

Pipette 2-2017, Seite 8–9

Biomarker und Hirnschlag

Dr. med. Timo Kahles¹, Prof. Dr. med. Krassen Nedeltchev¹, PD Dr. med. Mira Katan²

Klinik für Neurologie & Stroke Center, Kantonsspital Aarau¹ und UniversitätsSpital Zürich²

Summary

Nach Herzerkrankungen und Malignomen ist der Hirnschlag die dritthäufigste Todesursache in den Industrieländern und die häufigste Ursache andauernder Invalidität im höheren Lebensalter. Ein Hirnschlag stellt daher sowohl medizinisch als auch sozioökonomisch eine grosse Herausforderung für unsere Gesellschaft und unser Gesundheitssystem dar. Die frühe und schnelle Diagnosestellung, die Risikostratifizierung und die ätiologische Einordnung des Ereignisses sind die ausschlaggebenden Faktoren zur Minimierung des Behinderungsgrades und der Einleitung einer optimalen Sekundärprävention. Im neurovaskulären Bereich sind nur wenige aus dem Blut gewonnene Biomarker aktuell im klinischen Gebrauch. Anatomische und pathophysiologische Gegebenheiten des Gehirns sowie hohe methodische Ansprüche an Studiendesign und an die Testsysteme stellen und stellen die Herausforderungen für den ubiquitären klinischen Einsatz von Stroke-Biomarkern dar.

Einleitung

Jährlich erleiden etwa 15 Millionen Menschen weltweit einen Hirnschlag (16000 in der Schweiz), von denen 5 Millionen versterben und ein weiteres Drittel eine andauernde Behinderung zurückbehält. Jeder sechste Überlebende ist von einem erneuten zerebrovaskulären Ereignis in den folgenden 5 Jahren betroffen (1). Ein Hirnschlag stellt daher sowohl medizinisch als auch sozioökonomisch eine grosse Herausforderung für unsere Gesellschaft und unser Gesundheitssystem dar; ferner für die Betroffenen und deren Angehörige eine hohe emotionale Belastung.

Die frühe und rasche Diagnosestellung, die Risikostratifizierung sowie die ätiologische Einordnung sind ausschlaggebende Faktoren für eine optimale Bereitstellung benötigter Ressourcen, für einen geringen Behinderungsgrad und einer wirksamen Sekundärprävention.

Biomarker sollen dabei unter anderem Entscheidungsprozesse vereinfachen, beschleunigen und verbessern. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die aktuell erforschten und klinisch hochrelevanten Einsatzgebiete von Blutbiomarkern (BM) beim Schlaganfall.

Diagnostische BM

Den Hirninfarkt unterteilen wir in den ischämischen Schlaganfall (IS), welcher Folge einer okkludierten hirnversorgenden Arterie ist und ca. 85% aller Hirninfarkte ausmacht von der selteneren intrakraniellen Hämorrhagie (z.B.: intrazerebrale oder subarachnoidale Blutung). Da die sichere Differenzierung dieser beiden Entitäten anhand klinischer Symptome alleine in der Regel nicht gelingt, ist auch heute noch eine rasche zerebrale Bildgebung mittels Computer- (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) nötig, um die jeweils entsprechenden therapeutischen Schritte einzuleiten. Bildgebende Verfahren sind dabei jedoch nicht ubiquitär und jederzeit verfügbar, sie sind Ressourcen-intensiv und mit potentiellen Risiken bei Kontrastmittel- und Strahlungsapplikation verbunden. Auch wenn sich eine intrakranielle Blutung mit hoher Sicherheit in der CT/MRT ausschliessen lässt, findet sich bei einem erheblichen Anteil an Patienten in der Frühphase der zerebralen Ischämie keine Veränderungen in der CT und andere Erkrankungen mit

Hirnschlag-ähnlichen Symptomen, sogenannte Stroke-mimics (z.B.: Migräne, epileptischer Anfall) sind darüberhinaus in Betracht zu ziehen.

BM hingegen sind prinzipiell geeignet, die Hindernisse der Bildgebung zu überwinden bzw. fehlende Information zu ergänzen. Ferner besteht ein grosses Interesse geeignete diagnostische BM bereits in der Prähospitalphase einzusetzen, da beispielsweise beim ischämischen Hirnschlag die intravenöse Thrombolyse (IVT) mit einem grossen Zeitgewinn und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit auf einen geringen Behinderungsgrad noch am Einsatzort gestartet werden könnte.

Der aktuell vielversprechendste diagnostische BM ist der astrogliale Marker "glial fibrillary acidic protein" (GFAP), welcher kürzlich in der gepoolten Analyse zweier grosser multizentrischer Studien BE FAST I+II (2, 3) eine hohe Sensitivität von 80.7% und eine hohe Spezifität von 95% bei einer diagnostischen Gesamtgenauigkeit von 92% für die Diagnose "Intrazerebrale Blutung" bei Patienten mit typischen Hirnschlagsymptomen erzielen konnte. Neben der nun noch anstehenden Entwicklung eines GFAP-PoC-Testes können trotz dieser guten Resultate, nicht alle intrakraniellen Blutungen sicher ausgeschlossen werden und eine IVT basierend auf GFAP alleine wird aktuell nicht durchgeführt.

BM zur Risikostratifizierung/ Prognose

Ausgedehnte ischämische Schlaganfälle sind eher selten, bergen aber das Risiko einer massiven Ödembildung mit Herniation und Tod. Mehrere Studien konnten die Wirksamkeit der frühen dekompressiven Kraniektomie (DC) noch vor Auftreten relevanter klinischer Herniationszeichen gegenüber einem konservativen Vorgehen belegen (4). Die Auswahl geeigneter Kandidaten für diesen lebensrettenden Eingriff gestaltet sich nicht immer einfach. Im Jahr 2004 konnte eine Beobachtungsstudie (5) eindrücklich zeigen, dass der BM S100b, welcher aus Astrozyten aber auch aus extrazerebralem Gewebe stammen kann, 24h nach Auftreten der Schlaganfallsymptome eine gute Trennung zwischen dem sogenannten malignen Verlauf, der eine operative DC erfordert, und einem konservativen Therapiekonzept ermöglicht. Bislang erfolgte hier jedoch keine externe Validation.

Sehr interessant ist auch der hypothalamisch, neuroendokrine Biomarker Copeptin, der sich sowohl in der COSMOS Studie (6), der Co-Risk Validationsstudie (7) als auch in der populationsbasierten OXVASC Studie (8) als ein guter Prädiktor für einen erneuten Hirnschlag nach transitorisch ischämischer Attacke erwies.

Insbesondere konnte er die prognostische Wertigkeit des bereits etablierten ABCD²-Risikoscores weiter verbessern.

Darüberhinaus war Copeptin in allen 3 Studien ein guter Prädiktor für Mortalität. Dies wurde kürzlich in einer Metaanalyse nochmals bestätigt (9).

BM zur ätiologischen Einordnung des Hirninfarktes

Für die kleine Gruppe von Vaskulitis- und Thrombophilie-assoziierten IS sind bereits seit Jahren Laborparameter wie BSG, ANA, ANCA oder Phospholipidantikörper fest etabliert.

Natriuretische Peptide wie MRproANP, BNP, NTproBNP zeigten in mehreren rezenten Studien eine hohe Assoziation mit einer kardioembolischen Ätiologie (10).

Die vom SNF-geförderte BIOSIGNAL Studie untersucht derzeit multizentrisch europaweit ätiologische Biomarker beim Hirnschlag (NCT02274727).

Zusammenfassung und Ausblick

Der Bedarf an geeigneten BM für obengenannte Fragestellungen beim IS ist ungebrochen gross. Die meisten BM hielten jedoch neben den bereits seit Jahren etablierten bildgebenden Verfahren und klinischen Scores keinen Einzug in die klinische Anwendung. Dies ist zum Einen der hohen Komplexität des Gehirns mit seinen verschiedenen Zell- und Gewebetypen im Vergleich zu anderen Organen geschuldet. Zum Anderen führt die sehr unterschiedliche Infarktausdehnung, zu einer hohen Variabilität an messbarem Gewebeschaden und auch geringer interindividueller Übereinstimmung. Insbesondere bei den diagnostischen BM wurden Hirnstrukturproteine untersucht, welche zunächst die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren müssen. Das räumliche und zeitliche Ausmass der BHS-Schädigungen ist jedoch ebenso sehr variabel. Zudem sollten die jeweiligen Marker auch stabil in der Präanalytik sein.

Zu diesen anatomischen und pathophysiologischen Herausforderungen kommen häufig noch methodische Schwächen im Studiendesign mit insbesondere kleiner Fallzahl, fehlenden Validations- und fehlende auf BM-basierende Interventionsstudien. Für den klinischen Einsatz werden dann stabile Testsysteme benötigt, welche rasch reliable und valide Resultate liefern.

Künftige Biomarker-Kandidaten sollten anhand strenger methodischer Kriterien evaluiert werden (11). Die Kombination verschiedener Biomarker in einem Panel zur Verbesserung der Aussagekraft sollte jeweils geprüft werden. Neben den hier beschriebenen Biomarkern auf Proteinebene bietet die Erweiterung des Markerspektrums mit Genomics und Metabolomics neue Perspektiven.

Literatur

1. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354(9188):1457-63.
2. Foerch C, Niessner M, Back T, Bauerle M, De Marchis GM, Ferbert A, et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clinical chemistry*. 2012;58(1):237-45.
3. Luger S, Witsch J, Dietz A, Hamann GF, Minnerup J, Schneider H, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Serum Levels Distinguish between Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Ischemia in the Early Phase of Stroke. *Clinical chemistry*. 2017;63(1):377-85.
4. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):215-22.
5. Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004;35(9):2160-4.
6. Katan M, Nigro N, Fluri F, Schuetz P, Morgenthaler NG, Jax F, et al. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks. *Neurology*. 2011;76(6):563-6.
7. De Marchis GM, Weck A, Audebert H, Benik S, Foerch C, Buhl D, et al. Copeptin for the prediction of recurrent cerebrovascular events after transient ischemic attack: results from the CoRisk study. *Stroke*. 2014;45(10):2918-23.
8. Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, Poole DL, Mehta Z, Rothwell PM. Copeptin and Long-Term Risk of Recurrent Vascular Events After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Population-Based Study. *Stroke*. 2015;46(11):3117-23.

9. Choi KS, Kim HJ, Chun HJ, Kim JM, Yi HJ, Cheong JH, et al. Prognostic role of copeptin after stroke: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2015;5:11665.
10. Sonderer J, Katan Kahles M. Aetiological blood biomarkers of ischaemic stroke. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14138.
11. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(17):2408-16.