



## Biochemiczne markery uszkodzenia mózgu

### *Biochemical markers of brain damage*

ARKADIUSZ WĘGLEWSKI

Z Oddziału Neurologii Szpitala Wojewódzkiego im. Jana Pawła II w Bełchatowie

**STRESZCZENIE. Poglądy** – Uszkodzenia mózgu w przebiegu urazów i udarów stanowią w naszych czasach ogromny problem kliniczny i społeczny. Ogromny postęp jaki dokonał się w diagnostyce neuroobrazowej nie idzie w parze z postępem w leczeniu i wczesnej dokładnej ocenie rokowania. Biochemiczna diagnostyka uszkodzeń mózgu stanowi nową możliwość w monitorowaniu leczenia i ocenie rokowania chorych. Podstawową rolę odgrywają obecnie: białko S100B i specyficzna enolaza neuronalna (NSE). S100B występuje w astrogleju, a NSE wykryto w cytoplazmie neuronów. W przebiegu uszkodzeń mózgu markery te są uwalniane do krwi i mogą być mierzone. Kilku autorów oceniało już ich przydatność diagnostyczną i prognostyczną. Większość badań potwierdza dobrą korelację między uwalnianiem markerów a stanem neurologicznym, obrazem CT i co szczególnie ważne – wysoką wartość w przewidywaniu sprawności chorego w dłuższej perspektywie. **Wnioski** – Przydatność oznaczania markerów w monitorowaniu leczenia ciągle nie jest jasna. Wiadomo, że uwalniane po uszkodzeniach białko S100B może odgrywać rolę zarówno w procesach naprawczych mózgu jak i we wtórnym uszkodzeniu neuronów. Analiza S100B i NSE w pierwszych dobach po udarze może także pomóc przewidywać stan intelektualny chorego po udarze.

**SUMMARY. Review** – Brain damage due to head trauma or stroke is nowadays a serious clinical and social problem. The great progress in diagnostic procedures (neuroimaging) has no counterpart either in therapy or in early and accurate prognosis. Biochemical markers are a new strategy in the diagnosis, treatment monitoring, and prognosis estimation in brain damaged patients. At present two specific, brain-originated proteins play a major role: S100B protein and neuron-specific enolase (NSE). S100B is a marker of astrocytes, while NSE has been found in neuronal cytoplasm. These proteins are released into the blood (and also to the cerebrospinal fluid) during brain damage. Several authors investigated usefulness of neurobiochemical markers in the diagnosis and treatment of patients with head trauma, stroke, or after cardiac surgery. Research findings suggest a good correlation between the release of neurobiochemical markers and the patient's clinical status or CT image. Particularly important seems a high predictive value of the markers as regards the long-term functional status of patients after head trauma or stroke. **Conclusions** – Usefulness of neurobiochemical markers in the treatment monitoring, especially post-stroke, is still unclear. To investigate this problem further studies are needed. It is already known that S100B protein release following brain damage may be involved both in brain repair processes and in secondary damage of neurons. Serum S100B protein and NSE analysis during the first post-stroke days may also help to predict neurobehavioral outcome.

**Słowa kluczowe:** udar mózgu / markery biochemiczne / S100B / NSE

**Key words:** cerebral stroke / biochemical markers / S100B / NSE

W ostatnich latach, w związku z pogłębieniem wiedzy na temat mechanizmów patofizjologicznych zachodzących w obrębie ogniska niedokrwiennej, jednym z głównych problemów klinicznych stała się ocena na-

silenia zaburzeń ukrwienia mózgu we wczesnej fazie udaru. Zarówno leczenie trombolityczne, jak i leczenie neuroprotektoryjne, aby było skuteczne musi być rozpoczęte w jak najkrótszym czasie, najlepiej <3 godzin, od

wystąpienia objawów niedokrwienia, toteż dobór chorych powinien być oparty o ściśle określone kryteria [6].

Udar mózgu nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem, którego przebieg kliniczny bywa różny w zależności od wielkości obszaru objętego niedokrwieniem, wydolności krążenia obocznego, współwystępowania dodatkowych chorób. W pierwszych godzinach udaru trudno jest w oparciu o stan kliniczny określić z całą pewnością czy obserwowane zaburzenia będą miały charakter przemijający (zespoły przemijającego niedokrwienia mózgu), czy też są oznaką dokonanego udaru niedokrwiennego. Trudno jest również czasem ocenić czy obserwowane objawy są spowodowane niedokrwieniem obejmującym część, czy też cały rejon unaczynienia tętnicy mózgu środkowej, co ma istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o ewentualnym leczeniu trombolitycznym. W udarach mózgu spowodowanych niedokrwieniem obejmującym cały rejon unaczynienia tętnicy środkowej mózgu ryzyko wtórnego ukrwotoczenia jest duże. Z kolei w udarach zatokowych często w ciągu pierwszych kilku dni choroby objawy neurologiczne samoistnie ustępują. Włączenie tym chorym leczenia, które zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań jest kontrowersyjne.

W standardowych badaniach neuroobrazujących w pierwszych godzinach udaru ognisko niedokrwienne nie jest widoczne. Współczesne techniki badania MRI (dyfuzja, perfuzja, spektroskopia) są możliwe do przeprowadzenia tylko w nielicznych ośrodkach, a ponadto są drogie i czasochłonne. Stąd też w przyszłości istotne znaczenie mogą mieć badania biochemicznych markerów uszkodzenia mózgu. Wyniki tych badań w korelacji ze stanem klinicznym mogłyby ułatwić kwalifikację chorych do leczenia trombolitycznego. Badania te mogłyby również wskazywać chorych, u których konieczne jest kontynuowanie leczenia neuroprotektynowego celem m.in. zmniejszenia występowania naczyniopochodnego otępienia.

Oznaczanie w surowicy krwi markerów biochemicznych (np. CK-MB, troponina) ma

istotne znaczenie w diagnostyce zawału serca. W neurologii badania mające na celu ocenę przydatności badań biochemicznych dla oceny rozległości obszaru niedokrwiennego w o.u.n. były znacznie rzadziej prowadzone, aczkolwiek istnieje wiele markerów, których poziom w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym wzrasta w wyniku uszkodzenia mózgu. Należą do nich [1, 2, 7, 8, 12, 13]:

- 
- 
- białko S100B,
  - specyficzna enolaza neuronalna (NSE),
  - włóknkowe kwaśne białko gleju (GFAP),
  - białko zasadowe mieliny (MBP),
  - TGF- $\beta$ ,
  - interleukina 6 (IL-6).
- 
- 

Największe znaczenie praktyczne mają S100B i NSE, które dzięki współczesnym testom mogą być oznaczane szybko i tanio. Przydatność badania biochemicznych markerów uszkodzenia mózgu była oceniana po operacjach kardiochirurgicznych prowadzonych w krążeniu pozaustrojowym, gdzie ryzyko uszkodzenia o.u.n. jest duże. Podejmowane były również próby monitorowania następstw urazów mózgu.

W ostatnich latach ukazały się pojedyncze prace oceniające przydatność markerów biochemicznych w diagnozowaniu, monitorowaniu przebiegu i ocenie rokowania w udarze niedokrwiennej mózgu. Badania te koncentrowały się na korelacjach między uwalnianiem markerów uszkodzenia mózgu, stanem klinicznym chorych, wynikami badania CT a rokowaniem wczesnym i odległym. Oceniano nie tylko poziom markerów, ale również dynamikę zmian w kolejnych dobach udaru mózgowego.

## BADANIA BIOCHEMICZNE

### Białko S100B

Białko S100B jest reprezentantem szerokiej grupy białek wiążących wapń. Obecnie wyróżnia się 19 różnych białek należących

do rodziny S100. Niektóre z nich (S100B, S100A6, S100A11), oprócz wapnia, wiążą także cynk [4]. Gen dla białka S100B zlokalizowany jest na chromosomie 21, podobnie jak geny  $\beta$ -amyloidu i dysmutazy nadtlenkowej, białek biorących udział w procesach neurodegeneracji [4]. Białko S100B składa się z dwóch podjednostek (a lub b). S100B bb występuje w astrocytach i komórkach Schwanna, S100B ab w komórkach glejowych, a S100B aa w komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych, sercu i nerkach. Ponadto ekspresję S100B obserwowano w komórkach tłuszczowych, skórze, komórkach czerniaka i glejaka wielopostaciowego [3, 7, 8, 10, 13, 15]. W warunkach prawidłowych, w surowicy krwi nie wykrywa się tego markera. Nie została, jak dotąd, dokładnie określona rola białka S100B w fizjologii i patologii o.u.n. W warunkach prawidłowych białko S100B prawdopodobnie uczestniczy w przekazywaniu informacji w komórce oraz jest niezbędnym składnikiem cytoszkieletu astrocyta. Badania na zwierzętach sugerują, że białko to w bliżej nie poznany sposób wpływa na współpracę gleju i neuronów. Udar mózgu (lub inny proces patologiczny uszkadzający o.u.n.) powoduje uwalnianie z ginących komórek astrogleju S100B. W modelach zwierzęcych Hu i wsp. wykazywali, że białko to indukuje wtedy (poprzez tlenek azotu) apoptozę neuronów [8]. Nie dochodziło do tego w przypadku nieobecności astrocytów. Istnieją także dane o korzystnym wpływie białka S100B po udarze, przede wszystkim dzięki sugerowanemu udziałowi tego białka w procesach neuroplastyczności [8]. Sugestie te mogą mieć duże znaczenie kliniczne. Może to tłumaczyć silne związki między stężeniami S100B w surowicy po udarze, profilem jego uwalniania w kolejnych dobach a rokowaniem wczesnym i odległym. Przypuszcza się, iż to czy białko bierze udział w śmierci neuronów, czy też w procesach naprawczych zależy nie tylko od stężenia, ale także czasu jego uwalniania po udarze [8]. Wypływa stąd wniosek, że decydujące znaczenie ma nie tyle pojedyncze

oznaczenie stężenia S100B po udarze czy urazie, lecz raczej sposób jego uwalniania (profil) w kolejnych dniach po uszkodzeniu.

### Specyficzna enolaza neuronalna (NSE)

Specyficzna enolaza neuronalna (NSE) występuje w cytoplazmie neuronów. Jest to izoenzym enolazy o działaniu glikolitycznym. Szczególnie wysoka jest ilość NSE w korze mózgowej, skorupie, mózdzku [10]. Kwaśne włókienkowe białko gleju (*glial fibrillary acidic protein*, GFAP) jest markerem występującym wyłącznie w komórkach astrogleju [2, 8]. Wchodzi w skład cytoszkieletu astrocyta. Udowodniono wzrost jego poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu wodogłowia, ośpienia oraz udaru. Podobnie jak w przypadku S100B i NSE, marker ten można także mierzyć w surowicy, co czyni go niezwykle cennym narzędziem diagnostycznym.

W biochemicznej diagnostyce uszkodzeń o.u.n. wykorzystywano także w mniejszym stopniu inne markery: interleukinę 6, TGF- $\beta$ , białko zasadowe mieliny (MBP), trombotulinę [12, 13].

### KLINIKA

Zdecydowana większość autorów potwierdza bardzo wysoką czułość oraz silne zależności między uwalnianiem markerów uszkodzenia mózgu a stanem klinicznym oraz rokowaniem wczesnym i odległym. Herrmann i wsp. przedstawili 66 chorych po urazach mózgu oceniając zależność między profilem uwalniania S100B i NSE a obrazem CT. Stwierdzono wyraźną zależność między ciężkością urazu a uwalnianiem i poziomem markerów w surowicy [11]. U chorych z łagodnymi urazami poziomy markerów w kolejnych dobach szybko spadały. Natomiast ciężkie urazy związane ze złym rokowaniem wiązały się z wzrostem stężenia S100B i NSE w kolejnych dobach. Stwierdzono także różnice w uwalnianiu markerów w zależności od charakteru uszkodzeń pourazowych (dominujące

uszkodzenie kory, obrzęk mózgu bez zmian ogniskowych, ogniska krwotoczne i stłuczenia). Istnieje silny związek między ciężkością urazu, punktacją GCS a wyjściowymi poziomami S100B i NSE w surowicy. Narastanie poziomu markerów w kolejnych dobach po urazie jest zdecydowanie niekorzystne rokowniczo w odniesieniu do przeżycia jak i zejściowego deficytu neurologicznego [11].

Analizując czynniki prognostyczne (stan neurologiczny, wynik CT głowy, stężenie S100B i NSE) wykazano, iż najpewniejszym dla przewidywania sprawności intelektualnej chorego w 6 miesięcy po urazie jest wyjściowe stężenie S100B [11]. Autorzy sugerują, że oznaczanie tych białek może mieć również znaczenie sądowo-lekarskie. Wielu chorych po niewielkich urazach głowy (brak odchyień w badaniu neurologicznym i zmian patologicznych w CT i EEG) cierpi na zaburzenia pamięci i koncentracji. U takich pacjentów Herrmann i wsp. stwierdzali podwyższone poziomy białek – markerów w ostrym okresie po urazie. W przypadku chorych po lekkich i umiarkowanych urazach głowy nie stwierdza się związku między obrazem CT (brakiem, czy obecnością zmian ogniskowych) a uwalnianiem markerów i ich poziomem w surowicy [9]. Badania oceniające przydatność diagnostyczną i prognostyczną u chorych z udarami mózgu dotyczą przede wszystkim korelacji między typem udaru (TACI, PACI, LACI, POCI) a profilem uwalniania markerów oraz prognozowania stanu neuropsychologicznego pacjenta po udarze na podstawie pomiarów białek – markerów w ostrym okresie udaru. Hill i wsp. [12] stwierdzili podwyższony poziom NSE u 89%, a S100B u 32% chorych z pierwszym udarem niedokrwiennym w chwili przyjęcia do ośrodka udarowego. Ponadto wykazali, że 100% chorych z LACI, 100% z POCI, 90% z PACI miało podwyższone stężenie NSE w chwili przyjęcia. Badanie białka S100B jest natomiast nieprzydatne u chorych z udarem lakunarnym (LACI), gdyż ani w chwili przyjęcia ani później jego poziom w surowicy nie osiąga wartości znamiennej [12]. Herrmann i wsp. [8]

w swojej pracy porównywali przydatność S100B i specyficznego białka gleju (GFAP) w różnych typach udaru niedokrwiennego. Analizowali 32 chorych z zawałem mózgu nadnamiotowym w przednim kręgu naczyń, potwierdzonym badaniem CT. Stan kliniczny chorych oceniano w skali NIHSS. Porównywano dane biochemiczne z obrazem neuroradiologicznym, stanem klinicznym oraz oceniano profil uwalniania S100B i GFAP (moment przyjęcia, 1, 2, 3 i 4 doba). Nie stwierdzono zależności markerów biochemicznych od płci i wieku. W kolejnych oznaczeniach stwierdzono narastanie poziomu GFAP i S100B w pierwszych 4 dobach (dane dla wszystkich chorych i typów udaru), przy czym białko S100B w chwili przyjęcia (średnio 8,4 h od początku objawów) nie osiągało wartości znamiennej ustalonych w tej pracy na 0,12 µg/ml. Natomiast poziom GFAP był wysoki już w chwili przyjęcia (norma <0,3 µg/ml). Specyficzne białko gleju okazało się niezwykle czułym markerem w udarze lakunarnym. Charakterystyczny był przede wszystkim wzór uwalniania GFAP w tym typie udaru. Już w chwili przyjęcia jego poziom był wysoki, a w kolejnych dobach (1, 2, 3 i 4) obniżał się osiągając w 2 dobie poziom fizjologiczny. Taki też charakter zmian poziomu GFAP korelował z dobrym rokowaniem. Niestety możliwości wykorzystania w praktyce GFAP są jeszcze bardzo ograniczone. Udar niedokrwienny typu PACI i TACI cechował się ogólnie wysokimi poziomami markerów. U chorych z TACI zarówno S100B jak i GFAP narastały aż do 4 doby. Stwierdzono wyraźną zależność między objętością ogniska udarowego w ml (pomiar w CT) a poziomami obu markerów. Istotny statystycznie związek wykryto także między poziomami markerów w dowolnym czasie po udarze a stanem neurologicznym w skali NIHSS oraz stanem sprawności (index Barthel) w chwili wypisu ze szpitala [8]. Autorzy podkreślają jednak, iż znacznie czulszym markerem w pierwszych dwóch dobach udaru jest GFAP. Ponadto wykazuje on zdecydowaną przewagę w przypadku małych ognisk udarowych [8].

Inni autorzy także analizowali związki między uwalnianiem białek mózgowych a przebiegiem klinicznym udaru. Büttner i wsp. [3] donosili o statystycznie istotnej zależności między stanem neurologicznym w chwili przyjęcia a profilem uwalniania i poziomami S100B, natomiast nie znaleźli takiej zależności w odniesieniu do sprawności chorego w chwili wypisu. Autorzy ci badali zachowanie się białka S100B w surowicy po udarze niedokrwiennym w zakresie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu. Grupa liczyła 26 chorych z pierwszym incydentem udarowym, przyjętych do oddziału w pierwszych 24 godzinach objawów. S100B oznaczano w chwili przyjęcia oraz w 1, 2, 3, 4, 5, 7 lub 8 i 10 dobie. Podobnie jak w innych badaniach podwyższony poziom markera w pierwszych 12 godzinach (dzień 0) trwania udaru stwierdzono tylko w pojedynczych przypadkach (u 2 na 10 badanych chorych). W kolejnych dobach, analizując poziomy wszystkich pacjentów, poziom ten narastał aż do maksymalnych stężeń w 3 dobie. W następnych dniach obserwowano spadek poziomu S100B. Średnie stężenie w dniu 0 wynosiło 0,25 µg/ml, w 3 dobie 1,8 µg/ml. S100B w 2, 3, 5, 7/8 dobie był silnie skorelowany ze stanem neurologicznym w chwili przyjęcia. Szczególnie wysokie były stężenia tego białka u chorych w ciężkim stanie, o złym rokowaniu oraz u chorych z cechami obrzęku mózgowia i przemieszczeniem linii środkowej w badaniu CT. Autorzy zaobserwowali, iż wzrost poziomu S100B w późniejszym okresie (doby 7, 8, 10) związany jest z pogorszeniem stanu chorego a patofizjologicznie jest wynikiem wtórnych uszkodzeń mózgu spowodowanych obrzękiem i poszerzaniem się strefy udaru. Jest to skutkiem uszkodzenia komórek i bariery krew-mózg.

Wunderlich i wsp. [15] badali związki uwalniania markerów uszkodzenia o.u.n. a stanem psychicznym i sprawnością intelektualną chorych we wczesnym okresie po udarze mózgu. Podobnie jak u innych szczytowe stężenia S100B występowały w 2-3 dobie udaru, a w przypadku NSE w chwili przyjęcia

(dzień 0). Pacjenci wykazujący deficyt neuropsychologiczny w 3 lub 7 dobie udaru mieli wyższe poziomy markerów, jednak różnica nie była statystycznie istotna. Konieczne są dalsze badania i ocena w dłuższej perspektywie czasowej. Herrmann i wsp. [7] potwierdzili doskonałą przydatność S100B i NSE w prognozowaniu stanu neuropsychologicznego chorych po operacjach kardiochirurgicznych z użyciem krążenia pozaustrojowego. Jest to procedura bardzo obciążająca dla o.u.n. i do tej pory nie było dobrych metod monitorowania stanu mózgu po tych zabiegach (metod prostych i skutecznych). Szczególnie obciążające były zabiegi wymiany zastawek (prawdopodobnie częstsze mikrozasatorowanie do o.u.n.). Schmidt i wsp. [14] analizowali poziomy białka S100B w ciągu 36 godzin po operacji w krążeniu pozaustrojowym porównując dwie grupy chorych: normotensyjnych i z nadciśnieniem. Stwierdzili znamienne większe uwalnianie markera u chorych obciążonych nadciśnieniem tętniczym. Autorzy uważają, iż przyczyną tego są zaburzenia autoregulacji przepływu mózgowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym, co prowadzi do głębszych zaburzeń ukrwienia mózgu podczas zabiegu [14].

Należy pamiętać, iż istnieje kilka innych stanów patologicznych, w których może dochodzić do wzrostu poziomu, białek – markerów w surowicy. Jeżeli chodzi o S100B, to uwalnianie do surowicy może wystąpić u chorych: długotrwale leczonych pewnymi lekami (β-adrenolityki, inhibitory fosfodiesterazy), z chorobą Alzheimera, AIDS, guzami mózgu. Poziom NSE w surowicy może wzrastać w przypadku hemolizy (stwierdzano obecność tego białka w trombocytach i erytrocytach). GFAP wykrywano w surowicy w przebiegu normotensyjnego wodogłowia i procesach otepiennych o różnej etiologii [4, 8, 11].

## PODSUMOWANIE

1. Dysponujemy obecnie możliwościami biochemicznej diagnostyki uszkodzeń o.u.n. w przebiegu różnych procesów patologicznych. Markery te charakteryzują się dużą

- czułością, ale brakiem swoistości co do natury uszkodzenia.
2. Białko S100B i NSE pozwalają monitorować przebieg udaru, skuteczność leczenia i do pewnego stopnia rokowanie wczesne i odległe.
  3. Upowszechnienie i szybki dostęp do diagnostyki biochemicznej mogą przyczynić się do postępu w leczeniu trombolitycznym i neuroprotektynym.
  4. Konieczne są dalsze badania tego problemu, zwłaszcza dokładne określenie wartości diagnostycznej markerów we wczesnej fazie udaru i prognostycznej nie tylko w odniesieniu do stanu sprawności fizycznej, ale przede wszystkim w odniesieniu do funkcjonowania psychologicznego (otępienie, depresja) po udarze – możliwość wczesnej interwencji terapeutycznej u chorych z grup ryzyka.

## PIŚMIENNICTWO

1. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34 (5): 546–50.
2. Aurell A, Rosengren LE, Karlsson B, Olsson JE, Zbornikova V, Haglid KG. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1254–8.
3. Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, i wsp. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961.
4. Deloulme JC, Asscard N, Mbele OG, Mangin C. S100A6 and S100A11 Are Specific Targets of the Calcium – and Zinc-binding S100B Protein in Vivo. *J Biochem*; 275 (45): 35302.
5. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Muhlhauser F, Daffertshofer M, i wsp. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997; 148: 101–5.
6. Hankey JG. New drugs, or new trials of current drugs, for the treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 2001; 9238: 683.
7. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, i wsp. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery. *Stroke* 2000; 31: 645.
8. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, i wsp. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. *Stroke* 2000; 31: 2670.
9. Herrmann M, Curio N, Grubich C, Ebert AD, i wsp. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 95.
10. Herrmann M, Curio N, Jost S, Wunderlich MT, i wsp. Protein S100B and neuron specific enolase as early neurobiochemical markers of the severity of traumatic brain injury. *Restorative Neurol Neurosci* 1999; 14: 109.
11. Herrmann M, Jost S, Kutz S, Ebert AD, i wsp. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *J Neurotrauma* 2000; 17 (2): 113.
12. Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, i wsp. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000; 162: 1139.
13. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu SJ, i wsp. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor and S100B protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 1553.
14. Schmidt M, Scheunert T, Steinbach G, Schirmer U, i wsp. Hypertension as a risk factor for cerebral injury during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2001; 56: 733.
15. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, i wsp. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190.

*Adres: Dr Arkadiusz Węglewski, Oddział Neurologii Szpitala Wojewódzkiego im. Jana Pawła II, ul. Czapliniecka 123, 97-400 Bełchatów, e-mail: awegl@poczta.onet.pl*