

Ukr Neurosurg J. 2023;29(4):35-41
doi: 10.25305/unj.287723

Визначення рівнів медіаторів запалення в спинномозковій рідині при формуванні церебрального вазоспазму та відтермінованої церебральної ішемії після субарахноїдального крововиливу

В.Ю. Калюжка^{1,2}, В.О. П'ятикоп^{1,2}, М.А. Маркевич¹, Ю.О. Бабалян^{1,2}

¹ Кафедра нейрохірургії,
Харківський національний
медичний університет, Харків,
Україна

² Нейрохірургічне відділення
№2, Харківська обласна клінічна
лікарня, Харків, Україна

Надійшла до редакції 19.09.2023
Прийнята до публікації 03.11.2023

Адреса для листування:

Калюжка Владислав Юрійович,
Кафедра нейрохірургії, Харківський
національний медичний
університет, проспект Науки, 4,
Харків, 61000, Україна, e-mail:
Vy.kaliuzhka@kntmu.edu.ua

Вступ. Відтермінована церебральна ішемія (ВЦІ) і церебральний вазоспазм (ЦВ) призводять до поганих результатів у пацієнтів після аневризматичного субарахноїдального крововиливу (аСАК). Патолофізіологія цих ускладнень не повністю вивчена, що перешкоджає прийняттю єдиного визначення. Відсутні надійні діагностичні тести та ефективне лікування, що ґрунтується на доказовій базі.

Мета: визначити зв'язок між концентрацією інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-10, ІЛ-17, фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) у спинномозковій рідині та формуванням відтермінованих ускладнень субарахноїдального крововиливу.

Матеріали і методи. У дослідження було залучено 45 пацієнтів із аСАК, які проходили лікування в Харківській обласній лікарні (18 чоловіків і 27 жінок віком від 32 до 73 років (середній вік – 45,9 \pm 8,5 року). Контрольну групу утворено із 20 здорових осіб (8 чоловіків і 12 жінок віком від 32 до 73 років (середній вік – 59,2 \pm 10,6 року). Фіксували виникнення ВЦІ або ЦВ. Рівень ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП- α у спинномозковій рідині (СМР) вимірювали в усіх суб'єктах дослідження за допомогою імуноферментного аналізу.

Результати. Рівні ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-17 та ІЛ-10 у СМР пацієнтів із аСАК були вищими, ніж в осіб контрольної групи. У пацієнтів із ЦВ показники ІЛ-6, ІЛ-17 і ФНП- α у СМР перевищували такі у пацієнтів без ЦВ. Концентрація ІЛ-6 і ФНП- α також була підвищена в лікворі пацієнтів із ВЦІ.

Висновки. Отримані результати свідчать про те, що ІЛ-6 та ФНП- α у СМР можуть бути ранніми маркерами для прогнозування спазму судин і ВЦІ на 3-й день після субарахноїдального крововиливу до клінічного початку. Вміст ІЛ-17 корелює з утворенням ВС, але відсутній зв'язок між його рівнем у СМР та ВЦІ. Концентрація ІЛ-10 у СМР на 3-й день після аСАК не мала прогностичного значення ні для ЦВ, ні для формування ВЦІ.

Ключові слова: церебральний вазоспазм; відтермінована церебральна ішемія; субарахноїдальний крововилив; ІЛ-6; ФНП- α ; ІЛ-17; ІЛ-10

Вступ

Аневризматичний субарахноїдальний крововилив (аСАК) є захворюванням, що інвалідизує. На його частку припадає 5% від усіх інсультів. Захворюваність становить 9 випадків на 100 тис. населення на рік [1-2]. У 30–40% пацієнтів з аСАК розвиваються церебральний вазоспазм (ЦВ) і відтермінована церебральна ішемія (ВЦІ), що призводить до поганих клінічних результатів у половині цих пацієнтів. Близько 70% пацієнтів з аСАК помирають або згодом потребують допомоги в повсякденному житті [3].

У багатьох дослідженнях виявлено, що прогноз пацієнтів із аСАК залежить від неврологічного статусу при госпіталізації, стратифікованого за шкалою Ханта–Хесса, шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS), а також від виникнення ВЦІ наслідок розвитку ЦВ, що пов'язано із величиною початкової кровотечі за даними комп'ютерної томографії головного мозку, стратифікованої за модифікованою шкалою Фішера [4]. Хоча багато

дослідників вивчали значення різних маркерів для ранньої діагностики розвитку ВС і наслідків САК, але не доведено їх значної прогностичної значущості щодо розвитку ЦВ, моніторингу його прогресування та формування ВЦІ.

Початок та етіологію ЦВ важко встановити. У пацієнтів з аСАК часто спостерігається відтермінований початок ЦВ, що призводить до церебральної ішемії [6]. Хоча точна патолофізіологія аСАК не встановлена, попередні дослідження виявили, що інфільтрація еритроцитів в субарахноїдальний простір і церебральні цистерни, що супроводжується їх лізісом, спричиняє виражену імунну відповідь, опосередковану прозапальними цитокінами [7-8]. Нині немає валідованих біомаркерів для діагностики або моніторингу доклінічних предикторів вазоспазму, але визначено два напрями досліджень для відкриття нових біомаркерів – нейровізуалізація та біохімічні маркери в рідинах організму, таких як сироватка/плазма та спинномозкова рідина (СМР) [9]. Активізація



запальної відповіді, опосередкована підвищенням вивільненням цитокінів у СМР і плазму, корелює з несприятливими клінічними наслідками в пацієнтів із аСАК. Рівні цитокінів та рецепторів цитокінів значно підвищуються в СМР після аСАК, але точний зв'язок між прогресуванням захворювання і маркерами запалення в СМР не з'ясований. Таким чином, ідентифікація діагностичного біомаркера стала б важливим кроком уперед у лікуванні ЦВ і ВЦІ.

На рівень цитокінів у рідинах організму впливають різноманітні чинники. Інтерлейкіни (ІЛ)-6 та 17 є цитокінами, які беруть активну участь у запаленні та відповіді організму на інфекції, а також відіграють важливу роль у регуляції метаболізму, регенерації тканин і розвитку нервової системи. Фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) є критично важливим цитокіном, який бере участь в ініціації запальних реакцій і може відігравати провідну роль у виникненні окисного стресу й апоптозі ендотеліальних клітин, що спостерігається при аСАК. Підвищення рівня ІЛ-6 у СМР пов'язане зі збільшенням частоти виникнення ЦВ і гіршими результатами для пацієнтів [10-11]. У декількох попередніх дослідженнях, в яких спробували зіставити рівень ІЛ-6 і ФНП- α у СМР із наслідками аСАК, отримано суперечливі результати [12]. Протизапальні цитокіни, такі як ІЛ-4 та ІЛ-10, також були пов'язані з ішемією, але їхня участь у аСАК менш вивчена.

Мета: визначити зв'язок між концентрацією ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α у спинномозковій рідині та формуванням відтермінованих ускладнень субарахноїдального крововиливу.

Матеріали і методи

Учасники дослідження

Протягом дослідження проспективно реєстрували демографічні, клінічні та лабораторні параметри пацієнтів.

У період з вересня 2021 р. до березня 2023 р. у дослідження було залучено 45 пацієнтів, які проходили лікування у відділенні нейрохірургії Харківської обласної лікарні з приводу аСАК (18 чоловіків і 27 жінок віком від 32 до 73 років (середній вік – $45,9 \pm 8,5$ року)). Контрольну групу утворено із 20 здорових осіб (8 чоловіків і 12 жінок віком від 32 до 73 років (середній вік – $59,2 \pm 10,6$ року)), які не приймали стероїдні та імуносупресивні препарати. Статистично значущих відмінностей між групами за віком, співвідношенням статей та індексом маси тіла не виявлено.

Письмову інформовану згоду отримано від усіх пацієнтів або їхніх законних представників. Біоетична комісія Харківського національного медичного університету схвалила проведення цього дослідження.

Критерії залучення та вилучення

Критеріями залучення в дослідження були верифіковані випадки аСАК за даними комп'ютерної томографії (КТ) з наявністю внутрішньочерепної аневризми за даними комп'ютерної томографічної ангіографії (КТА) та/або внутрішньоартеріальної цифрової субтракційної ангіографії (DSA) і

госпіталізація протягом перших 48 год після початку захворювання. Пацієнтів не залучали в дослідження, якщо вони мали інфекції, серцеві захворювання, автоімунні розлади, злоякісні пухлини, вагітність, приймали препарати або отримували лікування, що впливають на імунні функції. Крім того, не залучали пацієнтів, госпіталізованих пізніше ніж через 3 дні після виникнення кровотечі.

Менеджмент хворих

Діагноз аСАК підтверджували за допомогою КТ. У всіх пацієнтів діагностовано внутрішньочерепну аневризму за даними КТА і DSA. Тяжкість захворювання оцінювали при надходженні за шкалою Ханта-Хесса, результатами неврологічного огляду, появою головного болю та модифікованою шкалою Фішера.

Ангіографію проводили як стандартну процедуру при надходженні, як післяопераційну контрольну процедуру та/або в разі неврологічного погіршення.

Усім пацієнтам виконували хірургічне кліпування або ендоваскулярну емболізацію впродовж 24–48 год після початку захворювання. Пацієнти отримували німодипін протягом 21 дня та стандартну нейроінтенсивну терапію.

Ангіографічний вазоспазм виявляли на церебральних ангіограмах, проаналізованих нейрорадіологами, засліпленими щодо особи пацієнта. Церебральний вазоспазм визначали за результатами транскраніальної доплерографії (середня швидкість кровотоку в середній мозковій або передній мозковій артерії >120 см/с та індекс Ліндегарда >3). Відтерміновану церебральну ішемію – як візуалізаційне підтвердження вторинних інфарктів, не пов'язаних із процедурою оклюзії аневризми чи іншими втручаннями (КТ), та/або наростання неврологічних симптомів після заперечення інших причин реакції на індуковану гіпертензію з вторинними інфарктами або без них [13].

Пацієнтів розподілили в дві підгрупи – без ЦВ або з ЦВ, а також на дві підгрупи з наявністю чи відсутністю ВЦІ.

Пацієнтів обстежили амбулаторно через 3 міс після крововиливу або за допомогою телемедичних консультацій. Клінічний результат оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (мРШ).

Забір, обробка, аналіз зразків спинномозкової рідини

Зразки СМР (3 мл) пацієнтів із аСАК збирали з вентрикулостомічного порту, люмбальних дренажів або за допомогою звичайної люмбальної пункції на 3-й день після виникнення крововиливу. Зразки центрифугували при 800g протягом 10 хв для видалення клітин і зберігали за температури -70 °C до подальшого аналізу. Рівень ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α та ІЛ-10 у СМР вимірювали за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційно доступних наборів ELISA (Elabscience, США) і дотримуючись усіх інструкцій виробника.

Статистичний аналіз

Програмне забезпечення Graph Pad Prism 5.0 (США) використано для статистичного аналізу даних, отриманих у дослідженні. Дані оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного діапазону

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтинках сірого, в електронній — у кольорі.

(IQR; 25%–75%), категоріальні дані – як середня арифметична величина та стандартне відхилення. Значення $p \leq 0,05$ указували на статистичну значущість.

Результати та їх обговорення

Середні модифіковані оцінки за шкалою Фішера і шкалою Ханта–Хесса при госпіталізації становили $2,22 \pm 0,97$ та $2,43 \pm 1,20$ відповідно.

Аневризми були розташовані переважно в передньому напівколі кровообігу (76,2%), рідше – у задньому напівколі (23,8%). Середній розмір аневризми від купола до шийки становив $7,0 \pm 3,6$ мм. Аневризми лікували переважно кліпуванням (66,7%), рідше – ендovasкулярними методиками (33,3%). Церебральний вазоспазм задокументований у 20 (38,0%) пацієнтів, ВЦІ – у 27 (47,6%). Оцінка за мШР через 3 міс лікування становила $2,95 \pm 1,56$ (Табл. 1).

Дані щодо вмісту досліджуваних цитокінів наведено в Табл. 2.

Рівні цитокінів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР у пацієнтів із САК

Установлено статистично значущі ($p < 0,001$) відмінності між пацієнтами із САК та особами контрольної групи за концентрацією ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 та ФНП-а у СМР (Рис. 1).

Асоціація рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР із ЦВ

Результати показали, що концентрація ІЛ-6, ФНП-а, ІЛ-17 у СМР, виміряна на 3-й день після крововиливу в пацієнтів із ЦВ, була значно вищою, ніж у пацієнтів без ЦВ ($p < 0,0001$, $p = 0,0005$, $p = 0,0005$ відповідно). Статистично значущої різниці за рівнем ІЛ-10 між пацієнтами із ЦВ та без нього не виявлено ($p = 0,3295$) (Рис. 2).

Асоціація рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР із ВЦІ

Аналіз результатів дослідження СМР пацієнтів після аСАК виявив різницю між групами з наявністю ВЦІ та без неї за концентрацією ІЛ-6 ($p = 0,0433$) та ФНП-а ($p = 0,0468$). Не зафіксовано статистично значущого зв'язку між рівнем ІЛ-10 та ІЛ-17 у СМР та формуванням ВЦІ ($p = 0,7966$, $p = 0,1941$ відповідно) (Рис. 3).

Таблиця 1. Дані про пацієнтів, лікування та наслідки

Параметр	Кількість хворих
Стать	
Ч	19
Ж	26
Оцінка за шкалою Ханта–Хесса	
1	8
2	12
3	15
4	7
5	3
Оцінка за шкалою Фішера	
1	7
2	9
3	17
4	10
Локалізація аневризми	
ПСПА	16
ЗСПА	9
ВСА	5
СМА	10
БА та ХА	5
Методика хірургічного лікування	
Кліпування	30
Емболізація	15
Наслідки (мШР)	
0–2	28
3–6	17

Примітка: ПСПА – передня сполучна артерія; БА – базиллярна артерія; ВСА – внутрішня сонна артерія; СМА – середня мозкова артерія; ЗСПА – задня сполучна артерія; ХА – хребтова артерія.

Таблиця 2. Концентрація цитокінів ІЛ-6, ФНП-а, ІЛ-10, ІЛ-17 (пг/мл) у спинномозковій рідині пацієнтів після субарахноїдального крововиливу

Група	n	ІЛ-6	ФНП-а	ІЛ-10	ІЛ-17
САК	45	295,7	133,2	84,4	1374,5
Контрольна група	20	13,9	12,7	7,7	21,3
ЦВ					
ЦВ	20	366,0	141,0	89,4	1654,0
Без ЦВ	25	225,0	125,3	79,5	1095,0
ВЦІ					
ВЦІ	27	349,3	140,8	79,5	1582,0
Без ВЦІ	18	310,14	133,6	89,4	1350,0

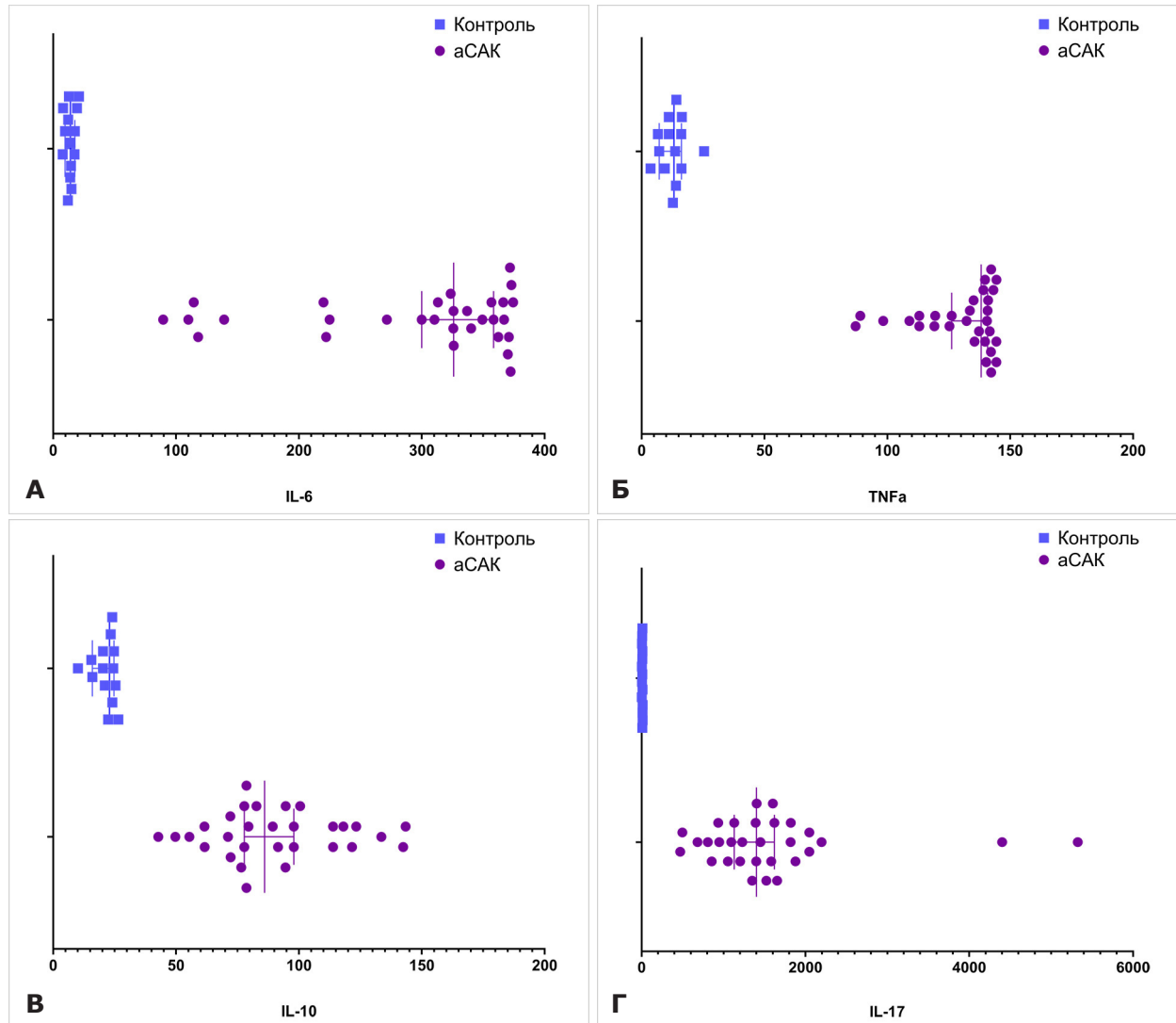
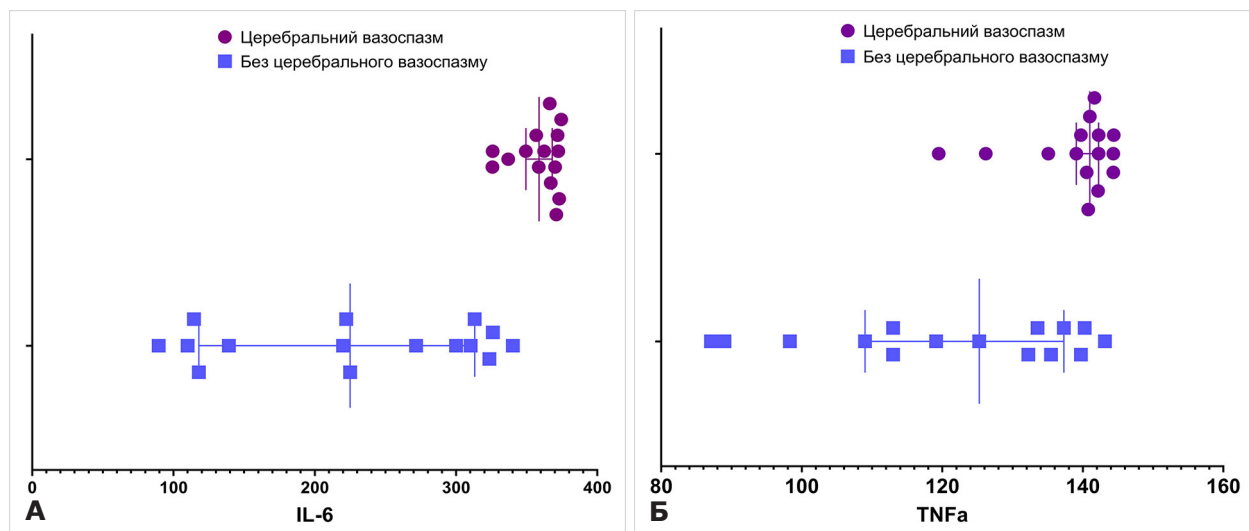


Рис 1. Вміст ІЛ-6 (А), ФНП-а (Б), ІЛ-10 (В), ІЛ-17(Г) (пг/мл) у пацієнтів із САК



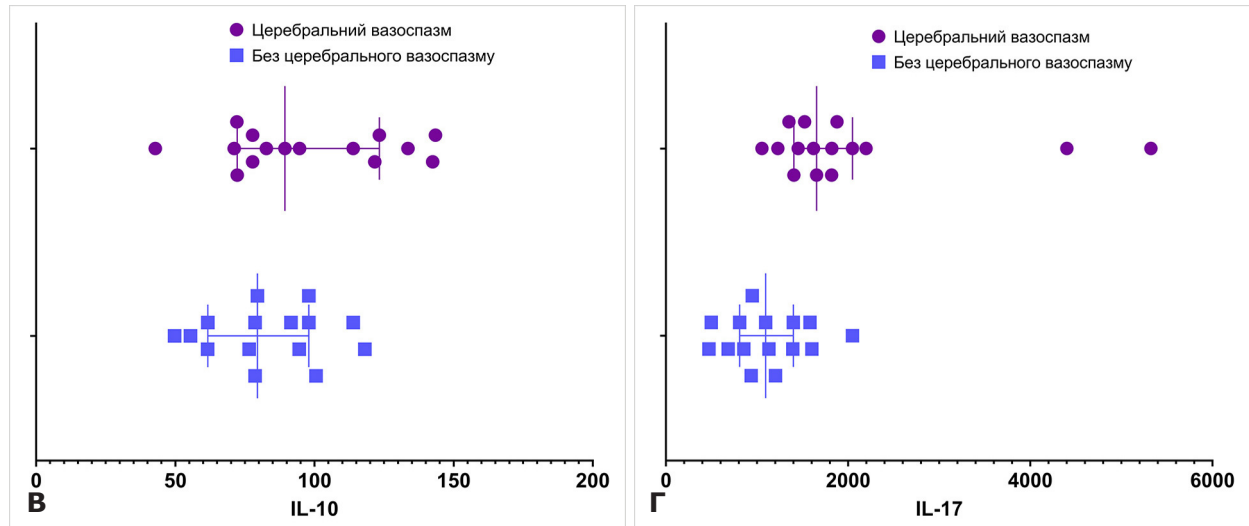


Рис 2. Вміст ІЛ-6 (А), ФНП-а (Б), ІЛ-10 (В), ІЛ-17(Г) (пг/мл) у пацієнтів із церебральним вазоспазмом та без нього

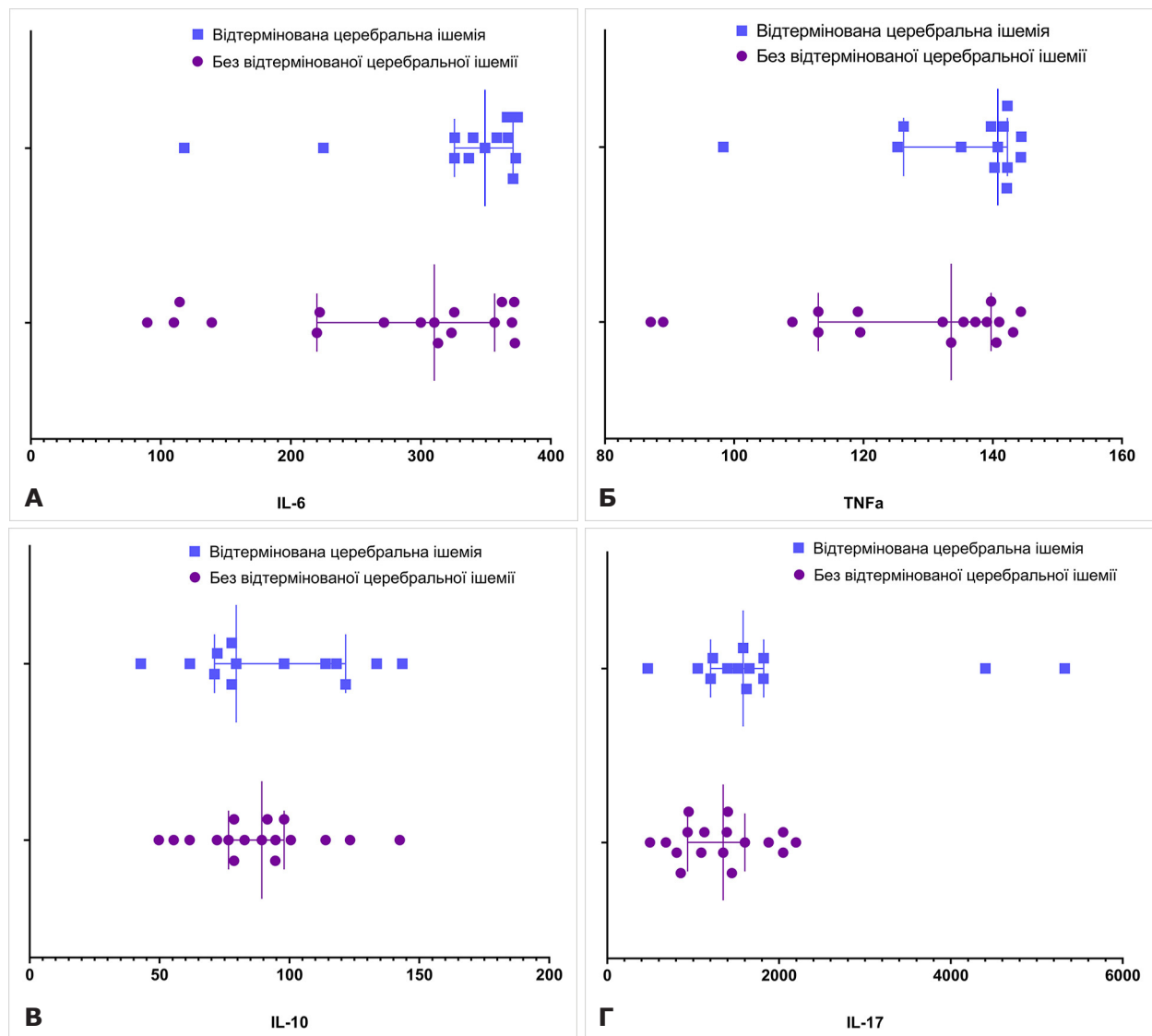


Рис 3. Вміст ІЛ-6 (А), ФНП-а (Б), ІЛ-10 (В), ІЛ-17 (Г) (пг/мл) у пацієнтів із відтермінованою церебральною ішемією та без неї

Аневризматичний САК найчастіше виникає внаслідок розриву аневризми церебральної артерії, що призводить до потрапляння крові в субарахноїдальний простір. Це спричиняє ранні і відтерміновані неврологічні ускладнення [14-15]. Постсубарахноїдальний ЦВ є основною причиною захворюваності та смертності. Багатьом хворим остаточно діагноз установлюють після виникнення ішемічних ускладнень, коли патогенетичний стан важко змінити. Прогнозування виникнення спазму судин є ключовим моментом у лікуванні вазоспазму. Патофізіологія ВЦІ та вторинних інфарктів не з'ясована, але запальна реакція, спричинена церебральним крововиливом, може відігравати значну патогенетичну роль.

Патологія аСАК зумовлена надходженням екстравазованої крові в субарахноїдальний простір. Після аСАК компоненти гематоми потрапляють у паренхіму головного мозку разом із СМР, що спричиняє низку деструктивних реакцій, які призводять до загибелі нейронів. Компоненти гематоми складаються переважно з еритроцитів, їх лізату й гемоглобіну. Гемоглобін і молекулярні фрагменти, що вивільнюються з еритроцитів, асоційовані з ураженням та мають сильний цитотоксичний ефект, який спричиняє загибель нейронів.

Інтерлейкін-6 і ФНП-а є прозапальними цитокінами, які регулюють численні фізіологічні процеси [16]. Дослідження демонструють, що ІЛ-6 і ФНП-а відіграють важливу роль у пошкодженні мозкової тканини, але основний механізм недостатньо вивчений [17-18]. Ми провели дослідження за типом «випадок-контроль», щоб дослідити взаємозв'язок між розвитком ускладнень САК та рівнями ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР.

Аневризматичний САК – поширене захворювання, яке спричиняють цереброваскулярні ушкодження. Після аСАК у субарахноїдальному просторі швидко виникає запалення. Згідно з отриманими нами результатами рівні ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17 і ФНП-а у СМР пацієнтів із САК перевищували такі в контрольній групі. Вміст цитокінів зростав у міру збільшення тяжкості захворювання, що свідчить про підвищення синтезу прозапальних і протизапальних цитокінів у СМР та може бути пов'язане з прогресуванням ускладнень аСАК [19].

У нашому дослідженні концентрація ІЛ-6 у СМР була збільшена статистично значуще в пацієнтів із аСАК, у яких розвинувся ЦВ і ВЦІ, порівняно з групою без цих ускладнень, що свідчить про те, що запальні реакції, опосередковані ІЛ-6, можуть відігравати важливу роль у прогресуванні ускладнень аСАК. Таким чином, підвищений рівень ІЛ-6 у лікворі може впливати на прогресування аСАК та бути предиктором поганих клінічних результатів у пацієнтів із САК.

Ключовим цитокіном у запальному каскаді є ФНП-а, який відіграє важливу роль у захисті організму від інфекцій. Наше дослідження типу «випадок-контроль» підтвердило, що різко підвищений рівень ФНП-а корелює з утворенням ЦВ та віддаленими ускладненнями аСАК (ВЦІ) [20]. Сучасні теорії пояснюють формування ВЦІ порушенням фібринолітичної активності, активацією запального каскаду та ендотеліальною дисфункцією, що призводить до утворення мікротромбів, що спричиняє підвищення активності ФНП-а. Наші висновки узгоджуються з результатами попередніх

досліджень: як ФНП-а, так і ІЛ-6, відіграють важливу роль у розвитку ЦВ та ВЦІ після аСАК і можуть використовуватися як потенційні біомаркери для раннього виявлення.

Доведено, що ІЛ-17 виконує різні функції, зокрема спричиняє патогенне запалення та індукує гострий імунний захист, подібний до вродженого [21]. Таким чином, ІЛ-17 є не просто фактором запалення. Його специфічний механізм при нейродегенеративних захворюваннях остаточно не з'ясовано. Загально визнано, що ІЛ-17 спричиняє захворювання шляхом активації гліальних клітин. Функції ІЛ-17 виявилися більш адаптивними та різноманітними, ніж раніше передбачали. Наші висновки про те, що рівень ІЛ-17 був різко підвищеним у пацієнтів із САК, у яких розвинувся ЦВ, але не у тих, у кого виникла ВЦІ, можуть бути пов'язані з терміном забору зразка СМР. Слід провести дослідження зразків СМР у пізніші терміни після розвитку аСАК [22, 23].

Інтерлейкін-10 є протизапальним цитокіном, підвищення його вмісту як при геморагічному, так і при ішемічному інсульті, корелює з тяжкістю захворювання та гіршим прогнозом [24]. Нині вважають, що підвищений рівень ІЛ-10 відображує баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами. Висока концентрація ІЛ-10 спричинена надмірною реакцією на запальний стимул [25].

У нашому дослідженні не виявлено кореляції з рівнем ІЛ-10 у СМР на 3-й день після виникнення крововиливу та ЦВ і ВЦІ. Імовірно, що здатність ІЛ-10 впливати на прозапальне середовище відрізняється для різних форм гострого ураження головного мозку. Уповільнений синтез ІЛ-10, можливо, спричиняє тривале запалення, яке підсилює вторинне ураження мозку, що призводить до гірших результатів.

До обмежень нашого дослідження належать невеликий розмір вибірки пацієнтів і одноцентровий характер. Гостра запальна відповідь після аСАК є складним і багатофакторним каскадом із великими міжіндивідуальними варіаціями клітинного та гуморального імунітету, і не може бути адекватно пояснена лише декількома цитокінами. Запальна реакція є процесом, що залежить від часу. Підвищення різних параметрів не можна описати лише на ранній стадії захворювання, їх слід досліджувати в динаміці. Ми плануємо провести багатоцентрові дослідження для підтвердження ролі нейрозапалення в СМР і потенційних прогностичних біомаркерів для аСАК і пов'язаних з аСАК механізмів ушкодження головного мозку.

Висновки

У нашому дослідженні експресія ФНП-а, ІЛ-6 та ІЛ-17 була значно посилена після САК у пацієнтів, у яких розвинувся ЦВ і ВЦІ. Рівень ІЛ-10 був зниженим, але, можливо, також був залученим у розвиток та прогресування аСАК на пізніших стадіях захворювання.

Оцінено прогностичну цінність чотирьох цитокінів для прогнозу в пацієнтів із аСАК. Підтверджено, що ІЛ-6 та ФНП-а мають оптимальну прогностичну цінність для ЦВ і формування ВЦІ.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного та Національного комітетів з етики і Гельсінської декларації 1964 р. із поправками й аналогічним етичним стандартам. Дослідження схвалено комітетом з етики Харківського національного медичного університету (протокол №3 від 14 вересня 2021 р.).

Інформована згода

Від кожного з пацієнтів отримано інформовану згоду.

Фінансування

Дослідження фінансувалося МОЗ України за кошти державного бюджету як фрагмент науково-дослідної роботи «Розробити методи прогнозування наслідків церебрального інсульту після перенесеної інфекції SARS-Cov2 на основі дослідження крові та спинномозкової рідини» (номер державної реєстрації 0122U000120).

Список літератури

- Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, Mocco J, Macdonald RL. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl Stroke Res.* 2021 Jun;12(3):428-446. doi: 10.1007/s12975-020-00867-0
- Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):655-666. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7
- Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2016 Jan;85:56-76. doi: 10.1016/j.wneu.2015.08.052
- Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):110-8. doi: 10.1385/NCC:2:2:110
- Neidert MC, Maldaner N, Stienen MN, Roethlisberger M, Zumofen DW, D'Alonzo D, Marbacher S, Maduri R, Hostettler IC, Schatlo B, Schneider MM, Seule MA, Schöni D, Goldberg J, Fung C, Arrighi M, Valsecchi D, Bijlenga P, Schaller K, Bozinov O, Regli L, Burkhardt JK; Swiss SOS study group. The Barrow Neurological Institute Grading Scale as a Predictor for Delayed Cerebral Ischemia and Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From a Nationwide Patient Registry (Swiss SOS). *Neurosurgery.* 2018 Dec 1;83(6):1286-1293. doi: 10.1093/neuros/nyx609
- Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2014 Jan;10(1):44-58. doi: 10.1038/nrneurol.2013.246
- Inagawa T, Yahara K, Ohbayashi N. Risk factors associated with cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuro Med Chir (Tokyo).* 2014 Jun 17;54(6):465-73. doi: 10.2176/nmc.0a.2013-0169
- Kaliuzhka V, Tkachenko A, Myasoedov V, Markevych M, Onishchenko A, Babalyan I, Piatykov V. The Prognostic Value of Eryptosis Parameters in the Cerebrospinal Fluid for Cerebral Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia Formation. *World Neurosurg.* 2023 May;173:e578-e585. doi: 10.1016/j.wneu.2023.02.096
- Rasmussen R, Bache S, Stavngaard T, Møller K. Plasma Levels of IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, VCAM-1, IFN γ , and TNF α are not Associated with Delayed Cerebral Ischemia, Cerebral Vasospasm, or Clinical Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019 Aug;128:e1131-e1136. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.102
- Ni W, Gu YX, Song DL, Leng B, Li PL, Mao Y. The relationship between IL-6 in CSF and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):203-8. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1_35
- Kao HW, Lee KW, Kuo CL, Huang CS, Tseng WM, Liu CS, Lin CP. Interleukin-6 as a Prognostic Biomarker in Ruptured Intracranial Aneurysms. *PLoS One.* 2015 Jul 15;10(7):e0132115. doi: 10.1371/journal.pone.0132115
- Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Feb-Apr;25(1-2):141-7.
- Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdeveld EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringner MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010 Oct;41(10):2391-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275
- Timmerman KL, Amonette WE, Markofski MM, Ansinelli HA, Gleason EA, Rasmussen BB, Mossberg KA. Blunted IL-6 and IL-10 response to maximal aerobic exercise in patients with traumatic brain injury. *Eur J Appl Physiol.* 2015 Jan;115(1):111-8. doi: 10.1007/s00421-014-2997-4
- Sarrafzadeh A, Schlenk F, Gericke C, Vajkoczy P. Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010 Dec;13(3):339-46. doi: 10.1007/s12028-010-9432-4
- Chou SH, Feske SK, Atherton J, Konigsberg RG, De Jager PL, Du R, Ogilvy CS, Lo EH, Ning M. Early elevation of serum tumor necrosis factor- α is associated with poor outcome in subarachnoid hemorrhage. *J Invest Med.* 2012 Oct;60(7):1054-8. doi: 10.2310/JIM.0b013e3182686932
- Bacigaluppi S, Zona G, Secci F, Spena G, Mavilio N, Brusa G, Agid R, Krings T, Ottonello G, Fontanella M. Diagnosis of cerebral vasospasm and risk of delayed cerebral ischemia related to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: an overview of available tools. *Neurosurg Rev.* 2015 Oct;38(4):603-18. doi: 10.1007/s10143-015-0617-3
- Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007 May;60(5):828-36; discussion 828-36. doi: 10.1227/01.NEU.0000255440.21495.80
- Croci DM, Sivanrupan S, Wanderer S, Agnoletto GJ, Chiappini A, Grüter BE, Anderegg L, Mariani L, Tausky P, Marbacher S. Preclinical and clinical role of interleukin-6 in the development of delayed cerebral vasospasm and neuronal cell death after subarachnoid hemorrhage: towards a potential target therapy? *Neurosurg Rev.* 2022 Feb;45(1):395-403. doi: 10.1007/s10143-021-01628-9
- Chaudhry SR, Stoffel-Wagner B, Kinfe TM, Güresir E, Vatter H, Dietrich D, Lamprecht A, Muhammad S. Elevated Systemic IL-6 Levels in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is an Unspecific Marker for Post-SAH Complications. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 1;18(12):2580. doi: 10.3390/ijms18122580
- Hanafy KA, Grobelny B, Fernandez L, Kurtz P, Connolly ES, Mayer SA, Schindler C, Badjatia N. Brain interstitial fluid TNF- α after subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2010 Apr 15;291(1-2):69-73. doi: 10.1016/j.jns.2009.12.023
- Vecchione C, Frati A, Di Pardo A, Cifelli G, Carnevale D, Gentile MT, Carangi R, Landolfi A, Carullo P, Bettarini U, Antenucci G, Mascio G, Busceti CL, Notte A, Maffei A, Cantore GP, Lembo G. Tumor necrosis factor- α mediates hemolysis-induced vasoconstriction and the cerebral vasospasm evoked by subarachnoid hemorrhage. *Hypertension.* 2009 Jul;54(1):150-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128124
- Chen J, Liu X, Zhong Y. Interleukin-17A: The Key Cytokine in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2020 Sep 29;12:566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922
- Chaudhry SR, Güresir E, Vatter H, Kinfe TM, Dietrich D, Lamprecht A, Muhammad S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage lead to systemic upregulation of IL-23/IL-17 inflammatory axis. *Cytokine.* 2017 Sep;97:96-103. doi: 10.1016/j.cyto.2017.05.025
- Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA, Hoh BL, Blackburn S, Doré S. Role of Interleukin-10 in Acute Brain Injuries. *Front Neurol.* 2017 Jun 12;8:244. doi: 10.3389/fneur.2017.00244