

Sylvia Gruber\*, Philipp Werner, Reinhard Germann und Peter Fraunberger

# Interleukin 6 im Liquor – diagnostische Wertigkeit

## Diagnostic relevance of CSF- IL-6

DOI 10.1515/labmed-2015-0088

Eingang 5.10.2015; Akzeptanz 20.10.2015; vorab online veröffentlicht 18.11.2015

**Zusammenfassung:** Interleukin 6 (IL-6) wurde bereits 1985 als Differenzierungsfaktor für B-Zellen (B-cell stimulatory Factor 2) identifiziert, unter dessen Einfluss B-Zellen in Antikörper-bildende Zellen maturierten. In zahlreichen Studien wurde seither der pleiotrope Charakter von IL-6 belegt, das neben seinen Funktionen in der Immunabwehr, auch eine bedeutende Rolle in der Regulation von Hämatopoiese, Inflammation und Onkogenese übernimmt. In Bezug auf das ZNS wurde die Beteiligung von IL-6 an der Neurogenese sowie an der Reaktion von Neuronen und Glia-Zellen auf Verletzungen beschrieben. Infektionen des ZNS, cerebrale Ischämien, schwere ZNS-Traumata oder chronisch entzündliche Erkrankungen wie Neuro-Lupus oder Neuro-Sarkoidose gehen mit erhöhten IL-6 Konzentrationen im Liquor einher. Aufgrund der Präsenz des Neuropoetins IL-6 im Rahmen dieser Erkrankungen wird ein möglicher Einsatz des Parameters IL-6 im Liquor zur Diagnostik und, in manchen Fällen, zur Verlaufsbeurteilung und Therapieüberwachung überprüft. In diesem Review geben wir einen Überblick über die derzeitige Studienlage und die diagnostische Wertigkeit von IL-6 im Liquor.

**Schlüsselwörter:** cerebrale Ischämie; CSF-IL-6; diagnostische Wertigkeit; Enzephalitis; Meningitis; Multiple Sklerose; Schädel-Hirn-Trauma; Systemischer Lupus erythematoses.

**Abstract:** In 1985 interleukin 6 (IL-6) was first identified as a differentiation factor for B-cells (B-cell stimulatory

**\*Korrespondenz:** Dr. Sylvia Gruber, Medizinisches Zentrallabor, Carinagasse 41, 6800 Feldkirch, Österreich, Tel.: +43 5522 3480 69, Fax: +43 5522 3480 10, E-Mail: sgruber@mzl.at

**Philipp Werner:** Institut für Akutneurologie und Schlaganfall mit Stroke Unit, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

**Reinhard Germann:** Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich

**Peter Fraunberger:** Medizinisches Zentrallabor, Feldkirch, Österreich

factor 2) which caused B-cells to mature and produce antibodies. Numerous studies now demonstrate the pleiotropic character of IL-6, which has been shown to possess important functions in the immune system, the regulation of hematopoiesis, inflammation and oncogenesis. In the central nervous system (CNS), IL-6 is involved in neurogenesis and the response of neurons and glia-cells to various injuries. CNS infections, cerebral ischaemia, CNS traumata or chronic inflammatory diseases with CNS manifestations such as neuro-lupus or neuro-sarcoidosis are associated with increased IL-6 levels in the cerebrospinal fluid (CSF). Thus, the use of IL-6 as a diagnostic and prognostic tool in these diseases is being investigated. In this review we aim to provide an overview of current studies and evaluate the diagnostic significance of CSF-IL-6.

**Keywords:** cerebral ischaemia; cranial trauma; CSF-IL-6; diagnostic relevance; encephalitis; meningitis; multiple sclerosis; systemic lupus erythematoses.

## Interleukin 6 – Klassifizierung, Struktur, Signalkaskade

Interleukin 6 ist ein Zytokin mit pleiotropem Charakter, das vor beinahe 30 Jahren erstmals als Differenzierungsfaktor für B-Zellen identifiziert wurde. In der Folge konnte gezeigt werden, dass der Hybridoma/Plasmacytoma growth factor, dessen Einfluss im Tierversuch zu polyklonalem Wachstum von Plasmazellen in Milz und Lymphknoten führte, ident mit IL-6 war. Durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern gegen IL-6 und rekombinantem IL-6 wurde erkannt, dass es sich bei den Proteinen IFN-beta2, 26 kDa-Protein sowie hepatocyte-stimulating-factor ebenfalls um IL-6 handelte [1].

Nach moderner Klassifikation ist IL-6 Teil der Subfamilie von Interleukin-6-Typ-Zytokinen, die neben IL-6 die Zytokine Interleukin 11 (IL-11), leukemia-inhibitory-factor (LIF), Oncostatin M (OSM), ciliary neurotrophic factor (CNTF), cardiotrophin-1 (CT-1) und

cardiotrophin-like-Zytokin (CLC) umfasst. Alle Zytokine dieser Subfamilie besitzen in ihrer Molekularstruktur vier lange alpha-Helices, genannt A, B, C und D [2] – siehe Abbildung 1.

Rezeptoren für Interleukin-6-Typ-Zytokine können in nicht Signal-übertragende alpha-Rezeptorproteine (Klasse I Zytokinrezeptoren) ohne intrinsische enzymatische Aktivität, wie beispielsweise IL-6R $\alpha$  für IL-6, und Signal-übertragende Rezeptorproteine (gp130, LIFR und OSMR) unterteilt werden. Im Fall von IL-6 wird ein Hexamer aus zwei IL-6-Molekülen, zwei IL-6R und einem gp130 Homodimer gebildet.

Unter den IL-6-Typ-Zytokinen erfolgt die Signalübertragung nur bei IL-6 und IL-11 über gp130 Homodimere. Die anderen Zytokine dieser Gruppe interagieren über Heterodimere bestehend aus gp130 und LIFR (beispielsweise LIF und CNTF), oder aus gp130 und OSMR (OSM) [2]. Die gemeinsame Rezeptorsubeinheit gp130 könnte zumindest teilweise für die Redundanz der Zytokineffekte in dieser Subfamilie verantwortlich sein [3]. Während gp130 ubiquitär exprimiert wird, ist die Expression der  $\alpha$ Rezeptor-Subeinheiten (IL-6R $\alpha$ , etc.) streng limitiert, wodurch auch die Anzahl von Zellen, die auf ein IL-6-Typ-Zytokin reagieren können, beschränkt wird. Allerdings konnte gezeigt werden, dass lösliche IL-6R (sIL-6R), in Kombination mit IL-6, Zellen, die ihrerseits nur gp130 exprimieren, aktivieren können, ein Mechanismus der auch als „Trans-Signaling“ bezeichnet wird. Löslicher IL-6R wird unter physiologischen Bedingungen entweder

durch „limited proteolysis“ der extrazellulären Domäne von membranständigen IL-6R durch Metalloproteasen wie ADAM10 oder durch „alternative splicing“ von IL-6mRNA gebildet. Neben der löslichen Form von IL-6R existiert auch eine lösliche Variante von gp130 (sgp130), durch welche Trans-Signaling inhibiert werden kann [3].

Die Signaltransduktion über membranständigen IL-6R oder Trans-Signaling mittels sIL-6R führt zur Aktivierung intrazellulärer Tyrosin-Kinasen, insbesondere der Janus-Kinase (JAK) – siehe Abbildung 2. Dieser Schritt führt zur Aktivierung einer Reihe weiterer Proteine, wie die STAT (signal transducer and activator of transcription)-Familie von Transkriptionsfaktoren, der RAS-RAF-MAPK Signalweg oder die Phosphatidyl Inositol 3 (PI3) Kinase [2, 3].

## Expression im ZNS, Induktion durch diverse Noxen

Im ZNS werden IL-6 und IL-6R in erster Linie von glialen Zellen – insbesondere von Astrozyten und Mikroglia – und von neuronalen Zellen synthetisiert beziehungsweise exprimiert [3–9].

Ein weiterer wichtiger IL-6 Produzent im ZNS sind Endothelzellen, die beispielsweise auf Stimulation mit LPS hohe Mengen an IL-6 sezernieren können [10, 11]. Für das periphere Nervensystem konnte anhand

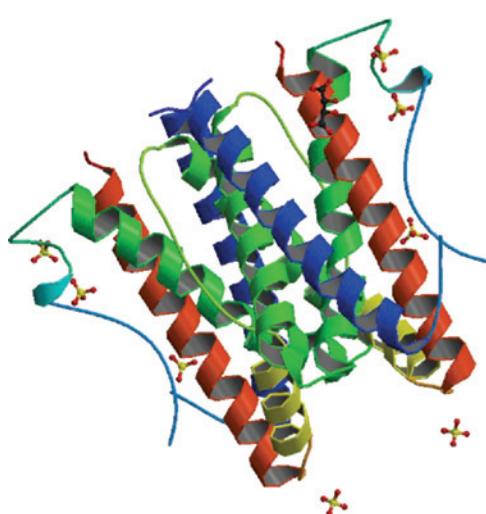


Abbildung 1: Struktur von humanem Interleukin 6.

(Image from the RCSB PDB (www.rcsb.org) of PDB ID: 1ALU (Somers, W.S., Stahl, M., Seehra, J.S. (1997) A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *EMBO J.* 16: 989–997)).

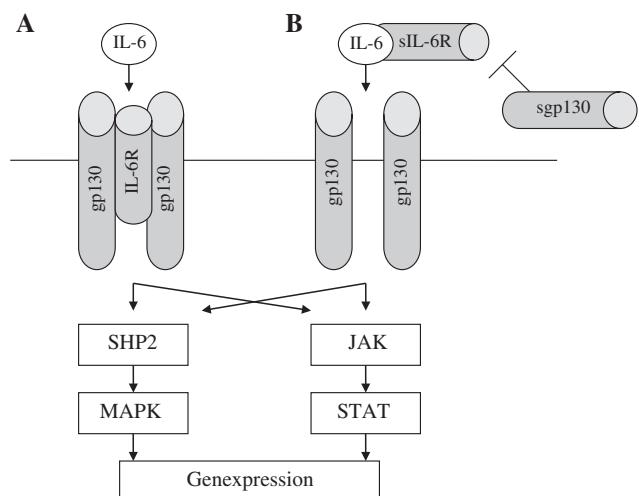


Abbildung 2: IL-6 Signaltransduktion mittels (A) klassischer Aktivierung des membranständigen IL-6-Rezeptors (IL-6R) und (B) mittels Trans-Signaling über soluble IL-6-Rezeptor (sIL-6R) und membranständigem gp130, welcher ubiquitär exprimiert wird. Die lösliche Form von gp130 (sgp130) kann Trans-Signaling inhibieren. Die Signaltransduktion führt zur Aktivierung von JAK/STAT und MAPK Kaskaden.

von Untersuchungen an Ratten gezeigt werden, dass IL-6 und IL-6R von sympathischen und sensorischen Ganglia, sowie von adrenal chromaffinen Zellen exprimiert werden [12, 13].

Die Regulation der IL-6-Synthese im ZNS erfolgt mittels einer Reihe von verschiedenen Zytokinen, Neurotransmittern und anderen Signalstoffen. Sowohl IL-1 $\beta$ , als auch TNF $\alpha$  sind Induktoren von IL-6 in Astrozyten [9, 14], wobei IL-1 $\beta$  jedoch eine stärkere Wirkung auf Astrozyten von humanen Embryos zeigte als TNF $\alpha$  [14].

Weiters wurde auf Stimulation mittels IL-1 $\beta$  in humanen fetalen Mikroglia [15] sowie in murinen kortikalen Neuronen [16] die Bildung von IL-6 mRNA nachgewiesen. Die Bildung von IL-6 durch Mikroglia kann darüber hinaus durch Interleukin 13 und Interleukin 4 induziert werden, wobei sich die IL-6 Synthese durch Kombination mit IL-1 $\beta$  verstärken ließ [17]. Anhand von humanen Astrozytom-Zell-Linien konnte gezeigt werden, dass Substanz P, Histamin [18–20] und die Prostaglandine E1 und E2, nicht aber die Prostaglandine D2 und F2 [21], ebenfalls die Synthese von IL-6 induzieren. Die Induktion von IL-6 durch IL1 $\beta$  in Astrozyten erfordert den Transkriptionsfaktor Nuklear-Faktor-kappaB (NFkappaB), während an der Induktion von IL-6 durch Substanz P und Histamin der Nuklear-Faktor-IL-6 (NF-IL-6) beteiligt ist [20]. Histamin und Substanz P steigern die Bildung von Inositol-Phosphaten und erhöhen intrazelluläre Ca-Konzentrationen, was auf eine Beteiligung des Phosphatidylinositol Biphosphate/Proteinkinase C Signalwegs hinweisen könnte [19].

Neben der Induktion durch Zytokine, kann die Synthese von IL-6 in Mikroglia auch direkt durch bakterielle Bestandteile wie Lipopolysaccharide (LPS) stimuliert werden [9, 15]. Die Injektion von LPS führte bei Ratten zur Bildung von IL-6 mRNA im Plexus choroideus und in circumventrikulären Organen (CVO), wie zum Beispiel dem Organum subfornikale und der Area postrema. LPS induzierte auch die Synthese von IL-6R im zentralen Nukleus der Amygdala, im Hippocampus, im hypothalamischen paraventrikulären Nukleus, im cerebral Kortex und in Blutgefäßen. Die Expression von gp130 mRNA war in den CVO sowie im Endothel der Gehirnkapillaren erhöht [22].

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass sowohl Virus-infizierte Astrozyten, als auch Mikroglia IL-6 sezernierten [23]. Auch mechanische Verletzung von humanen Astrozyten Zellkulturen führte innerhalb von 2 Stunden nach dem Trauma zu signifikant erhöhten IL-6 Konzentrationen im Überstand [24]. Nach Axotomie des Nervus ischiadicus von Ratten wurde mittels in-situ-hybridization Interleukin-6 mRNA in großen und mittelgroßen Neuronen nachgewiesen [25]. Im Liquor von Ratten konnten innerhalb einer Stunde nach mechanischer Verletzung

erhöhte IL-6 Werte nachgewiesen werden, wobei die Höchstwerten zwischen zwei und vier Stunden nach dem Trauma erreicht wurden und die Konzentrationen nach 24 Stunden auf den Ausgangswert absanken [26]. Parallel zur IL-6 Erhöhung nach Trauma konnte im Gehirn von Ratten auch eine Erhöhung der IL-6R Expression gezeigt werden, die nicht auf das verletzte Areal beschränkt war [27]. Fokale, cerebrale Ischämie führte im Tiermodell zur vermehrten Expression von IL-6 mRNA, ohne jedoch die Transkription der Rezeptoren IL-6R und gp130 zu beeinflussen [28]. Gleichermassen induzierte Hypoxie die Sekretion von IL-6 durch zerebrale Endothelzellen [11].

## Meningitis/Encephalitis

Bereits 1988 wurden erhöhte IL-6 Konzentrationen im Liquor von Patienten mit bakterieller Meningitis beschrieben [29]. Während Patienten mit septischem Schock erhöhte IL-6 Konzentrationen ohne statistisch signifikanten Unterschied im Serum und im Liquor aufweisen, zeigen Patienten mit bakterieller Meningitis trotz kompromittierter Blut-Hirn-Schranke im Liquor deutlich höhere IL-6 Konzentrationen als im Serum (IL-6 Liquor Median 150ng/mL, IL-6 Serum Median 0,3 ng/mL,  $p<0,0001$ ) [30, 31].

Sowohl Zellzahl, als auch Proteinkonzentration korrelierten mit den IL-6 Werten im Liquor bei Patienten mit bakterieller Meningitis [29, 30]. Zwischen IL-6 im Liquor und Immunglobulin-Indices wurde keine Korrelation gefunden [29].

Die höchsten IL-6 Werte im Rahmen einer bakteriellen Meningitis wurden innerhalb der ersten 5 Erkrankungstage beobachtet [29]. Im Tierversuch konnten erhöhte IL-6 Konzentrationen bereits 3 h nach Injektion von bakteriellem LPS bzw. von vermehrungsfähigen Meningokokken nachgewiesen werden. Die Infiltration durch Granulozyten begann dagegen erst 4 h nach Injektion der Pathogene [30].

Bei Patienten mit Ventrikulostomie-assozierter Infektion konnten signifikant erhöhte intrathekale IL-6 Konzentrationen bereits einen Tag vor Änderung der klassischen Infektionsparameter Zellzahl und Gesamteiweiß im Liquor und klinische Symptomatik nachgewiesen werden. Bei einem Cut-off von  $>2700$  pg/mL (entsprechend 4050 pg/mL nach WHO Standardisierung) wurde am Tag vor Diagnosestellung nach konventionellen Kriterien ein 6,09-fach erhöhtes Risiko (95% CI: 2,62–14,18) für das Vorliegen einer Ventrikulostomie-assoziierten Infektion berechnet. Der prädiktive Wert lag bei 89% (95% CI: 79,6%–98,0%), die Sensitivität bei 73,7% und die Spezifität bei 91,4% [32].

Unter den Zytokin-Konzentrationen von IL-6, TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  im Liquor von Patienten mit

ventrikuloperitonealem Shunt, zeigte IL-6 mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 98% die höchste diagnostische Wertigkeit zur Diagnose einer Shunt-Infektion [33]. Bei Patienten mit St.p. subarachnoidalaler Hämorrhagie und nachfolgender Ventrikulostomie wurden 10–1000 fach höhere IL-6 Konzentrationen im Liquor als im Plasma gemessen. Konzentrationen über 10000 pg/mL im Liquor waren mit einer Ventrikulostomie-assoziierten Infektion assoziiert [34]. Unter Patienten mit Verdacht auf Meningitis lag die durchschnittliche Liquor-IL-6 Konzentration in der Gruppe mit bestätigter bakterieller Meningitis bei 1495 (95% CI: 371,7–2618,6) während der durchschnittliche Wert bei Patienten ohne bakterielle Meningitis 7,34 (95% CI: 3,94–10,73) betrug [35]. Eine andere Studie beschrieb bei einem Cut-Off von 644 pg/mL eine Sensitivität von 92,3% und eine Spezifität von 89,5% mit einer AUC von 0,962 für die Diagnose von bakterieller Meningitis [36].

Die Anwendung von IL-6 Konzentrationen im Liquor zur Differenzierung zwischen aseptischer und bakterieller Meningitis wird in der Literatur kontrovers beurteilt. Hsieh et al. beschrieben bei Patienten mit bakterieller Meningitis signifikant höhere CSF-IL-6 Spiegel als bei Patienten mit aseptischer Meningitis. Einschränkend ist hier zu erwähnen, dass die angegebene Spezifität lediglich 51% bei einer Sensitivität von 96% erreichte [37]. Auch bei Kindern mit aseptischer bzw. bakterieller Meningitis konnte ein signifikanter Unterschied ( $p<0,001$ ) an CSF-IL-6 Spiegeln nachgewiesen werden [38]. Eine andere Gruppe konnte jedoch in Untersuchungen an neurochirurgischen Patienten, trotz deutlich erhöhten CSF-IL-6 Konzentrationen bei bakterieller Infektion, keinen ausreichend sensitiven und spezifischen Cut-off für IL-6 im Liquor definieren, um zwischen aseptischer Liquor-Pleozytose und Infektion zu unterscheiden [39]. Auch bei Patienten mit Verdacht auf Meningitis wurde bei signifikant erhöhten CSF-IL-6 Messwerten kein signifikanter Unterschied zwischen aseptischer und bakterieller Meningitis gefunden [40].

Hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit von IL-6 im Liquor konnte gezeigt werden, dass Patienten mit bakterieller Meningoenzephalitis in schlechtem klinischen Zustand höhere CSF-IL-6 Konzentrationen aufwiesen als Patienten mit moderatem oder mildem klinischen Verlauf. Bei Patienten, die sich erholten, fielen die CSF-IL-6 Spiegel im Verlauf ab, während bei Patienten mit fatalem Ausgang nur geringe Verminderungen detektiert wurden [41]. Hohe CSF-IL-6 Konzentrationen bei Patienten mit bakterieller Meningitis waren darüber hinaus mit schlechterem neurologischen Ausgang assoziiert (OR 0,18; 95% CI 0,05–0,69;  $p=0,013$ ) [36]. Andererseits war ein rascher Abfall der Liquor-IL-6 Konzentrationen bei Patienten mit invasiver

Meningokokkeninfektion mit einem schweren Krankheitsverlauf assoziiert [42].

Serielle CSF-IL-6 Bestimmungen konnten darüber hinaus bei einem Frühgeborenem mit Shunt-assozierter Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* Ventrikulitis zur Überwachung des Therapieerfolgs herangezogen werden [43].

Verglichen mit bakterieller Meningitis, werden im Rahmen von viralen Meningitiden tendenziell niedrigere IL-6 Konzentrationen im Liquor gemessen [29, 44, 45]. In einer Studie an Kindern mit Meningitis konnten Taskin et al. zum Zeitpunkt der Diagnose einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit bakterieller Meningitis (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung: 349,3  $\pm$  169,2 pg/mL) und der Gruppe mit viral Meningitis (168,1  $\pm$  143,8 pg/mL) nachweisen ( $p<0,05$ ). 48 bis 72 Stunden nach Beginn der Behandlung zeigte die Gruppe mit bakterieller Meningitis (234,0  $\pm$  195,0 pg/mL) weiterhin signifikant höhere Liquor-IL-6 Werte als die Gruppe mit viral Meningitis (108,0  $\pm$  75,2 pg/mL) ( $p<0,001$ ) [44]. Eine Studie an 81 Kindern konnte ebenfalls signifikante Unterschiede ( $p<0,001$ ) zwischen den CSF-IL-6 Konzentrationen bei bakterieller (Mittelwert 180,74) bzw. viral (Mittelwert 39,08) Meningitis feststellen [38].

Eine andere Studiengruppe bestimmte für die Differenzierung zwischen bakterieller (652  $\pm$  287 pg/mL) und viral Meningitis (282  $\pm$  161 pg/mL) bei Kindern eine Sensitivität von 80,7% mit einer Spezifität von lediglich 53,3% [45].

Ähnlich wie bei der bakteriellen Meningitis werden die höchsten Werte bei der viralen Meningitis in den ersten Erkrankungstagen registriert [29]. Die CSF-IL-6 Konzentrationen korrelieren auch bei viral Meningitis mit Zellzahl und Proteinkonzentration [29].

Patienten mit Herpes simplex Encephalitis (HSE) hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Werte und die Höhe der IL-6 Konzentrationen korrelierte mit dem Erkrankungsverlauf [46, 47]. Im Liquor von Patienten, die künstlich beatmet werden mussten, wurden statistisch signifikant höhere IL-6 Werte nachgewiesen ( $p=0,023$ ). Ähnliche Ergebnisse wurden für Patienten, bei denen Veränderungen im CT beobachtet und die mechanisch beatmet wurden, festgestellt ( $p<0,001$ ). Die Kombination von neurologischen Komplikationen und Veränderungen im CT im Vergleich zur Kontrollgruppe lag mit  $p \leq 0,05$  an der Grenze der statistischen Signifikanz. Bei einem Cut-Off von 983,34 pg/mL lag die Sensitivität für das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei 66,7% und die Spezifität bei 79,3% (AUC 0,756;  $p=0,012$ ). Die Höhe von CSF-IL-6 korrelierte weiters mit dem Tod der Patienten. Bei einem Cut-off von 1092,81 pg/mL wurde

hierfür eine Sensitivität von 75,0% und eine Spezifität von 83,9% beschrieben (AUC 0,794;  $p=0,025$ ). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen war die Bestimmung von IL-6 im Serum nicht aussagekräftig um den Verlauf einer HSE zu beurteilen [46]. Signifikant erhöhte IL-6 Werte im Liquor wurden unter anderem auch bei Kindern im akuten Stadium einer Herpes zoster Meningitis [48], in den fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion [49] und bei Norovirus Encephalopathie [50] beschrieben.

Im Zuge der antiretroviralen Therapie einer fortgeschrittenen HIV-Infektion tritt in 20%–40% der bis dato nicht therapierten Patienten mit Kryptokokken-Meningitis ein „immune reconstitution inflammatory syndrome“ (IRIS) auf. Patienten, die IRIS entwickelten, zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose einer Kryptokokken-Meningitis niedrigere CSF-IL-6 Werte als Patienten, bei denen IRIS nicht auftrat. Die niedrigeren Entzündungswerte im Liquor von Patienten, die kein IRIS entwickelten, könnten durch eine bereits ineffektive Immunantwort bedingt sein, die im Verlauf der antiretroviralen Therapie zur Entwicklung von IRIS beiträgt. Bei bereits bestehendem Verdacht auf IRIS konnte mit Hilfe von Zytokin-Profilen, die CSF-IL-6 beinhalten, zwischen IRIS und einem Wiederauftreten der Kryptokokken-Meningitis unterschieden werden [51].

## Weitere potentielle Einsatzgebiete

Entsprechend den unterschiedlichen Induktoren für die IL-6 Synthese und Sekretion wurden erhöhte IL-6 Konzentrationen nicht nur im Rahmen von infektiösen Erkrankungen des ZNS, sondern auch im Zuge von Traumata, Insulten oder inflammatorischen Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose (MS) oder systemischem Lupus Erythematoses (SLE) nachgewiesen.

## Multiple Sklerose

Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Autoimmunerkrankung des ZNS mit heterogenem klinischen Erscheinungsbild und meist schubförmigem Verlauf. IL-6 wurde bereits 1997 in akuten und chronisch aktiven Plaques von MS-Patienten nachgewiesen, überwiegend assoziiert mit Gliazellen, die gehäuft an Lokalisationen mit aktiver Demyelinisierung und Immunaktivierung auftreten [52]. Weiters konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass IL-6 defiziente Mäuse resistent gegenüber einer demyelinisierenden Form der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis waren [53].

Trotz der Ergebnisse aus Tiermodellen wird die Wertigkeit von CSF-IL-6, sIL6R gp80 und sgp130 für die Diagnose bzw. die Verlaufsbeurteilung von MS kontrovers beurteilt [54–58]. Dies ist möglicherweise dadurch begründet, dass IL-6 zwar lokal begrenzt in den Plaques pathophysiologische Bedeutung zukommt, das Zytokin aber nicht in signifikanter Menge in den Liquor sezerniert wird [59].

Auch zwischen IL-6 bzw. sIL-6R Konzentrationen im Serum bzw. Liquor und Anti-Myelin-Oligodendrozyt-Glykoprotein-Antikörpern, die an der Autoantikörpermedierten Demyelinisierung und somit möglicherweise an der Entwicklung von Läsionen beteiligt sind, konnte keine Assoziation gefunden werden [56].

Ebenso wurde für diverse IL-6 Polymorphismen trotz Einfluss auf die IL-6 Aktivität bzw. Expression keine Assoziation mit dem Krankheitsverlauf von MS nachgewiesen [60, 61]. Eine Meta-Analyse ergab, dass für Asiaten mit dem IL-6-174G/C Polymorphismus ein gering erhöhtes Risiko besteht, an MS zu erkranken. Diese Assoziation konnte jedoch weder in der Gesamtpopulation, noch in der kaukasischen Population wiedergefunden werden [62].

Ein möglicher Nutzen der Bestimmung von IL-6 im Liquor könnte in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen neurologischen Erkrankungen, die sich mit ähnlicher Symptomatik wie MS präsentieren können, bestehen. Im Gegensatz zur MS wurden beispielsweise bei Neuroborreliose, Neurosarkoidose, Mb. Wegener, sowie Neuro-Lupus erhöhte IL-6 Werte im Liquor beschrieben. Erhöhte CSF-IL-6 Werte bei einem Patienten mit Verdacht auf MS könnten hier somit auf eine andere Grunderkrankung hinweisen [59].

## Systemischer Lupus Erythematoses

Der systemische Lupus Erythematoses ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung mit Vaskulitis bzw. Perivaskulitis der kleinen Arterien und Arteriolen und Beteiligung multipler Organe. Neurologische Veränderungen (Neuro-Lupus) sind zusammen mit renaler Beteiligung prognosebestimmend und können sich u.a. als Vigilanzdefizite, Depressionen, Insulte oder MS-ähnliche Verläufe manifestieren.

Aufgrund der mannigfaltigen klinischen Manifestationen kommt Neuro-Lupus als Differentialdiagnose für eine Reihe verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen in Frage, von denen er oft nur schwer abzugrenzen ist [63].

Im Gegensatz zu SLE Patienten ohne ZNS-Manifestationen konnten bei Patienten mit neurologischer Beteiligung erhöhte IL-6 Werte im Liquor nachgewiesen

werden. Die erhöhten IL-6 Werte korrelierten dabei nicht mit dem CSF/Serum-Albumin Quotienten, einem Maß für die Funktionseinschränkung der Blut-Hirn-Schranke. Nach Abklingen der neurologischen Manifestationen durch therapeutische Intervention sanken die IL-6 Werte im Liquor signifikant ab, was eine mögliche Eignung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität nahelegt [64]. Tsai et al. beschrieben signifikante Unterschiede zwischen den moderat erhöhten CSF-IL6 Werten von Patienten mit Neuro-Lupus ( $71,40 \pm 5,89$  pg/mL), den stark erhöhten CSF IL-6 Werten im Rahmen einer ZNS-Infektion ( $374,24 \pm 92,61$  pg/mL), den gering erhöhten Konzentrationen bei anderen inflammatorischen, neurologischen Erkrankungen ( $33,92 \pm 29,36$  pg/mL) und den Kontrollen ohne inflammatorische ZNS-Erkrankung ( $4,35 \pm 3,00$  pg/mL) [65]. Patienten mit Kopfschmerzen im Rahmen eines neuropsychiatrischen SLE zeigten erhöhte Konzentrationen an CSF-IL6 im Vergleich zu SLE Patienten ohne neurologische Veränderungen ( $p < 0,004$ ) und zu Patienten ohne autoimmune Erkrankungen ( $p < 0,001$ ). Für die Diagnose einer Lupus-Psychose wurde bei einem Cut-off von 4,3 pg/mL eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 92,3% angegeben, unter der Einschränkung, dass infektiöse Meningoencephalitiden und Unfälle mit cerebrovaskulärer Beteiligung exkludiert wurden [66]. Gleichermaßen wurden bei SLE Patienten mit akutem Verwirrtheitszustand (acute confusional state [ACS]) signifikant höhere IL-6 Konzentrationen im Liquor beschrieben als in der Gruppe ohne ZNS-Beteiligung ( $p < 0,05$ ) [67].

Trotz einer Reihe von Studien, die bei SLE Patienten mit neurologischer Beteiligung signifikant erhöhte CSF-IL-6 Messwerte detektierten [68–71], konnte in einer anderen Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Kopfschmerzen aufgrund von Neuro-Lupus und Patienten mit anderen neuropsychiatrischen Veränderungen eruiert werden [72].

Ergebnisse von Patienten mit unselektierten neuropsychiatrischen SLE Manifestationen zeigten nur in drei von 26 Fällen eine Erhöhung der CSF-IL6-Konzentration. Diese Fälle konnten nicht mit klinischer Symptomatik korreliert werden, was die Autoren auf die Heterogenität der Pathogenese des neuropsychiatrischen SLE zurückführen [73].

Eine Meta-Analyse zur Bedeutung von IL-6 Polymorphismen weist in der Gesamtpopulation nach rezessivem Model bzw. Allelanalyse auf eine signifikante Assoziation zwischen IL-6-174G/C Polymorphismus und SLE Risiko hin. Dieser Polymorphismus war zusätzlich mit diskoiden Hautläsionen assoziiert. Für den IL-6-572G/C Polymorphismus konnte unter dem rezessiven Model ebenfalls eine signifikante Assoziation mit dem SLE-Erkrankungsrisiko gefunden werden, welche allerdings

nicht mittels dominantem Model und Allelanalyse nachgewiesen werden konnte [74].

## Schädel-Hirn-Traumata

Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) zeigen eine ausgeprägte Akutphase-Reaktion. IL-6 Konzentrationen im Liquor von Patienten mit isoliertem SHT erreichten signifikant höhere Werte (Maximalwerte von 31000 pg/mL) als im Serum (bis zu 1100 pg/mL). In der ersten Phase nach Auftreten des Traumas konnte korrespondierend zu einer schweren Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke eine Korrelation zwischen IL6 im Liquor und im Serum nachgewiesen werden ( $p=0,001$ ) [75].

Anhand von Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass IL-6-knock-out-Mäuse eingeschränkte Entzündungsantwort, erhöhten oxidativen Stress, gehemmte neurogliale Aktivierung, verminderte Lymphozytenrekrutierung und schlechtere Heilungsraten aufweisen. Im Gegensatz hierzu wurden bei GFAP-IL-6-Mäusen mit erhöhter IL-6 Expression im ZNS nach einem SHT – bedingt durch verbesserte Revaskularisierung – schnellere Heilungsraten beschrieben [3].

Obwohl CSF-IL-6 als wichtiger Faktor in der Entzündungsreaktion nach SHT bekannt ist, konnten bisherige Studien keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen CSF-IL-6 und der Prognose der Patienten herausarbeiten. Einige Studien postulieren, dass höhere CSF-IL-6 Konzentrationen mit besserem klinischen Ausgang einhergehen [76–78], wobei Korrelationen zwischen Spitzenkonzentrationen und dem Ausgang entsprechend der Glasgow Outcome Scale (GOS) 3 Monate [76] bzw. 6 Monate [77] nach Trauma beschrieben wurden. Eine Studie führte die zugehörigen Messungen nicht im Liquor, sondern in intrakraniellem Mikrodialysat aus dem Parenchym der Patienten durch [77]. In Bezug auf die Erstbeurteilung von Patienten nach Glasgow Coma Scale konnte keine Korrelation zwischen CSF-IL-6 und dem Schweregrad des Traumas identifiziert werden [78].

Andere Studien beschreiben eine Korrelation zwischen CSF-IL-6 und schlechtem Krankheitsausgang nach SHT. Chiaretti et al. verglichen CSF-IL-6-Konzentrationen zwei Stunden bzw. 24 Stunden nach dem Trauma, wobei der Anstieg mit dem Schweregrad des Traumas nach Glasgow Coma Scale und schlechtem klinischen Ausgang korrelierte [79].

Eine rezente Studie konnte anhand von seriellen CSF-IL-6 Messungen in den ersten fünf Tagen nach Auftreten des Traumas zwei unterschiedliche akut-CSF-IL-6 Profile herausarbeiten, mit dem Resultat, dass Patienten

im höheren Profil nach 6 Monaten schlechtere Werte nach GOS erzielten [80]. Auffallend war hier, dass in der niedrigeren Gruppe in den Tagen 3 bis 5 ein Abfall der CSF-IL-6 Konzentrationen registriert wurde, der in der höheren Gruppe nicht präsent war. Die schlechtere Prognose von Patienten im höheren CSF-IL-6 Profil könnte somit durch eine persistierende Erhöhung von CSF-IL-6 bedingt sein [80].

Zu potentiellen Assoziationen zwischen IL-6 Polymorphismen und der Prognose von Patienten nach SHT existieren unterschiedliche Daten. An Patienten mit schwerem SHT wurde eine Assoziation zwischen dem IL-6 Polymorphismus -174C/G und dem Überleben der Patienten beschrieben, wobei der GG-Genotyp signifikant häufiger in der Gruppe von Patienten, die überlebt hatten, als in der Gruppe von verstorbenen Patienten nachgewiesen werden konnte [81]. Im Gegensatz hierzu konnte eine andere Studie an Patienten mit Polytrauma keinen statistisch relevanten Unterschied im klinischen Ausgang in Bezug auf den 174G/C Polymorphismus feststellen. Auch für den -596G/A Polymorphismus konnten im Vergleich zu Kontrollen weder für den heterozygoten, noch für den homozygoten Polymorphismus statistisch signifikante Unterschiede im Überleben der Patienten nachgewiesen werden [82].

## Insult/cerebrale Ischämie

Im Zuge cerebraler Ischämien kommt es zur Freisetzung einer Reihe proinflammatorischer Zytokine, inklusive IL-6. Der initiale IL-6 Anstieg im Liquor korreliert dabei positiv mit der Größe des Infarktareals [83–88] sowie mit dem klinischen Ausgang eine Woche [87, 88] bzw. ein Monat [88] nach Auftreten des Infarkts. IL-6 im Liquor erlaubt also eine prognostische Einschätzung der Patienten bevor das Ausmaß des Infarktes radiologisch dargestellt werden kann [83].

Die cerebrale Ischämie führt auch bei reifen Neugeborenen mit Asphyxie zu erhöhten IL-6 Werten im Liquor, wobei die Konzentrationen in diesem Fall signifikant über den gemessenen Werten bei septischen Neugeborenen liegen [89].

Die klinische Relevanz des 174G/C – IL-6 Polymorphismus in Zusammenhang mit ischämischem Insult wird in der Literatur kontrovers beurteilt. Während einige Studien einen Zusammenhang zwischen dem C-Allel bzw. dem CC Genotyp beschreiben, wurde in anderen Studien eine Assoziation mit dem G-Allel oder GG Genotyp oder gar keine Assoziation zum ischämischen Insult nachgewiesen [90]. Ebenso ist ein Zusammenhang mit dem 174G/C

Polymorphismus und dem Auftreten bzw. dem klinischen Ausgang von ischämischem Insult an pädiatrischen Patienten umstritten [91, 92]. Eine rezente Meta-Analyse über 30 Studien zeigte keine signifikante Assoziation zwischen den IL-6 Polymorphismen 174G/C bzw. 572G/C und ischämischem Insult [93]. Dieses Ergebnis wird durch eine weitere Meta-Analyse bestätigt, in der ebenfalls keine Assoziation zwischen IL-6 Polymorphismus und Risiko für Insult nachgewiesen werden konnte [94]. Die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Studien könnten durch die komplexe IL-6 Physiologie, durch Unterschiede in den untersuchten Subpopulationen sowie durch Unterschiede in der statistischen Aussagekraft der Studien bedingt sein [90, 93].

## Zusammenfassung

Erhöhte IL-6 Werte im Liquor treten, bedingt durch die Induktion von IL-6 durch unterschiedliche Noxen wie inflammatorische Stimuli, mechanische Verletzung oder cerebrale Ischämie, im Rahmen einer Reihe von unterschiedlichen ZNS-Erkrankungen auf.

Patienten mit bakteriellen Infektionen des ZNS weisen die höchsten CSF-IL-6 Werte in den ersten Erkrankungstagen auf. Eine Studie beschrieb bereits einen Tag vor Anstieg der klassischen Infektionsparameter wie Liquor-Zellzahl und –Gesamteiweiß signifikant erhöhte CSF-IL-6 Konzentrationen. Diese Ergebnisse implizieren einen hohen potentiellen Nutzen für die Frühdiagnostik von bakteriellen Infektionen des ZNS und der damit verbundenen raschen Therapieeinleitung, bedürfen allerdings noch der Bestätigung durch weitere Studien. Die Erhöhung von CSF-IL-6 nach neurochirurgischen Eingriffen oder Schädel-Hirn-Traumata könnte die Diagnose einer zusätzlichen Infektion bei einmaliger Bestimmung von CSF-IL6 erschweren und für diese Patientengruppen die Beurteilung im Verlauf erfordern. Serielle Messungen könnten darüber hinaus zur Therapiekontrolle dienen und eventuelle notwendige Anpassungen in der antibiotischen Therapie anzeigen. Ein weiterer potentieller Nutzen besteht in der raschen Einschätzung von Prognose und Schweregrad der Infektion.

Im Rahmen von viralen ZNS-Infektionen werden tendenziell niedrigere IL-6 Werte gemessen als bei bakterieller Meningitis bzw. Encephalitis. Vergleichbar mit bakteriellen Infektionen, werden die höchsten Konzentrationen in den ersten Erkrankungstagen registriert.

Die Bestimmung von CSF-IL-6 könnte unterstützend zur Differenzierung zwischen bakterieller und viraler

Ätiologie bis zum Eintreffen des Erregernachweises Anwendung finden. Obwohl von diversen Studien signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppen mit bakterieller und viraler ZNS-Infektion bzw. Abwesenheit einer Infektion beschrieben werden, wären hier weitere Studien mit hoher statistischer Aussagekraft zur Erarbeitung von definierten Cut-Offs wünschenswert.

Für die Herpes simplex Encephalitis wurde eine Korrelation zwischen Höhe der CSF-IL-6 Konzentrationen und dem Erkrankungsverlauf bis hin zum Tod der Patienten beschrieben. In wieweit CSF-IL-6 bei viralen Encephalitiden anderer Ätiologie zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden kann, muss in weiteren Studien beurteilt werden.

Trotz des Nachweises von IL-6 in akut und chronisch aktiven Plaques von MS Patienten, dürfte die Wertigkeit von CSF-IL-6, möglicherweise aufgrund unzureichender Sekretion in den Liquor, für die Diagnose bzw. die Verlaufsbeurteilung von MS eingeschränkt sein. Ein möglicher Nutzen könnte hier lediglich in der Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern liegen, die bei ähnlicher Symptomatik mit erhöhten CSF-IL-6 Konzentrationen einhergehen.

Studien an SLE Patienten mit neurologischer Beteiligung weisen auf eine mögliche Anwendung von IL-6 im Liquor als diagnostisches Werkzeug, insbesondere in der Abgrenzung zu anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen sowie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

hin. Einschränkend ist hier jedoch zu erwähnen, dass neuropsychiatrische Symptome im Rahmen des SLE nicht zwingend mit CSF-IL-6 Erhöhungen einhergehen. Weitere Studien wären hier zur Beurteilung von Sensitivität und Spezifität von CSF-IL-6 erforderlich.

Zur Aussagekraft von CSF-IL-6 für die Prognose von Patienten mit SHT liegen teils widersprüchliche Studienergebnisse vor. Während mache Studien einen besseren Krankheitsausgang bei hohen CSF-IL-6 Spitzenspiegeln sehen, wurde ebenso eine Korrelation zwischen hohen CSF-IL-6 Konzentrationen und schlechter Prognose beschrieben.

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz wäre, dass sich die kurzfristige Hochregulierung im Sinne einer neuroprotektiven Antwort günstig auf den Krankheitsausgang auswirkt, während persistierende CSF-IL-6 Erhöhungen, entsprechend einer protrahierten Entzündungsantwort, mit einem schlechteren Krankheitsausgang einhergehen. Ein Abfall der CSF-IL-6 Konzentrationen in den Tagen 3 bis 5 nach SHT war mit guter Prognose assoziiert und könnte ein Abklingen der Entzündungsantwort repräsentieren [80]. Geringe Studiengrößen, Einbeziehung von Polytrauma versus isoliertes SHT, Präsenz eines Subduralhämatoms, das Alter der Patienten [80] oder die Art der Liquorgewinnung (kontinuierlich vs. intermittierend) [95] könnten für die unterschiedlichen Resultate mitverantwortlich zeichnen.

**Tabelle 1:** Überblick über mögliche Anwendungsgebiete von IL-6 im Liquor.

Erkrankung	Anwendung CSF-IL-6	Bewertung	Literatur
ZNS Infektion bakteriell	Diagnose	++	[29–36]
	DD aseptisch/bakteriell	-/+	[37–40]
	Prognose	++	[36, 41, 42]
	Therapieüberwachung	+	[43]
ZNS Infektion viral	Diagnose	+	[29, 46–50]
	DD bakteriell/viral	+	[29, 38, 44, 45]
	Verlauf	+ (HSE)	[46, 47]
	DD IRIS/Rückfall Kryptokokken-Meningitis	+	[51]
Multiple Sklerose	Diagnose	-	[54–59]
	DD zu neurologischen Erkr. mit ähnlicher Symptomatik	+	[59]
	Verlauf	-	[54–59]
	IL-6 Polymorphismen	-/+	[60–62]
SLE/Neuro-Lupus	Diagnose neurologischer Beteiligung	+	[64–73]
	Verlauf	+/-	[64, 69, 71, 72]
	IL-6 Polymorphismen	+/-	[74]
	Prognose	+	[76–80]
Schädel-Hirn-Trauma	IL-6 Polymorphismen /Prognose	-/+	[81, 82]
	Diagnostik/Ausmaß	+	[83–89]
	Prognose	+	[83, 87, 88]
	Bedeutung IL-6 Polymorphismen	-	[90–94]

CSF-IL6, cerebrospinal fluid IL-6; ZNS, Zentralnervensystem; HSE, Herpes simplex Encephalitis; DD, Differentialdiagnose; IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome; SLE, systemischer Lupus erythematoses.

Die Bedeutung von IL-6 Polymorphismen für die Prognose von Patienten mit SHT wird derzeit kontrovers beurteilt. Untersucht wurden insbesondere der 174C/G sowie der 596G/A Polymorphismus. Angesichts der derzeit vorliegenden, widersprüchlichen Ergebnisse wären hier weitere Studien erforderlich, um eindeutige Assoziationen zu belegen.

Der initiale IL-6 Anstieg im Liquor von Patienten mit cerebraler Ischämie korreliert mit der Größe des Infarktareals sowie mit dem klinischen Ausgang und könnte daher als prognostischer Marker herangezogen werden. Einer Studie zufolge ist aufgrund des frühzeitigen Anstiegs eine prognostische Einschätzung der Patienten möglich – und das noch bevor radiologische Veränderungen dargestellt werden können. Obwohl diese Ergebnisse hohen potentiellen klinischen Nutzen implizieren, sind auch hier weitere Studien erforderlich, die die klinische Anwendung evaluieren und Cut-offs für die Beurteilung erstellen.

In Bezug auf IL-6 Polymorphismen konnte bei widersprüchlichen Studienergebnissen in zwei Metaanalysen keine Assoziation zwischen IL-6-Polymorphismus und Risiko für Insult nachgewiesen werden.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung über die derzeitige Bewertung von IL-6 im Liquor für die beschriebenen Einsatzgebiete.

**Autorenbeteiligung:** Alle Autoren tragen Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Artikels und haben der Einreichung des Manuskripts zugestimmt.

**Forschungsförderung:** Keine.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

## Literatur

1. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010;22:347–52.
2. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin(IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;374(Pt 1):1–20.
3. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin 6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci* 2012;8:1254–66.
4. Schöbitz B, Voorhuis DA, De Kloet ER. Localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Neurosci Lett* 1992;136:189–92.
5. Schöbitz B, de Kloet ER, Sutanto W, Holsboer F. Cellular localization of interleukin 6 mRNA and interleukin 6 receptor mRNA in rat brain. *Eur J Neurosci* 1993;5:1426–35.
6. Gadiant RA, Otten U. Differential expression of interleukin-6 and interleukin-6 receptor mRNAs in rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 1993;153:13–6.
7. Gadiant RA, Otten U. Expression of interleukin-6 and interleukin-6 receptor mRNAs in rat brain during postnatal development. *Brain Res* 1994;637:10–4.
8. Sawada M, Itoh Y, Suzumura A, Marunouchi T. expression of cytokine receptors in cultures neuronal and glial cells. *Neurosci Lett* 1993;160:131–4.
9. Sawada M, Suzumura A, Marunouchi T. TNFalpha induces IL-6 production by astrocytes but not by microglia. *Brain Res* 1992;583:296–9.
10. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, Kishimoto T, Loskutoff DJ, Carson DA, et al. Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 1989;142:144–7.
11. Reyes TM, Fabry Z, Coe CL. Brain endothelial cell production of a neuroprotective cytokine, interleukin-6, in response to noxious stimuli. *Brain Res* 1999;851:215–20.
12. Gadiant RA, Otten U. Postnatal expression of interleukin-6 and IL-6 receptor mRNAs in rat sympathetic and sensory ganglia. *Brain Res* 1996;724:41–6.
13. Gadiant RA, Lachmund A, Unsicker K, Otten U. Expression of interleukin 6 and IL-6 receptor mRNAs in rat adrenal medulla. *Neurosci Lett* 1995;194:17–20.
14. Aloisi F, Carè A, Borsellino G, Gallo P, Rosa S, Bassani A, et al. Production of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1 beta and tumor necrosis factor alpha. *J Immunol* 1992;149:2358–66.
15. Lee SC, Liu W, Dickson DW, Brosnan CF, Berman JW. Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. Differential induction by lipopolysaccharide and IL-1 beta. *J Immunol* 1993;150:2659–67.
16. Ringheim GE, Burgher KL, Heroux JA. Interleukin-6 mRNA expression by cortical neurons in culture: evidence for neuronal sources of interleukin-6 production in the brain. *J Neuroimmunol* 1995;63:113–23.
17. Sébire G, Delfraissy JF, Demotes-Mainard J, Oteifeh A, Emilie D, Tardieu M. Interleukin-13 and interleukin-4 act as interleukin-6 inducers in human microglial cells. *Cytokine* 1996;8:636–41.
18. Cadman ED, Witte DG, Lee CM. Regulation of the release of interleukin-6 from human astrocytoma cells. *J Neurochem* 1994;63:980–7.
19. Gitter BD, Regoli D, Howbert JJ, Glasebrook AL, Waters DC. Interleukin-6 secretion from human astrocytoma cells induced by substance P. *J Neuroimmunol* 1994;51:101–8.
20. Lieb K, Schaller H, Bauer J, Berger M, Schulze-Osthoff K, Fiebich BL. Substance P and histamine induce interleukin-6 expression in human astrocytoma cells by a mechanism involving protein kinase C and nuclear factor-IL-6. *J Neurochem* 1998;70:1577–83.
21. Fiebich BL, Hüll M, Lieb K, Gyufko K, Berger M, Bauer J. prostaglandin E2 induces interleukin-6 synthesis in human astrocytoma cells. *J Neurochem* 1997;68:704–9.
22. Vallières L, Rivest S. Regulation of the genes encoding interleukin 6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine interleukin-1 beta. *J Neurochem* 1997;69:1668–83.
23. Frei K, Malipiero UV, Leist TP, Zinkernagel RM, Schwab ME, Fontana A. On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Eur J Immunol* 1989;19:689–94.

24. Hariri RJ, Chang VA, Barie PS, Wang RS, Sharif SF, Ghajar JB. Traumatic injury induces interleukin-6 production by human astrocytes. *Brain Res* 1994;636:139–42.
25. Murphy PG, Grondin J, Altares M, Richardson PM. Induction of interleukin-6 in axotomized sensory neurons. *J Neurosci* 1995;15(7 Pt 2):5130–8.
26. Hans VH, Kossmann T, Lenzlinger PM, Probstmeier R, Imhof HG, Trentz O, et al. Experimental axonal injury triggers interleukin-6 mRNA, protein synthesis and release into cerebrospinal fluid. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:184–94.
27. Yan HQ, Banos MA, Herregodts P, Hooghe R, Hooghe-Peters EL. Expression of interleukin (IL)-1 beta, IL-6 and their respective receptors in the normal rat brain and after injury. *Eur J Immunol* 1992;22:2963–71.
28. Ali C, Nicole O, Docagne F, Lesne S, MacKenzie ET, Nouvelot A, et al. Ischemia-induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:956–66.
29. Houssiau FA, Bukasa K, Sindic CJ, Van Damme J, Van Snick J. Elevated levels of the 26K human hybridoma growth factor (interleukin 6) in cerebrospinal fluid of patients with acute infection of the cerebral nervous system. *Clin Exp Immunol* 1988;71:320–3.
30. Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtzæg P, Kierulf P, Espenvik T. Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response. *J Exp Med* 1989;170:1859–67.
31. Waage A, Halstensen A, Espenvik T, Brandtzæg P. Compartmentalization of TNF and IL-6 in meningitis and septic shock. *Mediators Inflamm* 1993;2:23–5.
32. Schoch B, Regel JP, Nierhaus A, Wichert M, Mueller OM, Sandalcioglu IE, et al. Predictive value of intrathecal interleukin-6 for ventriculostomy-related infection. *Zentralbl Neurochir* 2008;69:80–6.
33. Asi-Bautista MC, Heidemann SM, Meert KL, Canady AI, Sarnaik AP. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 concentrations in cerebrospinal fluid predict ventriculoperitoneal shunt infection. *Crit Care Med* 1997;25:1713–6.
34. Hopkins SJ, McMahon CJ, Singh N, Galea J, Hoadley M, Scarth S, et al. Cerebrospinal fluid and plasma cytokines after subarachnoid haemorrhage: CSF interleukin-6 may be an early marker of infection. *J Neuroinflammation* 2012;9:255.
35. Vázquez JA, Adducci Mdel C, Coll C, Godoy Monzón D, Iserson KV. Acute meningitis prognosis using cerebrospinal fluid interleukin-6 levels. *J Emerg Med* 2012;43:322–7.
36. Takahashi W, Nakada TA, Abe R, Tanaka K, Matsumura Y, Oda S. Usefulness of interleukin 6 levels in the cerebrospinal fluid for the diagnosis of bacterial meningitis. *J Crit Care* 2014;29:693–e1–6.
37. Hsieh CC, Lu JH, Chen SJ, Lan CC, Chow WC, Tang RB. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis. *Childs Nerv Syst* 2009;25:461–5.
38. Hamedi A, Ayatollahi H, Ataee Nakhaee A. Evaluation of IL-6 and high sensitive C reactive protein value in CSF and serum children suspected meningitis referred to pediatric emergency room. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14:822–5.
39. López-Cortés LF, Marquez-Arbizu R, Jimenez-Jimenez LM, Jimenez-Mejías E, Caballero-Granado FJ, Rey-Romero C, et al. Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients. *Crit Care Med* 2000;28:215–9.
40. Pinto Junior VL, Rebelo MC, Gomes RN, Assis EF, Castro-Faria-Neto HC, Bóia MN. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2011;15:156–8.
41. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Boroń-Kaczmarska A. Cerebrospinal fluid interleukin-6 concentration in patients with purulent, bacterial meningitis – own observations. *Przegl Epidemiol* 2014;68:645–9. English, Polish. PMID: 25848784.
42. Beran O, Lawrence DA, Andersen N, Dzupova O, Kalmusova J, Musilek M, et al. Sequential analysis of biomarkers in cerebrospinal fluid and serum during invasive meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:793–9.
43. Laborada G, Cruz F, Nesin M. Serial cytokine profiles in shunt-related ventriculitis treated with intraventricular vancomycin. *Chemotherapy* 2005;51:363–5.
44. Taskin E, Turgut M, Kilic M, Akbulut H, Aygun AD. Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators Inflamm* 2004;13:269–73.
45. Prasad R, Kapoor R, Srivastava R, Mishra OP, Singh TB. Cerebrospinal fluid TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-8 in children with bacterial meningitis. *Pediatr Neurol* 2014;50:60–5.
46. Bociąga-Jasik M, Cieśla A, Kalinowska-Nowak A, Skwara P, Garlicki A, Mach T. Role of IL-6 and neopterin in the pathogenesis of herpetic encephalitis. *Pharmacol Rep* 2011;63:1203–9.
47. Kamei S, Taira N, Ishihara M, Sekizawa T, Morita A, Miki K, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytokine changes in herpes simplex virus encephalitis. *Cytokine* 2009;46:187–93.
48. Ohfu M, Masuzaki M, Inoue S, Inoue T, Yasumoto S, Ogawa A, et al. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis. *No To Hattatsu* 2001;33:270–5.
49. Laurenzi MA, Sidén A, Persson MA, Norkrans G, Hagberg L, Chiodi F. Cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in HIV infection and inflammatory and noninflammatory diseases of the nervous system. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;57:233–41.
50. Obinata K, Okumura A, Nakazawa T, Kamata A, Niizuma T, Kinoshita K, et al. Norovirus encephalopathy in a previously healthy child. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1057–9.
51. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2010;202:962–70.
52. Maimone D, Guazzi GC, Annunziata P. IL-6 detection in multiple sclerosis brain. *J Neurol Sci* 1997;146:59–65.
53. Okuda Y, Sakoda S, Bernard CC, Fujimura H, Saeki Y, Kishimoto T, et al. IL-6-deficient mice are resistant to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis provoked by myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Int Immunol* 1998;10:703–8.
54. Padberg F, Feneberg W, Schmidt S, Schwarz MJ, Körtschenhausen D, Greenberg BD, et al. CSF and serum levels of soluble interleukin-6 receptors (sIL-6R and sgp130), but not of interleukin-6 are altered in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1999;99:218–23.
55. Vladić A, Horvat G, Vukadin S, Sucić Z, Simaga S. Cerebrospinal fluid and serum protein levels of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) interleukin-6 (IL-6) and soluble interleukin-6

- receptor (sIL-6R gp80) in multiple sclerosis patients. *Cytokine* 2002;20:86–9.
56. Padberg F, Haase CG, Feneberg W, Schwarz MJ, Hampel H. No association between anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies and serum/cerebrospinal fluid levels of the soluble interleukin-6 receptor complex in multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2001;305:13–6.
57. Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, Brown RH, Dinarello CA. Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology* 1990;40:1735–9.
58. Maimone D, Gregory S, Arnason BG, Reder AT. Cytokine levels in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1991;32:67–74.
59. Wullschleger A, Kapina V, Molnarfi N, Courvoisier DS, Seebach JD, Santiago-Raber ML, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in central nervous system inflammatory diseases. *PLoS One* 2013;8:e72399.
60. Fedetz M, Matesanz F, Pascual M, Martín J, Fernández O, Guerrero M, et al. The -174/-597 promoter polymorphisms in the interleukin-6 gene are not associated with susceptibility to multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;190:69–72.
61. Schmidt S, Papassotiropoulos A, Sotgiu S, Kölsch H, Arru G, Fois ML, et al. Investigation of a genetic variation of a variable number tandem repeat polymorphism of interleukin-6 gene in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:607–11.
62. Hu S, Chen Y, Sun XD, Li FJ, Shu QF, Liu XL, et al. Association between IL-6-174G/C polymorphism and risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014;18:127–30.
63. Joseph FG, Scolding NJ. Neurolupus. *Pract Neurol* 2010;10:4–15.
64. Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous involvement. *Arthritis Rheum* 1990;33:644–9.
65. Tsai CY, Wu TH, Tsai ST, Chen KH, Thajeb P, Lin WM, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6, prostaglandin E2 and auto-antibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and central nervous system infections. *Scand J Rheumatol* 1994;23:57–63.
66. Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, Tokano Y, Hashimoto H; NPSLE Research Subcommittee. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2009;28:1319–23.
67. Katsumata Y, Harigai M, Kawaguchi Y, Fukasawa C, Soejima M, Takagi K, et al. Diagnostic reliability of cerebral spinal fluid tests for acute confusional state (delirium) in patients with systemic lupus erythematosus: interleukin 6 (IL-6), IL-8, interferon alpha, IgG index, and Q-albumin. *J Rheumatol* 2007;34:2010–7.
68. Jara LJ, Irigoyen L, Ortiz MJ, Zazueta B, Bravo G, Espinoza LR. Prolactin and interleukin-6 in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1998;17:110–4.
69. Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous involvement. *Lupus* 2000;9:498–503.
70. Fragozo-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, et al. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1242–50.
71. Cigni A, Pileri PV, Faedda R, Gallo P, Sini A, Satta AE, et al. Interleukin 1, interleukin 6, interleukin 10, and tumor necrosis factor  $\alpha$  in active and quiescent systemic lupus erythematosus. *J Investig Med* 2014;62:825–9.
72. Fragozo-Loyo H, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, Sánchez-Guerrero J. Inflammatory profile in cerebrospinal fluid of patients with headache as a manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2218–22.
73. Jönsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, Truedsson L, Rönblom L, et al. The heterogeneity of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is reflected in lack of association with cerebrospinal fluid cytokine profiles. *Lupus* 2003;12:846–50.
74. Yang Z, Liang Y, Qin B, Zhong R. A meta-analysis of the association of IL-6 -174 G/C and -572 G/C polymorphisms with systemic lupus erythematosus risk. *Rheumatol Int* 2014;34:199–205.
75. Kossmann T, Hans VH, Imhof HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, et al. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock* 1995;4:311–7.
76. Singhal A, Baker AJ, Hare GM, Reinders FX, Schlichter LC, Moulton RJ. Association between cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations and outcome after severe human traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2002;19:929–37.
77. Winter CD, Pringle AK, Clough GF, Church MK. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury. *Brain* 2004;127(Pt 2):315–20.
78. Chiaretti A, Antonelli A, Mastrangelo A, Pezzotti P, Tortorolo L, Tosi F, et al. Interleukin-6 and nerve growth factor upregulation correlates with improved outcome in children with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2008;25:225–34.
79. Chiaretti A, Genovese O, Aloe L, Antonelli A, Piastra M, Polidori G, et al. Interleukin 1beta and interleukin 6 relationship with paediatric head trauma severity and outcome. *Childs Nerv Syst* 2005;21:185–93; discussion 194.
80. Kumar RG, Diamond ML, Boles JA, Berger RP, Tisherman SA, Kochanek PM, et al. Acute CSF interleukin-6 trajectories after TBI: associations with neuroinflammation, polytrauma, and outcome. *Brain Behav Immun* 2015;45:253–62.
81. Dalla Libera AL, Regner A, de Paoli J, Centenaro L, Martins TT, Simon D. IL-6 polymorphism associated with fatal outcome in patients with severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2011;25:365–9.
82. Jeremić V, Alempijević T, Mijatović S, Sijački A, Dragašević S, Pavlović S, et al. Clinical relevance of IL-6 gene polymorphism in severely injured patients. *Bosn J Basic Med Sci* 2014;14:110–7.
83. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö C, Jensen C, Ekholm S, et al. Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion stroke. *Stroke* 1995;26:1393–8.
84. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelsö C, Jensen C, Ekholm S, et al. Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol* 1997;110:492–9.
85. Clark WM, Rinker LG, Lessov NS, Hazel K, Eckenstein F. Time course of IL-6 expression in experimental CNS ischemia. *Neurol Res* 1999;21:287–92.
86. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2325–9.
87. Beridze M, Shakarishvili R. Predicting value of cerebrospinal fluid proinflammatory factors in acute phase of ischemic stroke. *Georgian Med News* 2006;(132):53–7.

88. Beridze M, Sanikidze T, Shakarishvili R, Intskirveli N, Bornstein NM. Selected acute phase CSF factors in ischemic stroke: findings and prognostic value. *BMC Neurol* 2011;11:41.
89. Silveira RC, Proiciano RS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2003;143:625–9.
90. Tso AR, Merino JG, Warach S. Interleukin-6 174G/C polymorphism and ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007;38:3070–5.
91. Balcerzyk A, Nowak M, Kopyta I, Emich-Widera E, Pilarska E, Pienczk-Ręclawowicz K, et al. Impact of the -174G/C interleukin-6 (IL-6) gene polymorphism on the risk of paediatric ischemic stroke, its symptoms and outcome. *Folia Neuropathol* 2012;50:147–51.
92. Yang X, Feng L, Li C, Li Y. Association of IL-6-174G>C and -572C>G polymorphisms with risk of young ischemic stroke patients. *Gene* 2014;539:258–62.
93. Ma Y, Tang RK, Yang X, Peng GG, Liu Y, Wang XM, et al. Lack of an association between interleukin-6 gene promoter polymorphisms (-174G/C, -572G/C) and ischemic heart disease and/or ischemic stroke: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2011;72:641–51.
94. Ye F, Jin XQ, Chen GH, Den XL, Zheng YQ, Li CY. Polymorphisms of interleukin-1 and interleukin-6 genes on the risk of ischemic stroke in a meta-analysis. *Gene* 2012;499:61–9.
95. Shore PM, Thomas NJ, Clark RS, Adelson PD, Wisniewski SR, Janesko KL, et al. Continuous versus intermittent cerebrospinal fluid drainage after severe traumatic brain injury in children: effect on biochemical markers. *J Neurotrauma* 2004;21:1113–22.