

Związek wybranych biomarkerów oraz wskaźników echokardiograficznych i hemodynamicznych z występowaniem, przebiegiem i rokowaniem w udarach niedokrwiennych mózgu.

Lek. Paulina Gąsiorek

Promotor: dr hab.n.med. Agata Bielecka - Dąbrowa

Streszczenie

Wstęp

Udar niedokrwienny stanowi drugą, po chorobie niedokrwiennej serca, przyczynę zgonów i jest jedną z ważniejszych przyczyn niesprawności u osób dorosłych oraz drugą, co do częstości, przyczyną zespołów otępiennych. Pomimo zwiększenia możliwości leczenia i zidentyfikowania wielu czynników ryzyka, przewiduje się, że zapadalność na udar mózgu w związku ze starzeniem się społeczeństwa będzie rosła powodując medyczne i społeczne konsekwencje. U ok. 25-30% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, pomimo wykonania powszechnie dostępnej diagnostyki, jego przyczyna pozostaje nadal nieznana. Nie w pełni poznane są również wszystkie czynniki rokownicze.

Materiały i metody

Badanie przeprowadzono na grupie 101 pacjentów. Grupa badana to 65 pacjentów z udarem kryptogennym wyodrębniona po przeanalizowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia [42% mężczyzn, średnia wieku 54 (47-58) lat]. Grupa kontrolna to 36 osób bez wywiadu udaru mózgu [61% mężczyzn, średnia wieku 53 (47-58) lat]. Przy przyjęciu do szpitala każdy chory miał wykonane badanie obrazowe głowy oraz został oceniony w skali NIHSS i CHA2DS2 VASc. U wszystkich pacjentów przeprowadzono ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu intima – media tętnicy szyjnej oraz poziom następujących biomarkerów: NT-

proBNP, ADMA, IL- 6, syndekanu 4, leptyny, rezystyny .U każdego pacjenta wykonano także badanie echokardiograficzne według standardowego protokołu aparatem ALOKA Alpha 10 Premier (Tokyo, Japan) 3–11 MHz oraz nieinwazyjny pomiar parametrów hemodynamicznych z użyciem urządzenia SphygmoCor (SphygmoCor 9.0; AtCor Medical, Sydney, Australia). Po roku od wypisu ze szpitala u pacjentów oceniono punkty końcowe pod postacią zgonów, wystąpienia kolejnych udarów i/lub przemijających incydentów niedokrwiennych mózgu, jak również oceniono chorego w skali NIHSS (Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia- National Institutes of Health Stroke Scale).

Celem obydwu prac oryginalnych była identyfikacja biochemicznych, echokardiograficznych i hemodynamicznych markerów udaru niedokrwiennego mózgu o nieznannej etiologii u pacjentów w wieku <65 lat.

Wyniki

Wykazano, iż poziom cholesterolu HDL był istotnie niższy u pacjentów z udarem kryptogennym w porównaniu do grupy kontrolnej [1.1 mmol/L (0.95-1.46) vs 1.37 (1.19-1.6) p=0.02]. U pacjentów z udarem wykazano wyższe stężenie NT-proBNP [391 pg/ml (107-1249) vs 109 (46-236); p=0.003], interleukiny 6 [2.6 pg/ml (0.8-8.1) vs 0.7 (0.4-1.2) p=0.002] oraz ADMA [0.44 μ mol/L (0.39-0.55) vs 0.36 (0.32-0.4); p=0.0002] w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. W analizie wieloczynnikowej jedynym biomarkerem istotnie związanym z występowaniem udaru niedokrwiennego była interleukina 6 (iloraz szans odds ratio [OR] 1.918, 95% przedział ufności - confidence interval [CI] 1.029-3.575; p=0.04). Ponadto wykazano, że poziom biomarkerów odzwierciedlających dysfunkcję śródbłonna - ADMA oraz zapalenie- IL-6, koreluje ze stanem klinicznym pacjentów ocenianych za pomocą skali NIHSS. Również poziom ADMA koreluje dodatnio z oceną pacjentów w skali CHA2DS2 VASc. Pacjenci z ESUS mieli niższą wartość E' oraz S' oraz wyższy

współczynnik prędkości szczytowej wczesnego rozkurczowego przepływu transmitralnego do prędkości szczytowej wczesnego rozkurczowego ruchu pierścienia mitralnego (E/E') (all $p < 0.01$). Przepływ prędkości szczytowej w okresie późnego rozkurczu (fala A) oraz indeks masy LV w stosunku do powierzchni ciała (LVMI) (g/m^2) był wyższy u pacjentów z ESUS w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0.01$). Chorzy z grupy ESUS mieli dłuższy czas rozkurczu izowolumetrycznego (IVRT) oraz większy wskaźnik objętości lewego przedsionka (LAVI). Parametry sztywności tętnic takie jak ciśnienie wzmocnienia, indeks sztywności, skorygowany centralny indeks wzmocnienia (dla częstości serca 75 uderzeń/min) także miały istotnie statystycznie wyższe wartości u pacjentów z ESUS w porównaniu z grupą kontrolną. W wieloczynnikowej analizie następujące czynniki wykazywały istotny związek z występowaniem ESUS: AIx_{75} (odds ratio [OR] 1.095, 95% przedział ufności [CI] 1.004-1.194; $p = 0.04$), IVRT (OR 1.045, 95% CI: 1.009-1.082; $p = 0.014$), LAVI (OR 1.3, 95% CI: 1.099-1.537; $p = 0.002$) i NT-proBNP (OR 1.003, 95% CI: 1.001-1.005; $p = 0.005$).

Wnioski

1. W naszym badaniu z podwyższone stężenie ADMA mogące wskazywać na dysfunkcję śródbłonna ma związek ze stanem zapalnym u pacjentów z udarem kryptogennym. Natomiast wzrost cytokiny zapalnej IL 6 o 1 pg / ml niemal podwaja ryzyko udaru. Zarówno ADMA, jak i IL-6 oraz NT-proBNP mogą być więc zalecane do włączenia w panel badań dla spersonalizowanej diagnostyki przyczyn udaru. Podsumowując, ADMA oraz czynniki zapalne, zwłaszcza IL-6, wraz ze znanymi już czynnikami ryzyka, mogą stanowić biochemiczne predyktory udaru mózgu. ADMA, IL-6 i NT-proBNP mogą być więc zalecane do włączenia w panel badań w celu spersonalizowanej diagnostyki przyczyn udaru, łącznie z danymi z wywiadu. ADMA

oraz czynniki zapalne, zwłaszcza IL-6, wraz ze znanymi już czynnikami ryzyka, mogą stanowić biochemiczne predyktory udaru mózgu a także markery przebiegu udaru.

2. Zwiększona sztywność tętnic oraz wskaźniki dysfunkcji rozkurczowej lewej komory niezależnie związane są z wystąpieniem udaru typu ESUS. Uzyskane przez nas wyniki sugerują, że istotną rolę w zapobieganiu udarom niedokrwiennym może odgrywać długotrwałe i zintensyfikowane monitorowanie rytmu serca u pacjentów z obecnymi echokardiograficznymi wskaźnikami dysfunkcji rozkurczowej.

Summary

Introduction

A stroke is the second cause of deaths after heart attack, one of the most important causes of malfunction as far as adults are concerned and the second as for the frequency cause of dementia. In spite of a possibility of the therapy of stroke and recognized most of risk factors there is expected that incidence rate on stroke connected with ageing of the society will be growing. It will cause medical and social consequences. At about 25-30% patients with stroke, in spite of publicly available diagnostics, it's cause is still unknown. All prognostic factors are also not fully understood.

Materials and methods

The study was conducted on the group of 101 patients. The study group consisted 65 patients with cryptogenic stroke separated after analyzing the inclusion and exclusion criteria [age 54 (47-58) years, 42% male]. The control group consisted 36 patients without stroke [age 53 (47-58) years, 61% male]. During admission to the hospital, every patient had a head imaging and was assessed on the NIHSS and CHA2DS2 VASc scale. Ultrasound measurement of carotid

intima-media thickness and level of following biomarkers was performed in all patients: NT-pro BNP, ADMA, IL-6, syndecan 4, leptin, resistin, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, prothrombin time, partially activated time thromboplastin. Blood samples for testing were collected during hospitalization after a break of at least 12 hours after meals. Samples were collected with a vacuum blood collection system from the basilic vein in the first day of hospitalization and on the 7th day after the stroke. In order to quantify the level of NT-proBNP (Cloud-Clone Corp, China), interleukin 6 (IL-6) (Gen-Probe, France) and ADMA (Immunodiagnostik, Bensheim) ELISA tests were used. All patients were examined following a standardized protocol using an ALOKA Alpha 10 Premier (Tokyo, Japan) with a 3–11 MHz probe after inclusion. One year after discharge from the hospital, patients were assessed for end points in the form of deaths, appearance of subsequent strokes and / or transient ischemic events, as well as patients were evaluated at NIHSS scale (National Institutes of Health Stroke Scale).

The purpose of both original papers was to identify biochemical, echocardiographic and haemodynamic markers of ischemic stroke in patients <65 years of age.

Results

The level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol was significantly lower in the cryptogenic stroke group than in controls [1.1 mmol/L (0.95-1.46) vs 1.37 (1.19-1.6) p=0.02]. Patients in the stroke group had higher levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) [391 pg/ml (107-1249) vs 109 (46-236); p=0.003], interleukin 6 (IL 6) [2.6 pg/ml (0.8-8.1) vs 0.7 (0.4-1.2) p=0.002] and asymmetric dimethylarginine (ADMA) [0.44 μ mol/L (0.39-0.55) vs 0.36 (0.32-0.4); p=0.0002] than the control group. In the multivariate analysis IL 6 was the only biomarker significantly associated with the occurrence of cryptogenic

stroke (odds ratio [OR] 1.918, 95% confidence interval [CI] 1.029-3.575; $p=0.04$). Biomarkers reflecting endothelial dysfunction, e.g. ADMA, and inflammation, e.g. IL-6, correlate with the clinical state of CS patients assessed with the NIHSS scale. Also, ADMA level correlates positively with CHA2DS2 VASc score.

Results Compared to controls, patients with ESUS had lower mean early diastolic (E') and systolic (S') mitral annular velocity and a higher ratio of peak velocity of early diastolic transmitral flow to peak velocity of early diastolic mitral annular motion (all $p<0.01$). The peak velocity flow in late diastole (A wave) value and LV mass indexed to body surface area (LVMI) (g/m^2) were higher in the ESUS group than in the control group (both $p<0.01$). Isovolumetric relaxation time (IVRT) was longer and mean left atrial volume index (LAVI) was higher in ESUS patients compared to the control group. Parameters of arterial stiffness such as augmentation pressure, augmentation index and augmentation index adjusted to a heart rate of 75 bpm (AIx75) were higher in ESUS patients compared to controls ($p<0.05$). In multivariate analysis, the following factors were significantly associated with the presence of ESUS: AIx75 (odds ratio [OR] 1.095, 95% confidence interval [CI] 1.004-1.194; $p=0.04$), IVRT (OR 1.045, 95% CI: 1.009-1.082; $p=0.014$), LAVI (OR 1.3, 95% CI: 1.099-1.537; $p=0.002$) and NT-proBNP (OR 1.003, 95% CI: 1.001-1.005; $p=0.005$).

Conclusions

1. In our study the endothelial dysfunction assessed by increased level of ADMA affects the inflammatory state in patients with cryptogenic stroke. Increase in the inflammatory cytokine IL-6 by 1 pg/ml almost doubles the risk of stroke. ADMA, IL-6 and NT-proBNP can be recommended for inclusion in the clinical molecular panel for personalized diagnostics of causes of stroke along with clinical anamnestic data.

To sum up, ADMA and inflammatory factors, especially IL-6, might be biochemical predictors of stroke, along with already known risk factors. ADMA and IL-6 may be markers of stroke outcome.

2. Increased arterial stiffness and indices of diastolic dysfunction are significantly associated with ESUS. These parameters require further scrutiny over time to understand their impact on the development of symptomatic heart failure. Our results suggest that there may be a role for increased heart rhythm surveillance in patients with indices of diastolic heart failure to prevent stroke.