

Użyteczność wybranych parametrów laboratoryjnych w diagnostyce udaru mózgu

Usefulness of selected laboratory markers in stroke diagnosis

Paweł Gliński¹, Alina Rak-Pasikowska², Aleksandra Czapla¹, Agnieszka Sapa-Wojciechowska²

¹Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

²Zakład Chemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Udary mózgu oraz ich powikłania stanowią istotny problem kliniczny i społeczny. Diagnostyka udaru ograniczona jest do oceny stanu klinicznego i badań obrazowych – głównie tomografii komputerowej (CT), która szczególnie w przypadku świeżego niedokrwinnego udaru mózgu cechuje się niską czułością. Ze względu na problemy diagnostyczne poszukuje się laboratoryjnych markerów udaru mózgu, które pełniłyby rolę podobną do troponin w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Celem pracy jest przegląd najczęściej badanych i opisywanych białek pod kątem różnych aspektów ich przydatności diagnostycznej w udarze mózgu. Wśród analizowanych parametrów znajdują się mediatory stanu zapalnego (CRP, IL-1, IL-6, TNF- α , MCP-1, MMP-9), markery uszkodzenia tkanki nerwowej (białko S100B, NSE, GFAP), składowe układu krzepnięcia i fibrynolizy (vWF, D-dimery) oraz inne markery – BNP, NT-proBNP i osteoprotegeryna. Niektóre badania wykazują potencjał diagnostyki laboratoryjnej w różnicowaniu typów udarów mózgu, przewidywaniu ryzyka śmiertelności czy w ocenie stanu pacjenta. Pomimo tego żaden z markerów nie spełnia kryteriów testu diagnostycznego w celu rozpoznania udaru mózgu.

Abstract

Strokes and their complications are major clinical and social problems. Stroke diagnosis is limited to clinical and imaging evaluation – mainly by computed tomography (CT), which is particularly low sensitive to early ischemic stroke. Due to diagnostic problems, there are many studies conducted to find a laboratory marker of stroke, which can play similar role to troponins in the diagnosis of acute coronary syndrome. The aim of this article is to review scientific research in which the usefulness of potential stroke markers was assessed. Among analyzed parameters there are: inflammatory mediators (CRP, IL-1, IL-6, TNF- α , MCP-1, MMP-9), neural tissue markers (S100B protein, NSE, GFAP), coagulation and fibrinolysis components (vWF, D-dimer) and other markers – BNP, NT-proBNP, and osteoprotegerin. Some studies show the potential of laboratory markers in the differential diagnosis of the type of stroke, predicting the risk of mortality, or in patient's condition assessment but yet none of the markers fulfill the criteria of a diagnostic test in stroke.

Słowa kluczowe: udar mózgu, markery udaru mózgu, biomarkery, markery stanu zapalnego, markery uszkodzenia tkanki nerwowej

Key words: stroke, stroke markers, biomarkers, inflammatory mediators, neural tissue markers

Wstęp

Udar mózgu jest trzecią co do częstości przyczyną zgonu w krajach rozwiniętych. W Polsce odnotowuje się około 60 000 nowych zachorowań rocznie. Częstość występowania udaru u polskiej populacji jest porównywalna do innych państw europejskich i wynosi około 177/100 000/rok u mężczyzn i 124/100 000/rok u kobiet [1]. U dzieci udar występuje z częstością 2–3/100 000/rok [2]. Udar mózgu, zgodnie z definicją WHO (Światowa Organizacja Zdrowia), jest to zespół kliniczny, charakteryzujący się nagłym wystąpieniem ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgowia, którego objawy utrzymują się powyżej 24 godzin lub wcześniej prowadzą do zgonu i nie mają przyczyny innej niż naczyniowa [3].

Wśród najważniejszych czynników ryzyka wyróżnia się: wiek, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, otyłość, cukrzycę, choroby serca, płeć męską, rasę czarną oraz czynniki genetyczne. Podział patofizjologiczny wyróżnia udar niedokrwieny, krwotoczny oraz żylny. Jednym z najczęstszych typów udaru wyróżnionym pod kątem patomechanizmu jest udar niedokrwieny, którego najczęstszą przyczyną jest zamknięcie światła tętnicy, ograniczające lub blokujące perfuzję krwi do mózgowia [4]. We wczesnej diagnostyce udaru mózgu fundamentalne znaczenie ma różnicowanie udaru niedokrwinnego od krwotocznego. Ma to przełożenie na odrębne postępowanie terapeutyczne. Rutynowo stosuje się neuroobrazowanie z wykorzystaniem tomografii komputerowej,

której czułość szczególnie w pierwszych godzinach od wystąpienia udaru niedokrwiennego jest niezadowalająca. Wśród metod diagnostyki uzupełniającej wskazane jest wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) tętnic dogłowych i mózgowych w celu uwidocznienia blaszki miażdżycowej oraz grubości błony wewnętrznej i środkowej tętnicy. Echokardiografia przekłatkowa (TTE) użyteczna jest przy podejrzeniu udaru sercowo-naczyniowego [5]. Do badań dodatkowych wskazanych do wykonania w ostrej fazie udaru należy zaliczyć: pomiar ciśnienia tętniczego i saturacji krwi tlenem oraz elektrokardiografię (EKG). Do badań laboratoryjnych zaś: morfologia krwi, PT (czas protrombinowy) oraz APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji), stężenia CRP (białko C-reaktywne), glukozy, elektrolitów, markery funkcji nerek i wątroby oraz uszkodzenia serca. W niektórych przypadkach wykonywana jest gazometria krwi tętnicznej lub włósczkowej arterializowanej [4, 6]. W przypadku podejrzenia krwotoku podpajęczynówkowego i niejednoznacznych wyników badań obrazowych należy dokonać nakłucia lędźwiowego, celem pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). PMR w przypadku obecności krwotoku jest jednolicie krwisty, a po odwirowaniu ksantochromiczny (cechy różnicujące od artefaktu wynikającego z punkcji). Płyn wykazuje wysokie stężenie białka całkowitego, obniżone stężenie glukozy oraz pleocytozę. Liczba leukocytów może sięgać do 500 komórek w mikrolitrze. Początkowo dominują neutrofile, po kilku–kilkunastu godzinach pojawiają się makrofagi oraz erytrofagi [7].

W związku z niedoskonałością obecnej diagnostyki udaru poszukuje się markerów laboratoryjnych udaru mózgu, które miałyby zastosowanie podobne do troponin w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Ze względu na podobieństwo objawów udaru niedokrwiennego, TIA (przemijający atak niedokrwienny) oraz udaru krwotocznego poszukuje się testu diagnostycznego umożliwiającego wczesne różnicowanie tych stanów. Ponadto przydatny byłby marker pozwalający na ustalenie rokowania oraz monitorowanie przebiegu leczenia.

Celem pracy jest przegląd najczęściej badanych i opisywanych białek pod kątem ich przydatności diagnostycznej w szeroko rozumianej diagnostyce udaru niedokrwiennego mózgu.

W niniejszej pracy przedstawiono wybrane, potencjalne markery w diagnostyce udaru mózgu. Podzielono je na cztery kategorie:

- I. mediatory stanu zapalnego – CRP, IL-1, IL-6, TNF- α , MCP-1, MMP-9;
- II. markery uszkodzenia tkanki nerwowej – białko S100B, NSE, GFAP;
- III. składowe układu krzepnięcia i fibrynolizy – vWF, D-dimer;
- IV. pozostałe – BNP, NT-proBNP, osteoprotegeryna.

Mediatory stanu zapalnego

Białko C-reaktywne (CRP)

CRP należy do nadrodziny pentraksyn, które są białkami ostrej fazy. Produkowane jest przede wszystkim przez hepatocyty, w mniejszym stopniu lokalnie np. w obrębie zmian miażdżycowych. Biologiczny okres półtrwania CRP wynosi około 19 godzin. Wzrost stężenia białka C-reaktywnego w odpowiedzi na zapalenie jest szybki i jego szczyt osiągany jest po 36–50 godzinach [8].

Oznaczanie stężenia CRP w surowicy ma zastosowanie głównie w celach wykrycia i potwierdzenia obecności stanu zapalnego, różnicowania etiologii infekcji oraz służy do monitorowania pacjentów po zabiegach operacyjnych. Wiele badań wykazuje, że wysokie stężenia CRP związane są z chorobą wieńcową i pozwalają na przewidywanie ryzyka skutków wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W związku z tym oznacza się CRP metodą wysokoczułą o niskiej granicy oznaczalności – hs-CRP w celu stratyfikacji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [9].

Oznaczenie CRP jest jednym z wielu podstawowych badań pomocniczych, wykonywanych u osób z udarem [8]. Rola badania stężenia CRP w udarze mózgu jest mniej poznana niż w przypadku ostrych zespołów wieńcowych. Badanie uwzględniające 50 pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu wykazało dodatnią korelację między stężeniem CRP w surowicy a oceną stanu pacjenta według skali NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Stężenie CRP na poziomie 10,25 mg/L przewidywało udar niedokrwienny z czułością 80% i swoistością 75%. Nie wykazano podobnych wyników w stosunku do udaru krwotocznego [10]. Wykazano istotnie wyższe ($p < 0,0001$) stężenie CRP w surowicy (oznaczone w ciągu 24 godzin od przyjęcia) u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu ($n = 45$) w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej ($n = 80$). Ponadto stężenie korelowało ze skalą NIHSS ($r = 0,463$, $p = 0,001$) oraz z objętością ogniska niedokrwiennego ($r = 0,5246$, $p = 0,0002$), określonego za pomocą MRI (rezonans magnetyczny) [11]. Ze względu na nieliczne doniesienia trudno określić przydatność diagnostyczną oznaczania CRP w tej grupie chorych. Wydaje się, że białko to może mieć potencjał jako czynnik prognostyczny.

Interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α)

Do rodziny IL-1 zalicza się kilkanaście cytokin, wśród nich wyróżnia się przede wszystkim IL-1 α związaną z błonami komórkowymi (syntezowana lokalnie) oraz IL-1 β wydzielaną do krwiobiegu, działającą ogólnoustrojowo. IL-1 β jest silnie działającym mediatorem zapalnym, prowadzącym do rozszerzenia naczyń. Wywołuje apoptozę komórek β trzustki, przyczyniając się do rozwoju cukrzycy typu 2. Zwiększa syntezę enzymów macierzy zewnątrzkomórkowej np. kolagenaz i aktywuje osteoklasty prowadząc do osteolizy. Jest także pirogenem i mediatorem bólu [12].

Interleukina-6 jest jedną z licznych cytokin rodziny białek IL-6. Wytwarzana jest m.in. przez limfocyty, monocyty, fibroblasty, komórki śródbłonka. IL-6 jest plejotropową cytokiną, która oprócz powszechnie znanych prozapalnych właściwości ma jednocześnie cechy przeciwzapalne. Wynikają z hamowania syntezy IL-1 β , TNF- α , GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) oraz IFN- γ (interferon gamma) [13].

TNF- α (czynnik martwicy nowotworu α), należy do nadrodziny cząsteczek TNF (TNFSF), obejmującej ligandy oraz ich receptory. TNF- α produkowany jest przede wszystkim przez monocyty i makrofagi oraz w mniejszym stopniu przez neutrofile, komórki śródbłonka, fibroblasty. Najsilniejszym czynnikiem indukującym jej syntezę jest LPS (lipopolisacharyd ścian bakteryjnych). Wśród pozostałych bodźców wyróżnia się GM-CSF, M-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów), IL-1, IFN γ . Inhibitorami

są natomiast glikokortykosteroidy, IL-4, IL-10 i PGE2 (prostaglandyna 2) [14, 15]. Razem z IL-6 stymuluje proliferację i różnicowanie limfocytów oraz komórek NK. Jest chemoatraktantem oraz pobudza wydzielanie reaktywnych form tlenu przez neutrofile. TNF- α wykazuje przede wszystkim działanie przeciwnowotworowe hamując proliferację oraz indukując różnicowanie i apoptozę komórek nowotworowych [16].

Wykazano, że udar niedokrwienny mózgu związany jest z wyższymi stężeniami IL-1 β i IL-6 w osoczu, w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej. Ponadto u chorych po wdrożeniu terapii trombolitycznej zaobserwowano niższe stężenia IL-1 β oraz IL-10, zaliczanej do cytokin przeciwzapalnych. Nie zaobserwowano natomiast zmian stężeń IL-6 oraz TNF- α [17]. Wykazano wyższe stężenia IL-6 w osoczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. Było ono także związane z wczesnym pogorszeniem stanu neurologicznego w porównaniu do osób, których stan kliniczny był stabilny lub się poprawiał [18]. W kolejnym badaniu stężenie IL-6 dodatnio korelowało z objętością ogniska niedokrwiennego ($p = 0,012$). Wzrost stężenia tej cytokiny we krwi wiązał się z niekorzystnym rokowaniem ($p = 0,014$) wg skali ESS (European Stroke Scale) [19]. W grupie 131 pacjentów po udarze niedokrwiennym oraz krwotocznym wykazano istotną różnicę w stężeniach TNF- α w osoczu między chorymi a zdrową grupą kontrolną oraz między udarem niedokrwiennym a krwotocznym [20]. Cytokiny prozapalne wykazują istotną rolę w patogenezie i rozwoju uszkodzenia tkanki nerwowej w przebiegu udaru mózgu. Zastosowanie przeciwciał przeciw TNF- α , IL-1, IL-6 mogłoby zmniejszyć ognisko zapalne, co bezpośrednio przełożyłoby się na rokowanie chorych.

Białko chemotaktyczne dla monocytów 1 (MCP-1)

Białko chemotaktyczne dla monocytów 1 jest zaliczane do chemokin – dużej rodziny małowagłoczkowych polipeptydów wiążących heparynę, strukturalnie wykazujących homologię z cytokinami. MCP-1 jest głównym czynnikiem chemotaktycznym dla monocytów, produkowanym przez wiele typów komórek – śródbłonek, fibroblasty, komórki mięśni gładkich i mikrogleju. Działa wielotorowo na monocyty, oprócz promowania migracji krążących monocytów do tkanek indukuje wydzielanie reaktywnych form tlenu i ekspresję różnych genów prozapalnych [21, 22].

Wysokie stężenie MCP-1 wykryto w surowicy pacjentów z postępującym udarem mózgu ($n = 59$). Ponadto wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem tej chemokiny w surowicy a obecnością miażdżycy tętnic i stabilnością blaszek miażdżycowych u tych pacjentów [23]. W kolejnym badaniu zaobserwowano prawie dwukrotny wzrost stężenia badanego białka w surowicy osób z udarem niedokrwiennym mózgu oraz zawałem mięśnia sercowego w odniesieniu do grupy kontrolnej [24]. Małe liczebności grup badanych nie pozwalają na określenie przydatności oznaczania tego białka w udarze mózgu. Potrzebne są dalsze badania, aby sprecyzować związek MCP-1 z udarem mózgu.

Metaloproteinaza 9 (MMP-9)

Żelatynazy, do których należą: metaloproteinaza A (MMP-2) i B (MMP-9), to podgrupa metaloproteinaz – enzymów proteolitycznych, zaangażowanych w degradację macierzy zewnątrzkomór-

kowej. MMP wydzielane są w postaci proenzymów przez większość komórek budujących tkankę łączną, komórki śródbłonna, leukocyty, makrofagi oraz niektóre komórki nowotworowe. Produkcję metaloproteinaz stymulują m.in. IL-1 β , IL-6, TNF- α , VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu), EGF (nabłonkowy czynnik wzrostu). Efekt hamujący zaś wywierają: TGF- β , IL-10, IL-4 i glikokortykosteroidy [25].

Metaloproteinazy pełnią istotną rolę w procesach związanych ze wzrostem oraz modyfikacją podporowej tkanki łącznej. Uczestniczą między innymi w angiogenezie, przebudowie endometrium w czasie ciąży, procesie gojenia ran, umożliwiają także migrację komórek. Metaloproteinazy biorą udział w patogenezie osteoporozy, chorobach autoimmunologicznych, przerzutowaniu nowotworów, miażdżycy i chorobach sercowo-naczyniowych [26, 27]. Analizowano aktywność MMP-9 w surowicy u 106 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów. Chorzy z udarem prezentowali istotnie wyższą aktywność żelatynazy B w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej [28]. Wykazano istotną, dodatnią korelację między stężeniem MMP-9 w surowicy a ciężkością stanu klinicznego po udarze, określaną skalą NIHSS [29].

Markery uszkodzenia tkanki nerwowej

Białko S100B

Białko S100B należy do rodziny kwaśnych białek S100, wiążących Ca²⁺. Obecne jest między innymi w: astrocytach, komórkach Schwanna, niektórych neuronach, melanocytach, chondrocytach, adipocytach. Okres półtrwania we krwi wynosi 25 minut. Białko S100B w stężeniu nanomolarnym stymuluje wzrost i różnicowanie oraz ma działanie protekcyjne przed stresem, natomiast w stężeniu mikromolarnym działa toksycznie, pobudzając apoptozę neuronów oraz syntezę cytokin prozapalnych [30].

Badania wykazują, że podwyższone stężenie białka S100B w surowicy obserwowane było w patologiach nie związanych z OUN (ośrodkowy układ nerwowy) – urazy w obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej i kończyn bez współistniejącego uszkodzenia mózgu. Do chorób OUN, w których jest zwiększone stężenie S100B zalicza się zaburzenia afektywne i depresyjne, chorobę Alzheimera, stwardnienie rozsiane oraz udar mózgu [31]. Wzrost stężenia białka S100B w surowicy może być niezależnym czynnikiem ryzyka transformacji krwotocznej przed leczeniem trombolitycznym u pacjentów z ostrym niedokrwiennym udarem mózgu, przy czułości i swoistości wynoszących odpowiednio 46% i 82% [32]. W badaniu profilu S100B w surowicy wykryto najwyższe stężenia białka w trzecim dniu udaru niedokrwiennego oraz w pierwszym dniu udaru krwotocznego. Po 7 oraz 14 dniach stężenia nie różniły się istotnie. Ponadto wykazano korelację między stężeniem S100B a objętością udaru [33]. Wiele badań potwierdza szczyt stężenia S100B dopiero kilka dni po udarze. Fakt ten może wynikać z obrzęku obecnego 2–3 dni po udarze, progresji stanu zapalnego oraz z uszkodzenia bariery krew-mózg [34].

Enolaza neurospecyficzna (NSE)

Enolaza neurospecyficzna jest enzymem cytoplazmatycznym, należącym do rodziny enolaz. Enzymy te charakteryzują się zdol-

nością katalizy dehydratacji 2-fosfoglicerynianu do fosfoenolpirogonianu, uczestniczącego w dziewiątym etapie glikolizy. Okres półtrwania NSE szacowany jest na 30 godzin. Występuje w komórkach nerwowych, tkankach pochodzenia neuroektodermalnego oraz w niewielkiej ilości w erytrocytach, limfocytach, płytkach krwi, feochromocytach [35].

Oznaczenie stężenia NSE może być użyteczne w ocenie nasilenia uszkodzenia neuronów przy urazach głowy, zapaleniu mózgu, stanach padaczkowych, przerzutach do mózgu oraz udarach mózgu [36]. W metaanalizie obejmującej 911 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym oraz 686 zdrowych osób wykazano, że stężenia NSE oraz białka S100B w surowicy jest istotnie wyższe u pacjentów z udarem niedokrwiennym w populacji azjatyckiej. W rasie kaukaskiej zaobserwowano istotnie wyższe stężenie jedynie w przypadku NSE [38]. Wykazano korelację między stężeniem NSE w surowicy a stanem klinicznym, wg skali NIHSS, 24 godziny po podaniu rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rtPA) u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu [38].

Kwaśne włóknikowe białko glejowe (GFAP)

Kwaśne włóknikowe białko glejowe należy do białek filamentów pośrednich obecnych w cytoszkielecie głównie dojrzałych astrocytów – najliczniejszego typu komórek makrogleju OUN [39]. GFAP pełni przede wszystkim funkcję strukturalną, zapewniając astrocytom wytrzymałość mechaniczną. Umożliwia również ich ruchliwość i przyczynia się do procesu mielinizacji aksonów.

Transport GFAP z tkanki nerwowej do płynu mózgowo-rdzeniowego, a następnie do krwi obwodowej jest warunkowany utratą integralności bariery krew-mózg z powodu uszkodzenia i/lub martwicy tkanki nerwowej [40, 41]. Sprawia to, że jego stężenie bywa oceniane w licznych stanach patologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, jednak wyniki nie zawsze wskazują na przydatność diagnostyczną tego markera.

Donosi się, że GFAP i/lub produkty rozpadu GFAP mogą być stosowane do przewidywania nieprawidłowości w tomografii komputerowej, potencjalnie różnicując łagodne oraz umiarkowane urazowe uszkodzenia mózgu (TBI) [42]. Badano GFAP w surowicy jako potencjalny marker jatrogennego uszkodzenia mózgu u pacjentów poddanych endarterektomii tętnicy szyjnej wewnętrznej. Wykazano, że operacja ta nie zmienia stężenia GFAP w surowicy, więc białko to nie może być markerem w przypadku uszkodzenia mózgu po tym zabiegu [43]. Pacjenci z krwotocznym i niedokrwiennym udarem mózgu wykazywali istotnie wyższe stężenia GFAP w surowicy niż grupa kontrolna. W różnicowaniu w obu rodzajach udaru mózgu oznaczenie GFAP wykazuje wartość AUC = 0,86 w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów, z czułością i swoistością wynoszącymi odpowiednio 61% oraz 96%, dla wartości granicznej wynoszącej 0,34 ng/mL [44].

Składowe układu krzepnięcia i fibrylizy

Czynnik von Willebranda (vWF)

Czynnik von Willebranda jest wielkocząsteczkową glikoproteiną osocza, produkowaną przez komórki śródbłonna, megakariocyty oraz płytki krwi. Czynnik vWF jest białkiem o budowie multime-

rycznej. Największe polimery mogą być zbudowane z ponad 40 podjednostek, dochodząc do masy ponad 20 000 kDa. Metaloproteinaza ADAMTS13 odpowiada za ich hydrolizę. Czynnik ten jest magazynowany w ziarnistościach alfa płytek krwi i megakariocytów oraz w ciałkach Weibela-Pallade'a komórek śródbłonna. Funkcja vWF w hemostazie pierwotnej polega na umożliwieniu przylegania płytek krwi do kolagenu w miejscu przerwania ciągłości naczynia, przede wszystkim w tętnicach. W hemostazie wtórnej czynnik vWF tworzy kompleks z czynnikiem VIII, ochraniając go przed proteolityczną degradacją [45].

W badaniu obejmującym 929 pacjentów z TIA (n = 436) oraz niewielkim udarem niedokrwiennym (n = 493) oceniano stężenia kilkunastu markerów. Stężenie czynnika vWF, sTNFR-1 (rozpuszczalny receptor TNF- α 1), NT-proBNP oraz hFABP we krwi pozwalało przewidzieć przedwczesną śmierć, niezależnie od jej przyczyny [46]. Wykazano wyraźnie zwiększone stężenie czynnika von Willebranda w osoczu u pacjentów w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu oraz 3 miesiące po zdarzeniu (n = 600) w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej (n = 600). Ponadto stężenia vWF różniły się w typach udaru niedokrwiennego w oparciu o podział TOAST (The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [47].

D-dimer

D-dimer to produkt rozpadu fibryny pod wpływem działania plazminy. Obecność D-dimeru świadczy o aktywacji układu krzepnięcia oraz wtórnej aktywacji procesu fibrylizy. Oznaczenie stężenia D-dimera w osoczu jest powszechnym i bardzo istotnym testem w diagnostyce zdarzeń zakrzepowych. Podwyższone stężenie obserwuje się w ciąży, żylnych chorobach zakrzepowo-zatorowych, zespole DIC, po urazach i operacjach, w stanach zapalnych, zaawansowanych nowotworach, niewydolności żylnych oraz przy obecności dużych żyłaków. Pomiar D-dimera pozwala w ponad 98% przypadków wykluczyć żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, jednak nie można na podstawie podwyższonego stężenia D-dimera dokonać jej rozpoznania (niska swoistość oraz wartość predykcyjna wyniku dodatniego) [48]. Oprócz powyższych chorób podwyższone stężenie D-dimera obserwuje się w miażdżycy, zawałach mięśnia sercowego, rozwarstwieniu aorty, tętniakach aorty czy udarze mózgu [49]. Jest to zatem marker o bardzo małej specyficzności.

Bardzo ciekawe obserwacje wynikają z badania EPICOR (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Italy). Badanie trwające 9 lat przeprowadzono u 832 osób wykazało ono, że u pacjentów z wyższymi stężeniami D-dimera częściej dochodziło do udaru niedokrwiennego i krwotocznego mózgu [50]. W podobnym badaniu również uznano wyższe stężenia D-dimera w osoczu jako czynnik ryzyka udaru mózgu i zdarzeń sercowo-naczyniowych [51]. Oprócz tego wykazano, że u chorych, u których stan neurologiczny pogarszał się z powodu udaru, stężenie D-dimera w osoczu było wyższe, niż u tych ze stanem stabilnym [52]. Badania te dostarczają cennych informacji dodatkowych, jednak nie oceniono w nich wartości diagnostycznej oznaczania D-dimera w rozpoznaniu i różnicowaniu typów udarów, ale niska swoistość tego badania prawdopodobnie wyklucza takie zastosowanie.

Pozostałe markery

Mózgowy peptyd natriuretyczny typu B (BNP), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)

Mózgowy peptyd natriuretyczny typu B (BNP) to białko mające w strukturze 17-aminokwasowy pierścień, obecny również w innych peptydach tej grupy, tj. przedsionkowym peptydzie natriuretycznym (ANP) oraz w peptydach natriuretycznych typu C i D (CNP, DNP). BNP produkowany jest przede wszystkim przez kardiomiocyty komór serca, w odpowiedzi na nadmierne napięcie ich ściany oraz przeciążenie objętościowe [53].

Po procesie translacji preproBNP (134aa) ulega modyfikacji enzymatycznej, powodując odszczepienie peptydu sygnałowego (26 aa) i powstanie proBNP (108 aa), obecnego w ziarnistościach miocytów. ProBNP ulega hydrolizie przy udziale furyny do właściwego BNP (32 aa) oraz N-końcowego fragmentu – NT-proBNP. Okres półtrwania BNP wynosi 15–20 minut, natomiast NT-proBNP 60–120 minut.

Wiodącymi efektami hemodynamicznymi peptydów natriuretycznych są spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz redukcja obciążenia wstępnego i następczego komór serca. Zwiększają one diurezę i natriurezę, wykazują działanie sympatykolityczne (centralnie i obwodowo), hamują układ RAA, zmniejszają aktywność baroreceptorów, redukują syntezę gliko- i mineralokortykosteroidów oraz endoteliny-1 [54]. Peptydy natriuretyczne mają działanie kardioprotekcyjne, również poprzez modulację uszkodzeń niedokrwiennie-reperfuzyjnych oraz osłabienie procesu włóknienia i przerostu mięśnia sercowego [55].

BNP oraz NT-proBNP obecnie są wykorzystywane rutynowo w praktyce klinicznej, głównie, choć nie wyłącznie, do rozpoznania niewydolności serca. Przy interpretacji wyników należy brać pod uwagę czynność nerek i ewentualną otyłość pacjenta. Większe stężenia peptydów obserwowane są u osób w podeszłym wieku oraz u kobiet. Wśród chorób ze współobecny podwyższonym ich stężeniem zalicza się: niewydolność serca, ostre zespoły wieńcowe, nadciśnienie tętnicze i płucne, zatorowość płucną, niewydolność nerek, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga, zespół Conna oraz ciężkie stany neurologiczne [56].

Stężenie BNP w osoczu u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu (n = 79) korelowało ze stanem klinicznym, typowanym przez skalę NIHSS (r = 0,42, p < 0,05) oraz z objętością udaru (r = 0,34, p < 0,05) [57]. Stężenie BNP w osoczu było istotnie wyższe u pacjentów po udarze niedokrwiennym ze współistniejącą hipertensją niż u pacjentów z samym incydentem udarowym lub nadciśnieniem tętniczym [58]. Wykazano, że osoczowe stężenie BNP > 240 pg/mL u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym, może przewidywać śmiertelność z czułością i swoistością bliską 75% [59]. Zwiększone stężenie NT-proBNP w osoczu było niezależnie skorelowane z krótkoterminową śmiertelnością u pacjentów z udarem niedokrwiennym. W analizie krzywej ROC przy zlogarytmowanej wartości odcięcia NT-proBNP wynoszącej ≥ 6.0661 , czułość i swoistość w przewidywaniu śmierci wynosiły odpowiednio 98,2% i 88,9% [60]. Oznaczenie stężeń BNP lub NT-proBNP może mieć potencjał w ocenie stanu klinicznego oraz w określeniu ryzyka śmierci po incydencie udarowym.

Osteoprotegeryna (OPG)

Osteoprotegeryna to glikoproteina, która wraz z TNF- α należy do nadrodziny czynnika martwicy nowotworów. Bierze ona udział w regulacji homeostazy tkanki kostnej, która to regulowana jest przez 2 przeciwstawne procesy – osteogenezę oraz osteolizę. Równowagę między kościotworzeniem a resorpcją warunkuje układ cytokin RANKL/RANK/OPG, koordynujący komunikację między osteoblastami a osteoklastami. OPG blokuje połączenie RANKL (ligand receptora aktywującego jądrocy czynnik NF- κ B) z RANK (receptor dla RANKL), działając osteoprotekcyjnie. Ponadto nasila apoptozę osteoklastów i działa przeciwstawnie do 1,25-(OH)-D3 i parathormonu [61, 62]. W ostatnich latach coraz bardziej zwraca się uwagę na zaburzenia układu RANKL/RANK/OPG w procesie kalcyfikacji naczyń krwionośnych oraz patogenezie powstawania i destabilizacji blaszek miażdżycowych [63]. Osteoprotegerynie przypisuje się zarówno przeciw-, jak i proaterogenne właściwości. Blokując RANKL i TRAIL (ligand czynnika martwicy nowotworu indukujący apoptozę) hamuje apoptozę komórek śródbłonna i komórek mięśni gładkich. Dodatkowo przeciwdziała kalcyfikacji naczyń, między innymi poprzez działanie przeciwzapalne. Działanie to przemawia za cechami przeciwmiażdżycowymi. Z drugiej strony jednak, OPG wiążąc TRAIL, ogranicza proliferację śródbłonna, ułatwiając migrację komórek odczynu zapalnego. Powstrzymuje ona także ich apoptozę. Oprócz tego stymuluje ekspresję adhezyn, a także pobudza lokalną syntezę metaloproteinaz, degradujących pokrywę blaszki miażdżycowej [64].

Jensen i wsp. badali stężenie OPG i troponiny T w osoczu heparynowym u 244 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu zaraz po przyjęciu oraz w pierwszych dniach od jego wystąpienia. Wykazano, że pacjenci z podwyższonym stężeniem troponiny T wykazywali wyższe stężenia OPG (p < 0,001), jednak nie stwierdzono różnic stężeń OPG w stosunku do typów udaru, obecności wcześniejszego udaru niedokrwiennego, choroby nadciśnieniowej serca czy niewydolności serca. Nie zaobserwowano również różnicy w stężeniach OPG w zależności od czasu trwania udaru mózgu. Stężenie OPG było stabilne w ciągu pierwszych 5 dni [65]. W kolejnym badaniu wykazano znacznie wyższe stężenia OPG w surowicy uzyskanej w ciągu 72 godzin od wystąpienia incydentu udarowego w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej (n = 51, p < 0,001). Wykazano również wyższe stężenie OPG w udarze dotyczącym dużych naczyń niż w tym dotyczącym małych naczyń i grupą referencyjną (p < 0,001, p < 0,001), pomiędzy którymi nie było różnicy [66]. Badanie u zdrowych osób (n = 6265) wykazało, że podwyższone stężenie OPG w surowicy wiązało się z 1,4-, 2,0- i 1,6-krotnie większym ryzykiem zawału serca, udaru niedokrwiennego mózgu i całkowitej śmiertelności w stosunku do grupy z niższymi stężeniami. Ponadto stężenie tego białka pozwalało różnicować ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego i niedokrwiennego [67].

Podsumowanie

W tabeli I przedstawiono zebrane założenia i najważniejsze wyniki badań dotyczących markerów omawianych w pracy.

Pomimo wielu badań w zakresie laboratoryjnej diagnostyki udaru mózgu, żaden z przedstawionych markerów samodzielnie nie spełnia kryteriów testu diagnostycznego do rozpoznawania udaru.

Również obecne wytyczne rozpoznania udaru nie uwzględniają markerów laboratoryjnych. Laboratorium medyczne może jednak zaofiarować klinicyście oznaczenie kilku parametrów, które – jeśli zostaną włączone do złożonych algorytmów diagnostycznych –

mogą przyczynić się do usprawnienia diagnostyki udaru. Prowadzone są ponadto dalsze badania, również nad nieomówionymi w niniejszej pracy markerami, które dają nadzieję, że diagnostyka laboratoryjna w tej dziedzinie nabierze większego znaczenia.

Tabela I. Zebrane wyniki badań parametrów laboratoryjnych w diagnostyce udaru mózgu.

Parametr	Liczebność grupy badanej	Liczebność grupy referencyjnej	Cel	Wyniki	Numer referencji
Markery stanu zapalnego					
CRP	50	Brak	Korelacja między stężeniem CRP w surowicy przy przyjęciu a stanem pacjenta 7 dni po incydencie udarowym wg NIHSS.	Dodatnia korelacja $r = 0,54$, $p = 0,006$, CRP > 10,25 mg/L z czułością 80% i swoistością 75% przewiduje ciężki udar niedokrwienny.	[10]
	45	80	Ocena stężenia CRP w surowicy w ciągu 24 godzin od wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu. Korelacja między stężeniem CRP a stanem klinicznym pacjenta (NIHSS) oraz objętością udaru (MRI).	Stężenie CRP było istotnie wyższe ($p < 0,0001$) u pacjentów z udarem niedokrwiennym ($22,9 \pm 12,9 \mu\text{g/mL}$) niż w grupie kontrolnej ($4,77 \pm 3,95 \mu\text{g/mL}$). Stężenie CRP dodatkowo koreluje ze skalą NIHSS ($r = 0,463$, $p = 0,001$) oraz z objętością ogniska niedokrwiennego ($r = 0,5246$, $p = 0,0002$).	[11]
IL-1, IL-6, TNF- α	8	25	Ocena osoczkowego stężenia cytokin po udarze oraz po wprowadzeniu terapii trombolitycznej rt-PA. Korelacja między stężeniem cytokin a skalą NIHSS.	Wykazano istotnie wyższe stężenia IL-1 β i IL-6 ($p < 0,05$ i $0,04$) oraz nieznacznie wyższe stężenie TNF- α przed terapią rt-PA. Po terapii tendencja do niższych stężeń IL-1 β , brak różnic dla pozostałych cytokin. Dodatnia korelacja między stężeniem IL-6 a NIHSS przy przyjęciu ($r = 0,68$, $p = 0,001$) oraz po leczeniu ($r = 0,36$, $p = 0,01$).	[17]
	83	148	Wpływ IL-6 i TNF- α na stan neurologiczny we wczesnym udarze niedokrwiennym.	Stężenia IL-6 i TNF- α w osoczu były istotnie wyższe u pacjentów z wczesnym pogorszeniem wg skali CSS (Canadian Stroke Scale) niż u pacjentów ze stanem stabilnym lub polepszającym się ($p < 0,0001$).	[18]
	11	9	Korelacja stężeń IL-6 oznaczonej we krwi z objętością ogniska niedokrwiennego (MRI).	Stężenia IL-6 w ostrej fazie udaru niedokrwiennym dodatkowo korelowały z objętością udaru ($p = 0,012$). Ponadto były one wyższe niż u zdrowej grupy kontrolnej ($p = 0,002$) i wiązały się z gorszym rokowaniem ocenianym po roku od incydentu wg skali ESS.	[19]
MCP-1	131 (93 udar niedokrwienny, 38 udar krwotoczny)	47	Ocenia stężenia TNF- α w osoczu pacjentów z udarem niedokrwiennym i krwotocznym względem zdrowej grupy kontrolnej. Różnicowanie typów udaru.	Stężenie TNF- α było istotnie wyższe w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej ($r = 503$, $p < 0,001$). Stężenie TNF- α różniło się w niedokrwiennym i krwotocznym udarem mózgu ($r = 0,319$, $p = 0,002$).	[20]
	43	52	Ocena stężenia MCP-1 u pacjentów z postępującym udarem niedokrwiennym mózgu.	Pacjenci z udarem wykazywali wyższe stężenie MCP-1 ($p < 0,05$) względem zdrowej grupy kontrolnej.	[23]
MMP-9	40	40	Ocena stężenia MCP-1 w surowicy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.	Pacjenci z udarem wykazywali wyższe stężenie MCP-1 ($p < 0,001$) względem zdrowej grupy.	[24]
	106	112	Ocena stężenia MMP-9 w surowicy w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrego udaru niedokrwiennego.	Stężenie MMP-9 było istotnie wyższe ($p < 0,014$) u pacjentów z udarem ($172 \pm 32,4 \text{ ng/mL}$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($57 \pm 9,6 \text{ ng/mL}$).	[28]
	30	30	Korelacja stężenia MMP-9 w surowicy ze skalą NIHSS u pacjentów z udarem niedokrwiennym.	Wykazano dodatnią korelację ($r = 0,5$; $p = 0,005$). Stężenie MMP-9 było wyraźnie wyższe w grupie z udarem ($p = 0,003$).	[29]

Markery uszkodzenia tkanki nerwowej					
Białko S100B	275	Brak	Przewidywanie transformacji krwotocznej po wdrożeniu terapii trombolitycznej u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu na podstawie podwyższonego stężenia S100B w surowicy.	Transformacja krwotoczna wystąpiła u 29% (n = 80) pacjentów. Stężenie S100B na poziomie 0,23 µg/L odpowiada ilorazowi szans dla dowolnego rodzaju ukrwotoczenia 2,87 (95% CI: 1,55 do 5,32; p = 0,001). Wartość odcięcia 0,23 µg/L dla S100B zapewnia czułość i swoistość na poziomie 0,42 i 0,82 w przewidywaniu krwawienia do mięszu mózgu.	[32]
	50	26	Ocena stężenia i dynamiki zmian białka S100B w 1, 3 i 5 dniu po udarze niedokrwiennym mózgu. Analiza korelacji stężenia S100B z objętością zawału (MRI) i oceną stanu klinicznego wg skali NIHSS.	Wykazano wyższe stężenia S100B w surowicy u pacjentów z udarem względem zdrowych osób w 1, 3 i 5 dniu (p = 0,0001, p = 0,0001, p = 0,002). Najwyższe stężenie białka obecne było w 3 dniu po incydencie. Stężenia S100B w 3 i 5 dniu najlepiej korelowały z objętością zawału (p = 0,0001, p = 0,0001). Brak korelacji ze skalą NIHSS.	[34]
NSE	911	686	Ocena stężenia NSE i białka S100B w surowicy u pacjentów populacji azjatyckiej i kaukaskiej z ostrym udarem niedokrwiennym.	Stężenia NSE było istotnie wyższe w grupie pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym w populacji azjatyckiej i kaukaskiej (p < 0,001, p < 0,001). W przypadku stężenia białka S100B istotne różnice zaobserwowano tylko w rasie azjatyckiej (p < 0,001). W populacji kaukaskiej p = 0,172.	[37]
	67	Brak	Korelacja stężenia NSE w surowicy ze stanem ogólnym pacjenta wg skali NIHSS.	Stężenie NSE koreluje ze skalą NIHSS (r = 0,342, p = 0,005) po 24 godzinach od leczenia rt-PA.	[38]
GFAP	124 (79 udar niedokrwienny mózgu, 45 krwotok śród-mózgowy)	57	Ocena stężenia GFAP w surowicy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Różnicowanie udaru niedokrwiennego od krwotoku śród-mózgowego.	Pacjenci z niedokrwiennym udarem mózgu i krwotokiem śród-mózgowym wykazywali istotnie wyższe stężenia GFAP w surowicy niż grupa kontrolna (p < 0,0001). Wartość odcięcia 0,34 ng/mL dla GFAP pozwala różnicować oba stany z czułością 61% i swoistością 96% (AUC = 0,86) w ciągu 4,5 godziny od wystąpienia objawów. Ponadto wykazano korelację stężenia GFAP ze skalą NIHSS (r = 0,30, p = 0,007).	[44]
Markery układu krzepnięcia i fibrylizy					
vWF	929 (436 TIA, 493 z niewielkim udarem niedokrwiennym)	Brak	Analiza związku stężenia wybranych białek ze śmiercią (niezależnie od jej przyczyny) u pacjentów z TIA i udarem niedokrwiennym mózgu.	Wysokie stężenia vWF (p = 0,01), sTNFR-1 (p = 0,02), NT-proBNP (p = 0,002) i hFABP (p = 0,002) przewidywały śmierć u pacjentów z TIA i niewielkim udarem niedokrwiennym niezależnie od przyczyny.	[46]
	600	600	Ocena stężenia vWF w osoczu u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu.	Mediana stężenia vWF jest wyższa w ostrej fazie udaru (p < 0,01) oraz po 3 miesiącach od jego wystąpienia (p < 0,001) w stosunku do grupy kontrolnej. Ponadto zaobserwowano różne stężenia vWF w podtypach udaru.	[47]
D-dimer	3358	Brak	Dziewięcioletnia obserwacja mężczyzn w wieku 60-79 lat w ocenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu z uwzględnieniem czynników ryzyka.	Wysokie stężenia d-dimera i vWF w osoczu wiązały się z wyższym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu (po uwzględnieniu skurczowego ciśnienia tętniczego). Współczynnik ryzyka dla d-dimera 1,24 (95% CI 1,08-1,44) i dla vWF 1,25 (95% CI 1,09-1,45).	[51]
	54 (postępujący udar niedokrwienny)	165 (udar niepostępujący)	Porównanie stężeń d-dimera i vWF w osoczu u pacjentów z udarem w stanie stabilnym oraz pogarszającym się.	Pacjenci z postępującym udarem mózgu mieli wyższe stężenia d-dimera (443 ng/mL, p < 0,001) i vWF (216 IU/dL, p < 0,05) w stosunku do pacjentów z udarem niepostępującym (odpowiednio 198 ng/mL i 194 IU/dL).	[52]

Inne markery					
BNP, NT-proBNP,	79	brak	Korelacja stężenia BNP w osoczu ze stanem klinicznym pacjenta (skala NIHSS) i objętością ogniska niedokrwiennego.	Stężenie BNP w udarze niedokrwinnym było dodatnio skorelowane ze skalą NIHSS ($r = 0,42$, $p < 0,05$) i objętością zawału ($r = 0,34$, $p < 0,05$).	[57]
	80	brak	Ocena stężenia BNP u pacjentów z udarem mózgu ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym ($n = 30$), z udarem bez nadciśnienia ($n = 30$) oraz u pacjentów z samym nadciśnieniem ($n = 20$).	Stężenia BNP były wyższe u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu z hipertensją ($168,8 \pm 223,9$ pg/mL) w grupie z samym incydem udarowym lub nadciśnieniem tętniczym $85,0 \pm 75,1$ pg/mL, $84,8 \pm 178,3$ pg/mL.	[58]
	74	Brak	Ocena korelacji stężenia NT-proBNP w osoczu ze stanem klinicznym pacjenta. Przewidywanie śmiertelności u pacjentów hospitalizowanych z ostrym udarem niedokrwinnym na podstawie stężenia NT-proBNP.	Zaobserwowano dodatnią korelację między logarytmem NT-proBNP a skalą NIHSS ($p < 0,001$). Czułość i swoistość w przewidywaniu śmierci wynosiły odpowiednio 98,2% i 88,9%.	[60]
OPG	51	28	Ocena stężenia OPG u pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu z uwzględnieniem typów udaru.	Stężenia OPG w surowicy były istotnie wyższe u pacjentów z udarem niedokrwinnym niż w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Wyższe stężenia OPG występowały w udarze dużych naczyń niż w tych obejmujących małe naczynia ($p < 0,001$) i w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$).	[66]
	6265	Brak	Ocena związku między stężeniem OPG w surowicy a obecnością udaru niedokrwinnego mózgu, zawału mięśnia sercowego oraz wystąpienia śmiertelności.	Wyższe stężenie OPG wiązało się z 2,0, 1,6-, 1,4-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu, śmierci i zawału serca, w stosunku do grupy z niższymi stężeniami.	[67]

Piśmiennictwo

- Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiology of cerebral stroke in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 1999; 32(6): 99–103.
- Guz W, Kostkiewicz A, Stopa J. Aspekty radiologiczno-kliniczne i odrębności udarów mózgu u dzieci. *Prz Med Uniw Rzesz Inst Leków.* 2012; 2: 179–192.
- Hatano S. Experience from multicentre stroke register. A preliminary report. *Bull World Health Organisation.* 1976; 54(5): 541.
- Członkowska A, Niewada M. Wybrane choroby układu nerwowego, udar mózgu. In: Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017, 2215–2224.*
- Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu. Skróty Wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. *Pol Przegl Neurol.* 2012; 8(4): 161–175.
- Ryglewicz D. Postępy w zakresie diagnostyki i leczenia udarów mózgu. *Pol Przegl Neurol.* 2007; 3(1): 1–4.
- Chochoł P, Fiszler U. Ocena parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce chorób neurologicznych. *Post N Med.* 2013; 10(26): 720–725.
- Di Napoli M, Elkind MS, Godoy DA, et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011; 9(12): 1565–1584.
- Sapa A, Urbaniak J. CRP – białko C-reaktywne. In: Sapa A. *Chemia kliniczna dla studentów analityki medycznej. Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, 2015, 143–146.*
- Shoab MA, Shehata MA, Taema KM, et al. CRP in cerebrovascular stroke: Prognostic implications. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine.* 2014; 2: 43–52.
- Yaseen Z, Agarwal S, Shantaram M, Chowdhury D. A Scenario of Serum TNF α and C – Reactive Protein in Acute Ischemic Stroke and their Prognostic Significance. *Int J Health Rehabil Sci.* 2014; 3(4): 135–143.
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(1): 14–24.
- Schellera J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1813(5): 878–888.
- Badowska-Kozakiewicz AM. Biological role of tumor necrosis factor type α in physiology and pathophysiology. *Prz Menopauzalny.* 2013; 2: 136–141.
- Sonar S, Lal G. Role of Tumor Necrosis Factor Superfamily in Neuroinflammation and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2015; 6: 364, doi: 10.3389/fimmu.2015.00364.
- Gołąb J, Jakóbisiak M, Zagożdżon R, Obłąkowski P. Cytokiny. In: Jakóbisiak M, Lasek W, Gołąb J. *Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2002, 236–248.*
- Mazzotta G, Sarchielli P, Caso V, et al. Different cytokine levels in thrombolysis patients as predictors for clinical outcome. *Eur J Neurol.* 2004; 11(6): 377–381.
- Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Stroke.* 2000; 31(10): 2325–2329.
- Waje-Andreassen U, Kråkenes J, Ulvestad E, et al. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2005; 111(6): 360–365.
- Bokhari FA, Shakoori TA, Butt A, Ghafoor F. TNF-alpha: a risk factor for ischemic stroke. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014; 26(2): 111–114.
- Aiello RJ, Bourassa PAK, Lindsey S, et al. Monocyte Chemoattractant

- Protein-1 Accelerates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(6): 1518–1525.
22. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009; 29(6): 313–326.
 23. He X, Li DR, Cui C, WEN LJ. Clinical significance of serum MCP-1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(4): 804–808.
 24. Arakelyan A, Petrakova J, Hermanova Z, et al. Serum Levels of the MCP-1 Chemokine in Patients With Ischemic Stroke and Myocardial Infarction. *Mediat Inflamm.* 2005; 3: 175–179.
 25. Śliwowska I, Kopczyński Z. Matrix metalloproteinases – biochemical characteristics and clinical value determination in breast cancer patients. *Contemp Oncol.* 2005; 9(8): 327–335.
 26. Łapka A, Godzialska A, Jaśkiewicz J. Rola metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej w nowotworach piersi, ze szczególnym uwzględnieniem roli żelazynazy A oraz żelatynazy B. *Postepy Biol Komorki.* 2006; 33: 683–695.
 27. Hopps E, Presti RL, Montana M, et al. Study of the Correlations among Some Parameters of the Oxidative Status, Gelatinases, and Their Inhibitors in a Group of Subjects with Metabolic Syndrome. *Mediat Inflamm.* 2014; 510619, doi: 10.1155/2014/510619.
 28. Cojocarui IM, Cojocarui M, Sapira V, et al. Changes in Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Rom J Intern Med.* 2012; 50(2): 155–158.
 29. Abdelnaseer M, Elfayomi N, Hassan E, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke and its relation to stroke severity. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2015; 52(4): 274–278.
 30. Rajewska-Rager A, Pawlaczyk M. The role of S100B protein as a potential marker in affective disorders. *Psychiatr Pol.* 2016; 50(4): 849–857.
 31. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2017; 159(2): 209–225.
 32. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, et al. Elevated Serum S100B Levels Indicate a Higher Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Therapy in Acute Stroke. *Stroke.* 2007; 38(9): 2491–2495.
 33. Wegleński A, Ryglewicz D, Mular A, Juryńczyk J. Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion. *Neurol Neurochir Pol.* 2005; 39(4): 310–317.
 34. Selçuk Ö, Yayla V, Çabalar M, et al. The Relationship of Serum S100B Levels with Infarction Size and Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2014; 51(4): 395–400.
 35. Hajduková L, Sobek O, Prchalová D, et al. Biomarkers of Brain Damage: S100B and NSE Concentrations in Cerebrospinal Fluid—A Normative Study. *Biomed Res Int.* 2015; 379071, doi: 10.1155/2015/379071.
 36. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome of neurological disorders in patients. *Braz J Med Biol Res.* 2004; 37(1): 19–26.
 37. Li K, Jia JJ, Wang ZF, Zhang SC. Elevated Serum Levels of NSE and S-100 β Correlate with Increased Risk of Acute Cerebral Infarction in Asian Populations. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 1879–1888.
 38. Lu K, Xu X, Cui S, et al. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci.* 2015; 359(1-2): 202–206.
 39. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2006; 13(10): 1118–1123.
 40. Yang Z, Wang KKW. Glial Fibrillary acidic protein: From intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 2015; 38(6): 364–374.
 41. Mayer CA, Brunkhorst R, Niessner M, et al. Blood Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in Patients with Neurological Diseases. *PLoS One.* 2013; 8(4), doi: 10.1371/journal.pone.0062101.
 42. Papa L, Lewis LM, Falk JL, et al. Elevated Levels of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Breakdown Products in Mild and Moderate Traumatic Brain Injury are Associated With Intracranial Lesions and Neurosurgical Intervention. *Ann Emerg Med.* 2012; 59(6), doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.08.021.
 43. Ilzecki M, Przywara S, Ilzecka J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a marker of brain damage in patients after carotid endarterectomy. *Acta Angiol.* 2016; 22(1): 1–4.
 44. Ren C, Kobeissy F, Alawieh A, et al. Assessment of Serum UCH-L1 and GFAP in Acute Stroke Patients. *SCI REP-UK.* 2016; 6: 24588, doi: 10.1038/srep24588.
 45. Haberichter SL. von Willebrand factor propeptide: biology and clinical utility. *Blood.* 2015; 126(15): 1753–1761.
 46. Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, et al. Biomarkers and mortality after TIA and minor ischemic stroke: population-based study. *Stroke.* 2015; 46(3): 659–666.
 47. 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; 9(2): 275–281.
 48. Undas A. Diagnostyka i monitorowanie zaburzeń układu krzepnięcia i fibrynolizy. In: Dembińska-Kieć A, Naskalski JW, Solnica B. Diagnostyka Laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Edra Urban & Partner, Wrocław 2017, 440–441.
 49. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016; 2(3): 175–184.
 50. Di Castelnuovo A, Agnoli C, de Curtis A, et al. Elevated levels of D-dimers increase the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. Findings from the EPICOR Study. *Thromb Haemost.* 2014; 112(5): 941–946.
 51. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Fibrin D-dimer, tissue-type plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of incident stroke in older men. *Stroke.* 2012; 43(5): 1206–1211.
 52. Barber M, Langhorne P, Rumley A, et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke.* 2004; 35: 1421–1425.
 53. Malczewska-Malec M, Stolarz-Skrzypek K, Czarnecka D. Biochemia kliniczna chorób układu sercowo-naczyniowego. In: Dembińska-Kieć A, Naskalski JW, Solnica B. Diagnostyka Laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Edra Urban & Partner, Wrocław 2017, 455–456.
 54. Strykowski PJ, Nessler B, Cubera K, Nessler J. Peptydy natriuretyczne. Historia odkrycia, budowa chemiczna, mechanizm działania oraz metabolizm. Podstawy zastosowania diagnostycznego i leczniczego. *Przegl Lek.* 2013; 70(7): 463–467.
 55. Malinowski M, Biernat J, Roleder T, et al. Peptydy natriuretyczne: coś nowego w kardiologii? *Kardiol Pol.* 2006; 64(10): 578–585.
 56. Solnica B. Choroby układu krążenia, badania laboratoryjne, peptydy natriuretyczne. In: Szczeklik A.: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, 29–30.
 57. 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; 31(9): 1695–702.
 58. Cakir Z, Saritas A, Emet M, Aslan et al. A prospective study of brain natriuretic peptide levels in three subgroups: Stroke with hypertension, stroke without hypertension, and hypertension alone. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010; 13(1): 47–51.
 59. Shibasaki 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(18): 1601–1606.

60. Naveen V, Vengamma B, Mohan A, Vanajakshamma V. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and short term prognosis in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015; 18(4): 435–440.
61. Fedak D, Guła Z, Korkosz M, et al. Diagnostyka zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. W: Dembińska-Kieć A, Naskalski JW, Solnica B. *Diagnostyka Laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej.* Edra Urban & Partner, Wrocław 2017, 183–190.
62. Stanisławowski M, Kmieć Z. Udział RANK, RANKL i OPG w osteolizie towarzyszącej nowotworom. *Postepy Hig Med Dosw.* 2009; 63: 234–241.
63. Mikoś H, Mikoś M, Mikoś M, et al. Rola szlaku OPG/RANKL/RANK w otyłości u dzieci i młodzieży. *Nowiny Lekarskie.* 2010; 79(5): 403–409.
64. Ilnicka-Suckiel M. Korelacja stężenia osteoprotegeryny z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. *Rozprawa Doktorska.* Poznań. 2014. 15–17. oai: www.wbc.poznan.pl:373776.
65. Jensen JK, Ueland T, Atar D, et al. Osteoprotegerin concentrations and prognosis in acute ischaemic stroke. *J Intern Med.* 2010; 267(4): 410–417.
66. Guldiken B, Guldiken S, Turgut B, Turgut, et al. Serum osteoprotegerin levels in patients with acute atherothrombotic stroke and lacunar infarct. *Thromb Res.* 2007; 120(4): 511–516.
67. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, et al. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease and mortality in a general population: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(4): 638–644.

Autor do korespondencji:

mgr Paweł Gliński
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu
53-413 Wrocław, plac Hirszfelda 12
tel. +48 71 3689541
e-mail: glinski.pawel@dco.com.pl

Otrzymano: 29.08.2018

Akceptacja do druku: 23.11.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów