WYBRANE BIOMARKERY W UDARZE MÓZGU

SELECTED BIOMARKERS IN STROKE

Ewa Małgorzata Kołodziejska, Krystyna Mitosek-Szewczyk, Zbigniew Stelmasiak

Świętokrzyskie Centrum Neurologii
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
Kierownik: lek. med. Ewa Kołodziejska

STRESZCZENIE

Obecnie prowadzone są poszukiwania biomarkerów uszkodzenia mózgu w ostrej fazie udaru mózgu. Badanych jest wiele czynników, m.in. neurohormon mózgowy peptyd natriuretyczny (z ang. BNP – Brain Natriuretic Peptide) oraz czynnik von Willebranda (vWF) – jeden z czynników układu krzepnięcia. W wielu pracach wykazano, że w ostrej fazie udaru mózgu wzrasta poziom BNP i vWF w surowicy krwi. Im wyższy poziom tych czynników, tym rozleglejszy udar mózgu, a także zwiększone ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu. Wykazano także, że pacjenci z czynnikami ryzyka udaru mózgu mają podwyższone poziomy BNP i vWF w surowicy krwi. Reasumując, można przyjąć, że BNP i vWF mogą być biomarkerami ostrej fazy udaru mózgu, mogą być również czynnikami prognostycznymi ryzyka zgonu pacjenta z powodu udaru mózgu, a w niektórych przypadkach czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Słowa kluczowe: biomarker, mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP), czynnik von Willebranda (vWF), udar mózgu.

SUMMARY

Currently a search is being carried out seeking biomarkers of brain injury in the acute phase of stroke. Many factors are being examined, including neurohormone Brain Natriuretic Peptide (BNP) and von Willebrand factor (vWF), one of the factors of coagulation system. In numerous papers it was proved that in the acute phase of stroke, the BNP level and vWF in blood serum were increased. The higher level of these factors, the more extensive stroke and also increased risk of death from stroke. It was also demonstrated that patients with risk factors for stroke have higher levels of BNP and vWF in the blood serum. Summing up, it can be assumed that BNP and vWF might be biomarkers of the acute phase of stroke and may also be prognostic factors of patient's risk of death from stroke. Moreover, in some cases, they can indicate the risk of stroke appearance.

Key words: biomarker, Brain Natriuretic Peptide (BNP), von Willebrand factor (vWF), stroke.

Obecnie prowadzonych jest wiele badań w celu poszukiwania bezpośrednich i pośrednich markerów uszkodzenia mózgu, co pozwoliłoby na szybką diagnostykę wystąpienia nagłych objawów neurologicznych. Taka diagnostyka pozwoliłaby na wyeliminowanie schorzeń imitujących udar mózgu, takich jak migrena powikłana, porażenie ponapadowe Todda, przemijający atak niedokrwienny (TIA), niektóre guzy mózgu, rzut stwardnienia rozsianego, zaburzenia metaboliczne takie jak hipoglikemia. Pod uwagę branych jest wiele czynników, zarówno pochodzenia neuronalnego, jak i glejowego, elementów układu krzepnięcia, elementów zapalnych, neurohormony oraz inne [1].

Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) jest neurohormonem peptydowym, wytwarzanym przez kardiomiocyty komór serca, o działaniu diuretycznym, rozszerzającym naczynia i antagonistycznym w stosunku do układu renina–angiotensyna–aldosteron. Prekursorem BNP jest pro-BNP, który pod wpływem proteazy zmienia się w aktywną biologicznie formę BNP i nieaktywne biologicznie końcowe fragmenty NT-proBNP. Zadaniem BNP jest utrzymanie homeostazy w zakresie ciśnienia krwi i objętości krwi krążącej. Jego wydzielanie jest stymulowane przez zwiększenie rozciągnięcia ścian serca, które może wystąpić w wyniku przeciążenia objętościowego lub ciśnieniowego [2].

Poziom BNP oraz NT-proBNP w osoczu zwiększa się u pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu [3, 4, 5, 6, 7]. W pracy H. Tomity i wsp. z 2008 roku testowano hipotezę, że poziom BNP w osoczu jest podwyższony u pacjentów z chorobami mózgowo-naczyniowymi niezależnie od choroby serca. Poziom BNP w udarze niedokrwiennym był dodatnio skorelowany z NIH Stoke Scale (NIHSS) i rozległością zawału. Rozległość udaru mózgu oraz poziom NIHSS były niezależnymi czynnikami wielkości poziomu BNP w udarze mózgu.

Miesiąc później poziom BNP był znacznie niższy i podobny we wszystkich grupach z chorobami mózgowo-naczyniowymi (miażdżyca dużych tętnic LVD, niedrożność małych tętnic SVD, udar krwotoczny ICH) [8]. Poziom BNP w osoczu jest znacznie wyższy w kardiogennym udarze mózgu niż w innych podtypach udaru (LVD, SVD, inne typy udaru), dlatego gdy poziom BNP w osoczu wynosi ponad 140,0 pg/ml należy rozważyć zator kardiogenny [9, 10]. Strukturalne choroby serca, w tym migotanie przedsionków (AF), są prekursorami udaru niedokrwiennego mózgu. W pracy K. Nakagawy i wsp. z 2005 roku poziom BNP był mierzony wielokrotnie u pacjentów z udarem mózgu podzielonych na dwie grupy – tych z AF oraz bez AF. Stwierdzono, że poziom BNP u chorych z udarem mózgu z AF był znacznie podwyższony, ale zmniejszał się w podostrym okresie udaru. U chorych z udarem bez AF był skorelowany ze średnim ciśnieniem tętniczym w dniu przyjęcia oraz stopniem jego redukcji w pierwszym dniu, natomiast u pacjentów z AF takiej korelacji nie stwierdzono. Uzupełnienie poziomu sodu w surowicy u chorych z udarem mózgu i AF przy przyjęciu było negatywnie skorelowane z poziomem BNP. Wywnioskowano, że BNP wywołuje skutki hemodynamiczne w ostrym udarze mózgu [11]. W pracy T. Takahashi i wsp. z 2009 roku badano zdolność predykcyjną BNP przyszłego rozwoju udaru niedokrwiennego mózgu u dorosłych. Stwierdzono, że u mężczyzn po uwzględnieniu klasycznych czynników ryzyka miażdżycy i migotania przedsionków współczynnik ryzyka dla udaru niedokrwiennego mózgu był istotnie podwyższony w grupie z najwyższym poziomem BNP, u kobiet relacja między BNP w osoczu a ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu była marginalna po skorygowaniu obecnością lub brakiem migotania przedsionków. Wysunięto wniosek, że podwyższone stężenie BNP w osoczu pozwala przewidzieć ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu w grupie mężczyzn w populacji ogólnej [12]. Poziom BNP w osoczu przy przyjęciu może służyć również jako marker biologiczny zgonu w ostrej fazie udaru mózgu. W pracy Shibazaki i wsp. z 2009 roku stwierdzono, że poziom BNP w osoczu > 240 pg/ml był niezależnym czynnikiem związanym ze zgonem w szpitalu z powodu udaru [13]. W pracy K. Shibazaki i wsp. z 2011 roku wykazano, że poziom BNP w osoczu przy przyjęciu powyżej 320 pg/ml był niezależnym czynnikiem zgonu z powodu udaru mózgu i TIA u pacjentów z AF [14].

Szybka i rzetelna ocena rokowania w ostrym udarze niedokrwiennym ma kluczowe znaczenie dla optymalizacji opieki klinicznej. Opisany ostatnio MR-proANP – stabilny fragment prekursora hormonu ANP (przedsionkowy peptyd natriuretyczny) jest markerem prognostycznym w ostrej fazie udaru mózgu, poprawia wartość dyskryminacyjną NIHSS, niezależnie przewiduje śmiertelność i zaburzenia czynnościowe po udarze [15].

Czynnik von Willebranda (vWF) to niezbędny składnik krwi, biorący udział w procesie krzepnięcia krwi. Jest konieczny do adhezji płytek do kolagenu w miejscu uszkodzenia naczynia. We krwi łączy się z czynnikiem VIII, chroniąc go przed przedwczesną degradacją. Jest to duża glikoproteina zbudowana z kilku podjednostek kodowanych przez gen położony na chromosomie 12. Proces hemostazy jest potrzebnym mechanizmem obronnym, umożliwiającym kontrolę krwawienia po urazie, ale w tym samym mechanizmie, gdy jego aktywość jest nadmierna, może mieć wpływ na wystąpienie takich chorób jak zawał serca czy udar mózgu. Czynnik von Willebranda jest uważany za pośrednią miarę dysfunkcji śródbłonka naczyń [16].

Aktywacja komórek śródbłonka i płytek krwi jest ważnym mediatorem miażdżycy. Wykazano istotny związek pomiędzy ostrym podwyższeniem stężenia we krwi markerów komórek śródbłonka (rozpuszczalna selektyna E i vWF) i aktywacji płytek krwi (rozpuszczalna selektyna P i PDM) a udarem niedokrwiennym mózgu, a zwłaszcza spowodowanym miażdżycą dużych tętnic (LVD) [17, 18, 19]. Stwierdzono większą aktywność vWF u wszystkich pacjentów po udarze mózgu (3–12 miesięcy) w porównaniu z grupą kontrolną. Był on również wyższy u chorych z LVD niż u pacjentów z SVD [20, 21]. Podobne wyniki obserwowano w grupie otępienia naczyniowego [22].

W pracy L. Johanssona i wsp. z 2002 roku, w badaniu kohortowym, opartym na populacji północnej Szwecji, nie stwierdzono żadnego związku z poziomem vWF a rozwojem pierwszego udaru niedokrwiennego mózgu czy udaru krwotocznego [23]. W innej pracy N. Qizilbasha i wsp. z 1997 roku stwierdzono, że vWF jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA), niewielkiego udaru niedokrwiennego mózgu, a przez ekstrapolację – udaru niedokrwiennego w ogóle, a także choroby niedokrwiennej serca [24].

Stężenie czynnika von Willebranda zwiększa się u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi. Różne badania zmierzają do wyjaśnienia relacji czynnika vWF z zakrzepowo-zatorowymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, udarem niedokrwiennym, jak również z miażdżycą tętnic kończyn dolnych. Poziom tego czynnika jest predykcyjny u pacjentów z udokumentowaną chorobą naczyń. U pacjentów z podwyższonym stężeniem vWF częściej występują poważne zdarzenia sercowe, w tym zgon. Podwyższone stężenia czynnika vWF obserwowano także u pacjentów z migotaniem przedsionków. Dlatego podwyższone stężenie vWF koreluje ze stratyfikacją ryzyka udaru mózgu w skalach

Framingham i CHADS i może być stosowane jako marker u pacjentów z AF, pomocny w podjęciu decyzji o terapii przeciwzakrzepowej, szczególnie u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem udaru [25, 26]. W pracy A. Pinto i wsp. z 2009 roku badano współczynnik udarów mózgu u pacjentów z przewlekłym migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową (NVAF), w trakcie trzyletniej obserwacji. W analizie wieloczynnikowej tylko wiek, nadciśnienie tętnicze i wysoki poziom IL-6, TNF-alfa i vWF zostały istotnymi czynnikami zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu w trakcie obserwacji u tych chorych [27]. Z kolei w pracy H.K. Yipa i wsp. z 2007 roku nie stwierdzono istotnych zmian stężenia czynnika von Willebranda w 4 pomiarach (< 48h, w dniach 7, 21 i 90) oraz nie stwierdzono znaczącej różnicy między jego stężeniami w trzech grupach: pacjentów po ostrym IS z NVAF, pacjentów z NVAF z grupy ryzyka i pacjentów ze zdrowej grupy kontrolnej [28].

W pracy P.M. Batha i wsp. z 1998 roku stwierdzono, że czynnik von Willebranda był znacząco podwyższony zarówno w korowym i zatokowym udarze niedokrwiennym, jak i w krwotocznym udarze mózgu, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki sugerują, że wzrost stężenia vWF we wszystkich typach udaru odzwierciedla odpowiedź ostrej fazy [29]. Potwierdzają to badania E. Hansona i wsp. z 2011 roku, w których stwierdzono podwyższony poziom vWF u pacjentów z udarem mózgu, ponadto poziomy czynnika von Willebranda różniły się w zależności od etiologicznych podtypów udaru [30, 31]. Wczesna kliniczna progresja udaru niedokrwiennego mózgu jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Stwierdzono wyższy poziom czynnika von Willebranda u pacjentów z postępującym udarem mózgu, określanym jako pogarszanie w Skandynawskiej Skali Udarowej, niż w grupie pacjentów w stanie stabilnym (pacjentów, których stan się poprawiał) [32].

Aktywność vWF jest modulowana przez proteazę ADAMTS13, która rozszczepia vWF do mniejszych form mniej aktywnych. ADAMTS13 negatywnie reguluje zarówno zakrzepicę, jak i zapalenie. Niedobór lub zmniejszenie czynnika von Willebranda poprzez wlewy rekombinowanego ADAMTS13 redukuje dwukrotnie objętość zawału i poprawia wynik funkcjonalny bez wytwarzania krwotoku mózgowego u myszy. Ponadto rekombinowany ADAMTS13 nie zwiększa krwawienia w krwotocznym modelu udaru. Wyniki sugerują, że rekombinowany ADAMTS13 można uznać za nowy środek terapeutyczny dla zapobiegania i/lub leczenia udaru mózgu [33, 34, 35].

Na podstawie przytoczonych danych można wysnuć wniosek, że zarówno BNP, jak i vWF wzrastają w ostrej fazie udaru mózgu. Ich wartości różnią się w poszczególnych typach udaru, a także zależą od rozległości zmian i ciężkości stanu pacjenta. Mogą stanowić czynniki prognostyczne co do ryzyka zgonu pacjenta z powodu udaru mózgu. W niektórych przypadkach mogą również być czynnikami prognostycznymi wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu.

PIŚMIENNICTWO

[1] Sienkiewicz-Jarosz H, Ryglewicz D. Badanie biomarkerów w udarach mózgu. Udar Mózgu 2007; 9(2): 67–74.
[2] Juszczyk Z. Znaczenie peptydu natriuretycznego typu B w schorzeniach układu krążenia. Adv Clin Exp Med 2005; 14, 6: 1277–1282.
[3] Iltumur K, Yavavli A, Apak J et al. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. Am Heart J. 2006 May; 151(5): 1115–1122.
[4] Giannakoulas G, Hatzitolios A, Karvounis H et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke. Angiology 2005 Nov-Dec; 56(6): 723–730.
[5] Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J et al. BRAIN Study Group: Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. Stroke 2009 Jan; 40(1): 77–85.
[6] Kim MH, Kang SY, Kim MC et al. Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke. Ann Clin Lab Sci 2010 Fall; 40(4): 336–341.
[7] Shibazaki K, Kimura K, Okada Y et al. Heart failure may be associated with the onset of ischemic stroke with atrial fibrillation: a brain natriuretic peptide study. J Neurol Sci 2009 Jun 15; 281(1–2): 55–57.
[8] Tomita H, Metoki N, Saitoh G et al. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels independent of heart disease in acute ischemic stroke: correlation with stroke severity. Hypertens Res 2008 Sep; 31(9): 1695–1702.
[9] Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y et al. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke. Intern Med 2009; 48(5): 259–264.
[10] Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. Stroke 2008 Aug; 39(8): 2280–2287.
[11] Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2005; 19(3): 157–164.
[12] Takahashi T, Nakamura M, Onoda T et al. Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for

ischemic stroke: a community- based longitudinal study. Atherosclerosis 2009 Nov; 207(1): 298–303.
[13] Shibazaki K, Kimura K, Okada Y et al. Plasma brain natriuretic peptide as an independent predictor of in-hospital mortality after acute ischemic stroke. Intern Med 2009; 48(8): 1601–1606.
[14] Shibazaki K, Kimura K, Iguchi Y et al. Plasma brain natriuretic peptide predicts death during hospitalization in acute ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation. Eur J Neurol 2011 Jn; 18(1): 165–169.
[15] Katan M, Fluri F, Schuetz P et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide and outcome in patients with acute ischemic stroke. J Am Coll Cardiol 2010 Sep 21; 56(13): 1045–1053.
[16] Cooney MT, Dudina AL, O'Callaghan P et al. Von Willebrand Factor in CHD and stroke: relationships and therapeutic implications. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2007 Jun; 9(3): 180–190.
[17] Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. Stroke 2003 Sep; 34(9): 2132–2137.
[18] Nadar SK, Lip GY, Lee KW et al. Circulating endothelian cells in acute ischaemic stroke. J Thromb Haemost 2005 Oct; 94(4): 707–712.
[19] McCabe DJ, Harrison P, Mackie IJ et al. Platelet degranulation and monocyte-platelet complex formation are increased in the acute and convalescent phases after ischaemic stroke or transcient ischaemic attack. Br J Haematol 2004 Jun; 125(6): 777–787.
[20] Iskra T, Turaj W, Słowik A et al. Hemostatyczne markery uszkodzenia śródbłonka w udarze niedokrwiennym spowodowanym chorobami małych i dużych naczyń. Pol Merkur Lekarski 2006 Nov; 21(125): 429–433.
[21] Bongers TN, de Maat MP, van Goor ML et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of first ischemic stroke: influence of ADAMTS13, inflammation, and genetic variability. Stroke 2006 Nov; 37(11): 2672–2677.
[22] Stott DJ, Spilg E, Campbell AM et al. Haemostasis in ischaemic stroke and vascular dementia. Blood Coagul Fibrinolysis 2001 Dec; 12(8): 651–657.
[23] Johannsson L, Jansson JH, Boman K et al. Prospective study on soluble thrombomodulin and von Willebrand factor and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke. J Thromb Haemost 2002 Feb; 87(2): 211–217.
[24] Qizilbash N, Duffy S, Prentice CR et al. Von Willebrand factor and risk of ischemic stroke. Neurology 1997 Dec; 49(6): 1552–1556.
[25] Paulinska P, Spiel A, Jilma B. Role of von Willebrand factor in vascular disease. Haemostaseologie 2009 Jan; 29(1): 32–38.
[26] Lip GY, Lane D, van Walraven C et al. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. Stroke 2006 Sep; 37(9): 2294–2300.
[27] Pinto A, Tuttolomondo A, Casuccio A et al. Immuno-inflamatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAF). Clin Sci (Lond) 2009 May; 116(10): 781–789.
[28] Yip HK, Lai SL, Lan MY et al. Time coruse of platelet activation and von Willebrand factor in patients with non-valvular atrial fibrillation after ischemic stroke. Circ J 2007 Mar; 71(3): 321–326.
[29] Bath PM, Blann A, Smith N et al. Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. Platelets 1998; 9(3–4):155–159.
[30] Hanson E, Jood K, Karlsson S et al. Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. J Thromb Haemost 2011 Feb; 9(2): 275–281.
[31] Licata G, Tuttolomondo A, Corrao S et al. Immunoinflamatory activation during the acute phase of lacunar and non-lacunar ischemic stroke: association with time of onset and diabetic state. Int J Immunopathol Pharmacol 2006 Jul–Sep; 19(3): 639–646.
[32] Barber M, Langhorne P, Rumley A et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. Stroke 2004 Jun; 35(6): 1421–1425.
[33] Zhao BQ, Chauhan AK, Canault M et al. Von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13 reduces ischemic brain injury in experimental stroke. Blood 2009 Oct 8; 114(15): 3329–3334.
[34] Kleinschnitz C, de Meyer SF, Schwarz T et al. Deficiency of von Willebrand factor protects mice from ischemic stroke. Blood 2009 Apr 9; 113(15): 3600–3603.
[35] Bongers TN, de Bruijne EL, Dippel DW et al. Lower levels of ADAMTS13 are associated with cardiovascular disease in young patients. Atherosclerosis 2009 Nov; 207(1): 250–254.

Adres do korespondencji:

lek. med. Ewa Kołodziejska
Świętokrzyskie Centrum Neurologii
25-736 Kielce, ul. Grunwaldzka 45
e-mail: kolodziejska.ewa@wp.pl
tel. +48 41 367 12 01