

Pietrykowska Anna, Kochański Bartosz, Plaskiewicz Anna, Kałużny Krystian, Żukow Walery, Hagner Wojciech. Znaczenie badań laboratoryjnych w diagnostyce udaru mózgu = The importance of laboratory tests in the diagnosis of stroke. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(2):133-140. ISSN 2391-8306. DOI: [10.5281/zenodo.15696](https://doi.org/10.5281/zenodo.15696)
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%28%29%3A133-140>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/541393>
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15696>
Formerly *Journal of Health Sciences*. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.10.2014. Revised 18.01.2015. Accepted: 25.02.2015.

Znaczenie badań laboratoryjnych w diagnostyce udaru mózgu The importance of laboratory tests in the diagnosis of stroke

Anna Pietrykowska¹, Bartosz Kochański², Anna Plaskiewicz², Krystian Kałużny²,
Walery Żukow³, Wojciech Hagner²

¹Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej II Katedry Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet
Medyczny w Łodzi, Polska

²Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja
Kopernika w Toruniu, Polska

³Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w
Bydgoszczy, Polska

Streszczenie

Diagnostyka laboratoryjna jest dynamicznie rozwijającą się dyscypliną medycyny. Na całym świecie prowadzone są liczne badania mające na celu określenie parametrów biologicznych i fizykochemicznych krwi istotnych dla diagnostyki udaru mózgu. Diagnostyka laboratoryjna daje nowe możliwości w diagnozowaniu, monitorowaniu i leczeniu pacjentów z udarem mózgu. W pracy przedstawiono zastosowanie badań laboratoryjnych w diagnostyce udaru mózgu. Zwrócono szczególną uwagę na znaczenie biomarkerów tj.: TNF – alfa, Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP), Czynniki von Willebranda (vWF), Białko S100B, Enolaza neurospecyficzna (NSE) oraz leptyna.

Słowa kluczowe: udar mózgu, biomarkery, diagnostyka laboratoryjna.

Abstract

Laboratory diagnosis is a rapidly growing discipline of medicine. In the world there are many studies conducted to determine the biological and physicochemical parameters of blood significant for the diagnosis of stroke. Laboratory diagnosis gives new possibilities in the diagnosis, monitoring and treatment of patients with stroke. The paper presents the use of laboratory tests in the diagnosis of stroke. Special attention is paid to the importance of biomarkers: TNF - alpha, Brain natriuretic peptide (BNP), von Willebrand factor (vWF), S100B protein, neuron specific enolase (NSE) and leptin.

Key words: stroke, biomarkers, laboratory diagnosis.

Wstęp.

Według WHO udar mózgu definiowany jest jako nagły stan zagrażający życiu, który manifestuje się ogniskowymi lub uogólnionymi zaburzeniami czynności mózgu, trwającymi dłużej niż 24 godziny. Istotą udaru mózgu jest ostra niewydolność krążenia mózgowego o różnej etiologii, która powoduje zmniejszoną perfuzję mózgowia w przebiegu niedokrwienia lub krwotoku [1,2]. Wyróżnia się udar niedokrwienny u 72-86% przypadków oraz udar krwotoczny w następstwie rozerwania naczynia mózgowego u 9-18% przypadków [3,4]. Według danych statystycznych udar mózgu stanowi trzecią co do częstości przyczynę śmierci oraz najczęstszą przyczynę inwalidztwa u osób powyżej 40 r.ż. [5]. Zapadalność na udar mózgu w Polsce szacowana jest na ok. 175/100 000 u mężczyzn oraz na ok. 125/100 000 u kobiet [6].

Diagnostyka laboratoryjna.

Bardzo ważnym aspektem postępowania terapeutycznego w udarze mózgu jest szczegółowa diagnostyka. Diagnostykę wczesnego okresu udaru mózgu można podzielić na trzy etapy: 1 – w miejscu wystąpienia udaru; 2 – w szpitalnej izbie przyjęć (neurolog, internista, neurochirurg); 3 – na oddziale neurologicznym. Kluczowymi elementami postępowania diagnostycznego w udarze mózgu są przede wszystkim: wywiad, badanie przedmiotowe, podstawowe badania pomocnicze (EKG, morfologia, badania moczu, stężenie glukozy we krwi itp.) oraz badania neuroobrazowe (CT, MRI) [7]. Warto zwrócić uwagę na zastosowanie oraz znaczenie badań laboratoryjnych w diagnostyce udaru mózgu, ponieważ mogą one wpłynąć na osiągnięcie pozytywnego wyniku procesu diagnostyczno-leczniczego [8]. Do najczęstszych badań laboratoryjnych wykonywanych na oddziałach szpitalnych należą morfologia krwi obwodowej, ocena elektrolitów, mocznika i kreatyniny, stężenia glukozy, czy enzymów. Warto również dokonać oceny poziomu troponiny I. U pacjentów z udarem mózgu takie badania mają przede wszystkim na celu uzyskania ogólnego obrazu stanu pacjenta. Pozwalają one dodatkowo na określenie stopnia homeostazy organizmu, monitorowanie stanu pacjenta oraz wyjaśnienie przyczyny oraz patogenezy schorzenia [8].

Diagnostyka laboratoryjna jest dynamicznie rozwijającą się dyscypliną medycyny. Na całym świecie prowadzone są liczne badania mające na celu określenie parametrów

biologicznych i fizykochemicznych krwi istotnych dla pacjentów z udarem mózgu. Poszukuje się nowych czynników i biomarkerów, które pozwolą na szybką diagnostykę wystąpienia nagłych objawów neurologicznych oraz umożliwiają prognozowanie i monitorowanie stanu pacjenta. Poniżej przedstawiono wybrane parametry krwi kluczowe w diagnostyce udaru mózgu.

TNF – alfa.

W trakcie rozwoju ogniska udarowego dochodzi do rozwoju reakcji zapalnej w obszarze, gdzie doszło do ostrego niedokrwienia. Istotną rolę odgrywają mechanizmy zapalne uruchamiane we krwi obwodowej w odpowiedzi na reakcje zachodzące w mózgowiu. Mechanizmy zapalne są ważnym punktem do uchwycenia skutecznych form neuroprotekcji [9,10]. Nie jest jasno sprecyzowane, czy rozwój obwodowej reakcji zapalnej dotyczy pierwszych godzin po udarze, czy rozwój ten wymaga dłuższego czasu [11]. Bez wątpienia reakcja zapalna, która rozwija się we krwi obwodowej w związku z odpowiedzią na zjawiska zachodzące w obszarze ostrego niedokrwienia wpływa na rozwój oraz przebieg udaru mózgu, dlatego ważne jest monitorowanie substancji związanych z reakcją zapalną [12]. Jedną z istotnych cytokin związanych z rozwojem reakcji zapalnej jest TNF – alfa. Od momentu wystąpienia czynnika uszkodzającego TNF – alfa pojawia się jako jedna z pierwszych. Wpływa na uruchomienie reakcji na odpowiedź zapalną, dlatego jej stężenie we krwi obwodowej u pacjentów z udarem mózgu jest czułym parametrem. Występowanie tego zjawiska umożliwia próbę opracowania form wczesnego zapobiegania reakcji zapalnej, a co za tym idzie ograniczenie dodatkowego uszkodzenia tkanki nerwowej [13].

Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP).

Istotnym biomarkerem w udarze mózgu jest mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP). BNP jest neurohormonem peptydowym, który wytwarzany jest przez kardiomiocyty serca. Ma działanie diuretyczne rozszerzające naczynia oraz antagonistyczne do układu renina-angiotensyna-aldosteron. Głównym zadaniem BNP jest zachowanie homeostazy w aspekcie ciśnienia i objętości krwi krążącej. Jego wydzielanie pobudzone jest poprzez wzrost rozciągnięcia ścian serca w konsekwencji przeciążenia objętościowego bądź ciśnieniowego. U pacjentów w fazie ostrej udaru obserwuje się zwiększenie w osoczu poziomu BNP oraz jego nieaktywnych biologicznie końcowych fragmentów – NT-proBNP.

Udowodniono również, że stężenie BNP w osoczu jest podwyższone u osób ze schorzeniami mózgowo-naczyniowymi niezależnie od chorób serca [14].

Czynnik von Willebranda (vWF)

Czynnik von Willebranda (vWF) jest niezbędnym składnikiem krwi, który bierze udział w procesie krzepnięcia. Jest to czynnik kluczowy do adhezji płytek kolagenu w miejscu uszkodzonego naczynia. Czynnik vWF łączy się w krwi z czynnikiem VIII i chroni go przed zbyt wczesną degradacją. Czynnik von Willebranda uznany jest za pośredni miernik dysfunkcji śródbłonna naczyń. U pacjentów po udarze mózgu stwierdza się większą aktywność vWF. Udowodniono zależność pomiędzy ostrym podwyższeniem stężenia markerów komórek śródbłonna we krwi i aktywacji płytek krwi, a udarem niedokrwiennym mózgu. Według badań stężenie vWF jest związane ze stratyfikacją ryzyka udaru mózgu w skalach CHADS oraz Framingham [15]. Czynnik von Willebranda jest pomocny w podejmowaniu decyzji o leczeniu przeciwzakrzepowym, szczególnie u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem udaru mózgu. Dodatkowo warto zaznaczyć, że stężenie vWF zwiększa się u osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [16].

Z analizy piśmiennictwa wynika, że BNP i vWF wzrastają w ostrej fazie udaru mózgu, jednak ich wartości są zależne od typu udaru, rozległości uszkodzenia i ciężkości stanu pacjenta. Parametry te mogą służyć jako czynnik prognostyczny w aspekcie ryzyka zgonu z powodu udaru, ale również jako czynnik prognostyczny ryzyka wystąpienia udaru mózgu [17].

Białko S100B.

Białko S100B posiada niską masę cząsteczkową, a w budowie charakteryzuje się obecnością 2-óch motywów strukturalnych tj. helisa-skret-helisa.. Jest białkiem wiążącym wapń oraz odpowiada za regulację cyklu komórkowego, transkrypcję oraz za różnicowanie [18]. Stężenie białka S100B w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi $< 0,05\text{ng/ml}$. Obserwuje się jego wzrost u pacjentów po udarze mózgu oraz u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych. Udowodniono korelację pomiędzy stężeniem białka S100B, a punktacją w skali Glasgow (GCS) oraz rozległością uszkodzenia mózgu. Ocena stężenia białka S100B może być również przydatna w ocenie funkcji bariery krew-mózg [19,20].

Enolaza neurospecyficzna (NSE)

Enolaza neurospecyficzna (NSE) znajduje się w cytoplazmie neuronów. Jest ona izoenzymem enolazy posiadającym działanie glikolityczne. Duża ilość NSE znajduje się przede wszystkim w korze mózgowej, skorupie oraz mózdzku. Udowodniono, że wzrost poziomu NSE w obserwowany jest w przebiegu udaru mózgu [21].

Zarówno białko S100B, jak również NSE pozwalają na monitorowanie przebiegu udaru mózgu, ocenę skuteczności leczenia oraz w pewnym stopniu na rokowania wczesne i odległe stanu pacjenta. Markery te mają największe znaczenie praktyczne [21].

Leptyna.

Leptyna jest aminokwasowym białkiem, które jest kodowane przez chromosom 7. Efekt metaboliczny leptyny zależy od jej wpływu na układ nerwowy. U osób „zdrowych” – z prawidłową masą ciała leptyna jest tzw. hormonem sytości. Wzrost jej stężenia w organizmie jest sygnałem, że zostały zgromadzone wystarczające zapasy energetyczne. Małe stężenie daje sygnał, że zapasów energii jest zbyt mało. U osób otyłych obserwuje się zależność pomiędzy stężeniem leptyny, a ilością zgromadzonej tkanki tłuszczowej, a otyłość może być właśnie efektem nieprawidłowego oddziaływania leptyny. Uważa się, że hormon sytości – leptyna korelując z ilością tkanki tłuszczowej wykazuje zdolności proaterogeniczne. Leptyna wpływa na ciśnienie krwi, funkcję śródbłonka, agregację płytek krwi, pracę układu fibrynolitycznego oraz aktywację układu sympatycznego może odgrywać kluczową funkcję w rozwoju udaru mózgu [22].

Inne markery.

Do pozostałych markerów, których poziom wzrasta w surowicy i płynie mózgowym w konsekwencji uszkodzenia mózgu należą: Interleukina 6, TGF – Beta, białko zasadowe mieliny (MBP), białko Tau, trombomodulina, oraz włóknikowe kwaśne białko gleju (GFAP) [23,24].

Podsumowanie.

Rozwój diagnostyki laboratoryjnej może przyczynić się do poprawy możliwości diagnozowania, terapii oraz rokowań stanu pacjenta po udarze mózgu. Zmiany na tym polu mogą z kolei wpłynąć na poprawę jakości opieki nad pacjentem oraz zmniejszenie kosztów leczenia. Biomarkery umożliwiają monitorowanie przebiegu udaru mózgu, ocenę

skuteczności leczenia oraz na rokowanie stanu pacjenta. Warto zaznaczyć, że biomarkery posiadają dużą czułość, jednak ich ograniczeniem jest często brak swoistości co do natury uszkodzenia, dlatego istnieje ogromna potrzeba rozwoju badań związanych z zastosowaniem diagnostyki laboratoryjnej w udarze mózgu

Piśmiennictwo.

1. Mazur R., Świerkocka-Miastkowska M.: Udar mózgu – pierwsze objawy. *Choroby Serca i Naczyń* 2005; 2(2):84-87.
2. Mazur R., Książkiewicz B., Nyka W.M. Udar mózgu w praktyce lekarskiej. *Via Medica*, Gdańsk 2004; 27–36
3. *Neurology: A Queen Square Textbook* Edited by Charles Clarke, Robin Howard, Martin Rossor and Simon Shorvon. 2009 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-13443-9. *Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Nicholas Loseff, Martin Brown, Joan Grieve.
4. Wojciech Fortuna: Udar niedokrwienny mózgu – ciągle aktualne wyzwanie dla systemu ratownictwa. *Na Ratunek* 2014, 3/14, 36-47.
5. Członkowska A., Ryglewicz D., Weissbein T i wsp.: A prospective community – based study of stroke in Warsaw, Poland :*Stroke*” 1994; 25, 547-551.
6. Łabuz-Roszak B., Skrzypek M., Pierzchała K., Machowska-Majchrzak A., Mossakowska M., Chudek J, et. al. Secondary Prevention of Stroke in Elderly People in Poland – Results of PolSenior Study. *Neurol Neurochir Pol* 2014;48(3):85-90.
7. Mazur R., Świerkocka-Miastkowska M.: Diagnostyka wczesnego okresu udaru mózgu. *Choroby Serca i Naczyń* 2005; 2(3):136-141.
8. Szyller J., Sikora T.: Diagnostyka laboratoryjna w medycynie ratunkowej – charakterystyka i możliwości. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2014; 8; 429-436.
9. Huang J. Upadhyay U.M., Tamargo R.J.: Inflammation in stroke and ocal cerebral ischemia. *Surg. Neurol* 2006, 66 (3), 232-245.
10. Danton G.H., Dietrich W.D.: Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003, 62 (2), 127-136.

11. Anuk T., Assayag E.B., Rostein R., Fusman R., Zeltser D., Berliner S., et. al.: Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events. *Acta Neurol Scand.* 2002, 106 (4), 196-199.
12. Akyol A., Ozkul A., Yenisey C., Kiylioglu N.L The relationship between protein C, protein S and cytokines in acute ischemic stroke. *Neuroimmunomodulation* 2006, 13 (4), 187-193.
13. Masztalewicz M., Nowacki P., Turowska-Kowalska J., Safranow K.: Wykładniki reakcji zapalnej we krwi obwodowej u chorych w pierwszej dobie niedokrwienego udaru mózgu. *Annales Academiae Medicae Stetinensis* 2010, 56,1, 36-40.
14. Juszczyk Z.: Znaczenie peptydu natriuretycznego typu B w schorzeniach układu krążenia. *Adv Clin Exp Med.* 2005; 14, 6: 1277-1882.
15. 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.
16. Paulinska P, Spiel A, Jilma B.: Role of von Willebrand factor in vascular disease. *Haemastaseologie* 2009 Jan; 29(1):32-38.
17. Kołodziejaska EM., Mitosek-Szewczyk K., Stelmasiak Z.: Wybrane biomarkery w udarze mózgu. *Studia Medyczne* 2012; 25(2): 79-82.
18. Wanke-Jellinek L., Van Griensven M., Biberthaler P.: Diagnostische Biomarker der Schaedel-Hirn-Traumas. *Unfallchirurg* 2014; 117:693-8.
19. Heizmann CW, Fritz G., Schafer BW.: S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002;7:13356-68.
20. Heizmann CW.: S100B protein in clinical diagnostics assay specificity. *Clin Chem* 2004;50(1):249-51.
21. Węglewski A.: Biochemiczne marker uszkodzenia mózgu. *Postepy Psychiatrii i Neurologii*, 003, 12,1,111-116.
22. Pyzik M.: Stężenie leptyny w udarze niedokrwinnym mózgu. *Pol. Merk. Lek.* 2010, XXVIII, 167,371.

23. Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, i wsp. Biochemical markers in acute ischemic stroke. CMAJ 2000; 162: 1139.

24. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu SJ, i wsp. Se-rial measurement of interleukin-6, transforming growth factor and SI OOB protein in patients with acute stroke. Stroke 1996; 27: 1553.