkości ogniska niedokrwienno. W prezentowanej pracy takim miernikiem wydaje się być rozpuszczalna forma cząsteczki ICAM-1. Wynik różni się od wyników uzyskanych w cytowanych pracach. Autorzy przedstawianej pracy przyjęli restrykcyjne kryteria wyłączenia co wpłynęło na obiektywizację uzyskanych wyników. Ciągłe jeszcze określenie roli molekuł adhezyjnych w kształtowaniu się ogniska niedokrwienno mózgu wymaga dalszych badań.

Ostateczne określenie roli molekuł adhezyjnych oraz innych markerów aktywacji komórek immunologicznych w przebiegu ostrych incydentów naczyniowych może bowiem wskazywać na wykorzystanie ich jako markerów diagnostycznych i prognostycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Adams DH., Shaw S.: *Leucocyte – endothelial interactions and regulation of leucocyte migration*, Lancet 1994, 343, 831.
2. Prestigiacomo J., Kim S.C., Connolly ES., Liao H., Yan SF., Pinsky DJ.: *CD 18 – mediated neutrophil recruitment contributes to the pathogenesis of reperfused but not nonreperfused stroke*, Stroke 1999, 30, 1110.
3. Ritter LS., Orozco JA., Coull BM., McDonagh PF.: *Leukocyte accumulation and hemodynamic changes in the cerebral microcirculation during early reperfusion after stroke*, Stroke 2000; 31, 1153.
4. Kim JS. *Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases*, J Neuro Sci 1996; 137, 69.
5. Frenette P., Wagner DD.: *Molecular medicine. Adhesion molecules – part 1*, N Eng J Med 1996, 334, 1526.

6. Okada Y., Copeland BR., Mori E., Tung MM., Thomas WS., del Zoppo GJ.: *P – selectin and intercellular adhesion molecule – 1 expression after focal brain ischemia and reperfusion*, Stroke 1994, 25, 202.
7. Wong D., Dorovini-Zis K.: *Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in primary cultures of human brain microvessel endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide*, J Neuroimmunol 1992, 39, 11.
8. Jander S., Kraemer M., Schroeter M., Witte OW., Stoll G.: *Lymphocytic infiltration and expression of intercellular adhesion molecule – 1 in photochemically induced ischemia of the rat cortex*, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1995, 15, 42.
9. Laloux P., Richelle F., Jamart J., De Coster P., Laterre Ch.: *Comparative Correlation of HMPAO SPECT indices, neurological score, and stroke subtypes with clinical outcome in acute carotid infarcts*, Stroke 1995, 26, 816.
10. Foulks MA., Wolf PA., Price TR., Mohr JP., Hier D.: *The Stroke Date Bank: design, method baseline characteristics*, Stroke 1988, 19, 59.
11. Fassbender K., Bertsch T., Mielke O., Muhlhauser F., Hennerici M.: *Adhesion molecules in cerebrovascular diseases evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small – vessel disease*, Stroke 1999, 30, 1647.
12. Frijns CJM., Kappelle LJ.: *Inflammatory Cell Adhesion Molecules in Ischemic Cerebrovascular Disease*, Stroke 2002, 33, 2115.
13. Akopov SE., Simonian NA., Grigorian GS.: *Dynamics of polymorphonuclear leukocyte accumulation in acute cerebral infarction and their correlation with brain tissue damage*, Stroke 1996; 27, 1739.
14. Tarkowski E., Rosengren L., Blomstrand C., Wikkelso C., Jensen C., Ekholm S., Tarkowski A.: *Early intrathecal production of interleukin – 6 predicts the size of brain lesion in stroke*. Stroke 1995, 26, 1393.
15. Kim JS., Yoon SS., Kim YH., Ryu JS.: *Serial Measurement of Interleukin – 6, Transforming Growth Factor - β , and S – 100 Protein in patients with Acute Stroke*, Stroke 1996, 27, 1553.
16. Vila N., Castillo J., Davalos A., Chamorro A.: *Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke*, Stroke 2000, 31, 2325.
17. Palasik W., Fiszer U., Lechowicz W., Członkowska A.: *Changes of levels of IL – 6, IL – 8 and P – selectin in the blood of patients with acute ischaemic stroke*, Centr Eur J Immunol 2001, 26, 24.
18. Castellanos M., Castillo J., Garcia M., Leira R., Serena J., Chamorro A., Davalos A.: *Inflammation - mediated damage in progressing lacunar infarctions: A potential therapeutic target*. Stroke 2002; 33: 982-987
19. Tarnacka B., Gromadzka G., Członkowska A.: *Increased circulating Immune Complexes in acute stroke: The Triggering role of Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus*, Stroke 2002, 33, 936.
20. Lindsberg PJ., Carpen O., Paetau A., Karjalainen – Lindsberg ML., Kaste M.: *Endothelial ICAM – 1 expression associated with inflammatory cell response in human ischemic stroke*, Circulation 1996, 94, 939.
21. Zhang RL., Chopp M., Jiang N., Tang WX., Probstak J., Manning AM., Anderson DC.: *Anti – intercellular adhesion molecule – 1 antibody reduces ischemic cell damage after transient but not permanent middle cerebral artery occlusion in the Wistar rat*, Stroke 1995, 26, 1438.
22. Zhang RL., Chopp M., Li Y., Zaloga C., Jiang N., Jones ML., Miyasaka M., Ward PA.: *Anti – ICAM – 1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in the rat*, Neurology 1994, 44, 1747.
23. Oshiro EM., Hoffman PA., Dietsch GN., Watts MC., Pardoll DM., Tamargo RJ.: *Inhibition of experimental vasospasm with anti – intercellular adhesion molecule – 1 monoclonal antibody in rats*, Stroke 1997; 28: 2031.
24. Becker K., Kindrick D., Relton J., Harlan J., Winn R.: *Antibody to the $\alpha 4$ integrin decreases infarct size in transient focal cerebral ischemia in rats*, Stroke 2001, 32, 206.
25. Relton JK., Sloan KE., Frew EM., Whalley ET., Adams SP., Lopp RR.: *Inhibition of $\alpha 4$ integrin protects against transient focal cerebral ischemia in normotensive and hypertensive rats*, Stroke 2001, 32, 199.
26. Connolly ES., Winfree CJ., Springer TA., Naka Y., Liao H., Yan SD., Stern DM., Solomon RA., Gutierrez – Ramos JC., Pinsky DJ.: *Cerebral protection in homozygous null ICAM – 1 mice after middle cerebral artery occlusion*. J Clin Invest 1996, 97: 209
27. Kusterer K., Bojunga J., Enghofer M., Heidenthal E., Usadel KH., Kolb H., Martin S.: *Soluble ICAM – 1 reduces leukocytes adhesion to vascular endothelium in ischemia – reperfusion injury in mice*, Am J Physiol 1998, 275, G377.
28. Simundic AM, Basic V, Topic E, Demarin V, Vrkic N, Kunovic B, Stefanovic M, Begonja A.: *Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke*, Clin Invest Med 2004, 27: 86.
29. Wang JY, Zhou DH, Li J, Zhang M, Deng J, Gao C, Li J, Lian Y, Chen M.: *Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study*. Cerebrovasc Dis 2006; 21: 67.
30. Bitsch A., Klene W., Murtada L., Prange H., Rieckmann P.: *A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke*. Stroke 1998; 29: 2129 – 2135
31. Fassbender K., Mössner R., Motsch L., Kischka U., Grau A., Hennerici M.: *Circulating selectin – and immunoglobulin- type adhesion molecules in acute ischemic stroke*. Stroke 1995, 26, 1361.
32. de Leeuw FE, de Kleine M, Frijns CJ, Fijnheer R, van Gijn J, Kappelle LJ.: *Endothelial cell activation is associated with cerebral white matter lesions in patients with cerebrovascular disease*, Ann N Y Acad Sci 2002, 997, 306.

Dr n. med. Edyta Matusik
 Katedra i Klinika Neurologii
 Śląskiej Akademii Medycznej
 ul. Medyków 14
 40-752 Katowice
 tel/fax: + 48 32 252 71 11
 Email: ematusik@wp.pl;

Praca wpłynęła do Redakcji: 15 maja 2007
 Zaakceptowano do druku: 5 lipca 2007