

Alicja Sierakowska^{1,2}, Ewa Niewiadomska³, Sebastian Łabuda², Anna Bieniasiewicz^{4,5},
Mateusz Roszak⁶, Beata Łabuz-Roszak^{4,5}

Otrzymano: 10.07.2025
Zaakceptowano: 17.07.2025
Opublikowano: 29.08.2025

Neuroswoista enolaza jako biomarker w ostrym udarze mózgu – jednośrodkowe badanie kliniczno-kontrolne

Neuron-specific enolase as a biomarker in acute ischaemic stroke – a single-centre case-control study

¹ Zakład Medycyny Rodzinnej i Zdrowia Publicznego, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole, Polska

² Oddział Psychiatrii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. św. Jadwigi, Opole, Polska

³ Katedra Epidemiologii i Biostatystyki, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

⁴ Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole, Polska

⁵ Oddział Neurologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. św. Jadwigi, Opole, Polska

⁶ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole, Polska

Adres do korespondencji: Beata Łabuz-Roszak, Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, ul. Wodociągowa 4, 45-221 Opole, e-mail: beatamaria.pl@hoga.pl

¹ Department of Family Medicine and Public Health, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Opole, Poland

² Department of Psychiatry, St. Jadwiga Regional Specialised Hospital, Opole, Poland

³ Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health in Bytom, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

⁴ Department of Neurology, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Opole, Poland

⁵ Department of Neurology, St. Jadwiga Regional Specialised Hospital, Opole, Poland

⁶ Student Scientific Association at the Department of Neurology, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Opole, Poland

Correspondence: Beata Łabuz-Roszak, Department of Neurology, Institute of Medical Sciences, University of Opole, Wodociągowa 4, 45-221 Opole, Poland, e-mail: beatamaria.pl@hoga.pl

doi <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0001>

ORCID iDs

1. Alicja Sierakowska  <https://orcid.org/0000-0003-2057-8734>

2. Ewa Niewiadomska  <https://orcid.org/0000-0003-0612-1949>

3. Sebastian Łabuda  <https://orcid.org/0009-0007-9433-9935>

4. Anna Bieniasiewicz  <https://orcid.org/0000-0002-6113-8092>

5. Mateusz Roszak  <https://orcid.org/0000-0001-5550-6568>

6. Beata Łabuz-Roszak  <https://orcid.org/0000-0002-9835-8240>

Streszczenie

Wprowadzenie: Wczesna diagnostyka udaru niedokrwiennego mózgu oraz szybko wdrożone leczenie przyczynowe mogą poprawić rokowanie u chorych. W ostatnim czasie szczególną uwagę zwraca się na biomarkery związane z uszkodzeniem neuronów. Jednym z nich jest neuroswoista enolaza (*neuron-specific enolase*, NSE). Dotychczas prowadzone badania wskazują na wzrost stężenia NSE u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym. Celem badania była ocena wartości stężeń NSE w surowicy krwi osób z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu, a także określenie możliwej zależności pomiędzy stężeniem NSE a cechami klinicznymi choroby. **Materiał i metody:** Do badania kliniczno-kontrolnego włączono 60 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym oraz 60 osób zdrowych (Opole, Polska, 2023). W grupie badanej zebrano dane demograficzne, kliniczne oraz przeprowadzono badania laboratoryjne. W obu grupach oznaczono stężenia NSE w surowicy krwi. **Wyniki:** Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w średnich stężeniach NSE pomiędzy grupą badaną a kontrolną, jednak istotnie częściej ponadnormatywne wartości NSE dotyczyły pacjentów po udarze niedokrwiennym. Istotne różnice wartości stężeń NSE odnotowano dla rodzaju udaru (najwyższe w przypadku PACI – *partial anterior circulation infarct*), jego etiologii (najwyższe dla udaru aterosennego) oraz poziomu zależności (najwyższe dla pacjentów całkowicie zależnych). Ponadnormatywne wartości NSE były istotnie powiązane z dłuższym czasem od wystąpienia pierwszych objawów udaru. **Wnioski:** Rodzaj i etiologia udaru mózgu, czas od wystąpienia pierwszych objawów oraz poziom zależności wpływały na stężenie NSE w surowicy krwi chorych po udarze. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym zakresie na większej grupie badanych.

Słowa kluczowe: neuroswoista enolaza, udar niedokrwienny, biomarkery

Abstract

Introduction: Early diagnosis of ischaemic stroke and prompt implementation of causal treatment can improve patient outcomes. Recently, special attention has been paid to biomarkers associated with neuronal damage. One of them is neuron-specific enolase (NSE). Studies conducted to date indicate an increase in NSE concentration in patients with acute ischaemic stroke. The aim of this study was to assess serum NSE concentrations in patients with acute ischaemic stroke, and to determine the possible relationship between NSE levels and clinical features of the disease. **Materials and methods:** This case-control study included 60 patients with acute ischaemic stroke and 60 healthy controls (Opole, Poland, 2023). Demographic and clinical data were collected in the study group, and laboratory tests were performed. NSE concentrations in blood serum were determined in both groups. **Results:** No statistically significant differences were observed in the mean NSE concentrations between the study and control groups. However, above-normal NSE values were observed significantly more frequently in patients with ischaemic stroke. Significant differences in NSE levels were noted depending on the type of stroke (highest for partial anterior circulation infarct, PACI), stroke aetiology (highest for atherogenic stroke), and the level of disability (highest in completely dependent patients). Above-normal NSE values were also significantly associated with a longer time since the occurrence of ischaemic stroke. **Conclusions:** The type and aetiology of stroke, time from the first symptoms and degree of dependence influenced the serum concentration of NSE in stroke patients. Further research in this area is warranted.

Keywords: neuron-specific enolase, ischaemic stroke, biomarkers

WPROWADZENIE

Udar niedokrwienny mózgu (*ischaemic stroke*, IS) należy do najczęstszych – obok nowotworów oraz zawału mięśnia sercowego – przyczyn zgonów w krajach rozwiniętych oraz uprzemysłowionych (Kim *et al.*, 2011). Dzięki powstaniu oddziałów udarowych, holistycznemu podejściu do pacjenta oraz wprowadzeniu leczenia przyczynowego (trombolizy dożylniej i/lub trombektomii mechanicznej) możliwa stała się redukcja liczby zgonów, istotnej niepełnosprawności, a także kosztów ponoszonych w związku z długotrwałą hospitalizacją (Heran *et al.*, 2024; Shimizu *et al.*, 2013). Diagnostyka IS opiera się głównie na klinicznym badaniu neurologicznym, wspomagany coraz bardziej zaawansowanymi badaniami neuroobrazowymi (Mendelson i Prabhakaran, 2021). Nowym, jednak szybko postępującym podejściem w diagnostyce IS są próby oznaczania biomarkerów, będących wykładnikami uszkodzenia tkanki nerwowej (O’Connell *et al.*, 2020). Wśród nich można wyróżnić: neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), rzęskowy czynnik neurotroficzny (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF), białko S100B (*S100 calcium-binding protein B*), kwaśne białko włóknkowe (*glial fibrillary acidic protein*, GFAP), hydrolazę na końcu karboksylowym ubiquityny L1 (*ubiquitin C-terminal hydrolase L1*, UCH-L1), produkt rozpadu spektryny (*spectrin breakdown products*, SBDP), białko zasadowe mieliny (*myelin basic protein*, MBP), neurofilamenty łańcuchów lekkich (*neurofilament light chain*, Nf-L), białko tau (*tau protein*), białko podobne do wizyniny (*visinin-like protein-1*, VILIP-1), naturalne białko typu 2 (*NR2 peptide*) oraz neuroswoistą enolazę (*neuron-specific enolase*, NSE) (Glushakova *et al.*, 2016; Khandare *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2024). Ostatni z wymienionych – NSE – jest jednym z szerzej opisywanych w ostatnim czasie. Należy do dimerycznych izoform glikolitycznego enzymu z grupy enolaz, występujących przede wszystkim w komórkach nerwowych (Cunningham *et al.*,

1991). Wiadomo też, że NSE pełni istotną funkcję w procesach neurodegeneracyjnych, a także w niektórych chorobach neurologicznych (Horvat *et al.*, 2024). Pomiar stężenia NSE może być wykorzystany przy ocenie stopnia uszkodzenia mózgu, będącego wynikiem urazu, a także następstw hipoksji, na przykład wynikającej z nagłego zatrzymania krążenia (Isgro *et al.*, 2015). Istnieją doniesienia wskazujące na odmienne wartości stężeń tego enzymu u pacjentów po IS. Dotychczas prowadzone nieliczne badania wskazują na wzrost stężenia NSE u pacjentów z ostrym IS (Shash *et al.*, 2021). Ponadto dostępne analizy przedstawiają zależność pomiędzy stężeniem opisywanego biomarkera a ciężkością udaru, czasem upływającym od jego wystąpienia, obecnością miażdżycy, stężeniem glukozy, markerów zapalnych oraz liczbą leukocytów w surowicy krwi (Mochetti *et al.*, 2024). Natomiast jak do tej pory nie oceniano zależności pomiędzy poziomem NSE a stopniem niepełnosprawności, rodzajem i etiologią udaru, chorobami współtowarzyszącymi i stosowaną terapią.

W związku z powyższym celem niniejszego badania była ocena stężenia NSE w surowicy krwi chorych z ostrym IS w odniesieniu do osób zdrowych, a także określenie możliwej zależności pomiędzy NSE a cechami klinicznymi choroby.

MATERIAŁ I METODY

Do badania kwalifikowano chorych hospitalizowanych w Klinice Neurologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. św. Jadwigi w Opolu w okresie od 1 sierpnia do 30 grudnia 2023 roku. Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania: przebyty IS (I63 wg ICD-10) w ostatnich 14 dniach, wiek >18 lat, świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniu. Natomiast kryteria wyłączenia obejmowały: przebyty uraz głowy, przebyte zatrzymanie krążenia, przebyty zawał serca, rozpoznaną chorobę neurodegeneracyjną, padaczkę, obecne zaburzenia funkcji poznawczych uniemożliwiające wyrażenie świadomej zgody,

rozpoznany nowotwór neuroendokryny lub nowotwór płuc. Udział w badaniu zaproponowano 65 pacjentom spełniającym wszystkie kryteria włączenia i wyłączenia, natomiast zgodę wyraziło 60 chorych, których ostatecznie zakwalifikowano do badania. Grupę kontrolną stanowiło 60 zdrowych ochotników, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu. Na podstawie wywiadu i analizy dokumentacji medycznej określono dane demograficzne (płeć, wiek) pacjentów oraz dane kliniczne: czas od wystąpienia udaru, liczbę przebytych w przeszłości udarów, rodzaj udaru wg skali Oxfordshire (Bamford *et al.*, 1991) oraz jego etiologię wg skali TOAST (Adams *et al.*, 1993), stan neurologiczny na podstawie National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Lyden, 2017), stopień niepełnosprawności na podstawie skali Rankina (Wilson *et al.*, 2002) i skali Barthel (Mahoney i Barthel, 1965), jak również wystąpienie ewentualnych zaburzeń świadomości (wynikających bezpośrednio z udaru). Na potrzeby niniejszego badania oceniono także stopień niepełnosprawności zależny od przebytego udaru – na podstawie zdolności do codziennego, samodzielnego funkcjonowania pacjenta, pracy zawodowej oraz decydowania o sobie i sprawach własnych. Wyróżniono trzy kategorie: całkowicie niezależny, częściowo zależny, całkowicie zależny. Uwzględniono ponadto choroby towarzyszące (nadciśnienie tętnicze – *hypertension*, HT; cukrzyca; nieprawidłowa tolerancja glukozy; miażdżycę; dyslipidemia; migotanie przedsionków; przebyty objawowy COVID-19), a także zazywane leki (beta-blokery, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny/sartany, statyny, leki diuretyczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwcukrzycowe, leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne, leki wpływające na gospodarkę hormonów tarczycy). Następnie u wszystkich uczestników badania pobrano krew żylną w ilości 10 ml do probówki zawierającej aktywator krzepnięcia. Materiał odwirowano i uzyskano surowicę krwi. Oznaczenie stężenia NSE dokonano metodą chemiluminescencji CLIA SNIBE, przy zastosowaniu aparatu Maglumi 2000Plus. Wyniki odniesiono do normy laboratoryjnej (0–15,7 ng/ml). Dodatkowo w grupie badanej oznaczono podstawowe parametry laboratoryjne: morfologię krwi, stężenie glukozy, kreatyniny, sodu, potasu, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej oraz hormonu tyreotropowego tarczycy. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Instytucie Nauk Medycznych Uniwersytetu Opolskiego na przeprowadzenie badania.

Analiza statystyczna

Do zbierania danych wykorzystano program MS Excel 2019 (Microsoft Office), a do obliczeń – program Statistica 13.3 (StatSoft Polska). Dane jakościowe przedstawiono jako liczby i procenty [n (%)], a dane ilościowe – jako średnią i odchylenie standardowe ($\bar{x} \pm SD$) oraz medianę i kwartyle [M (Q1–Q3)]. Do oceny zgodności danych z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro–Wilka. W przypadku

rozkładów asymetrycznych do oceny istotności różnic w dwóch grupach wykorzystano test *U* Manna–Whitneya, a do oceny istotności różnic w trzech lub więcej grupach – test Kruskala–Wallisa. Do oceny siły związku cech odbiegających od rozkładu normalnego zastosowano współczynnik korelacji Spearmana z testem istotności współczynnika korelacji. Istotność statystyczną przyjęto na poziomie $p < 0,05$.

WYNIKI

Grupę badaną stanowiło 60 pacjentów z ostrym IS (I63 według klasyfikacji ICD-10), w tym 30 kobiet (50%) i 30 mężczyzn (50%). Średni wiek pacjentów wynosił $71,7 \pm 9,4$ roku (zakres 21–92 lata). Grupę kontrolną stanowiło 60 zdrowych osób, tj. 43 kobiety (71,7%) i 17 mężczyzn (28,3%), ze średnią wieku $38,0 \pm 15,8$ roku.

Najczęściej zdiagnozowanym typem udaru wg skali Oxfordshire był PACI (*partial anterior circulation infarct*) ($n = 29$, 48,3%). U większości badanych stwierdzono IS o etiologii miażdżycowej ($n = 34$, 56,7%), u 16 (26,7%) osób udar miał podłoże kardiogenne, u 6 chorych (10%) rozpoznano udar lakunarny, natomiast u 4 (6,6%) – udar o etiologii nieokreślonej. Dla 47 pacjentów (78,3%) był to pierwszy w życiu udar mózgu, dla 13 osób – kolejny (21,7%), w tym dla 10 osób (16,7%) – powtórny udar, dla 2 osób (3,3%) – trzeci udar, natomiast dla jednego pacjenta – dziewiąty udar. Średni czas, jaki upłynął od chwili wystąpienia objawów udaru mózgu do dnia przeprowadzenia badania, wynosił $6,2 \pm 3,2$ dnia (min.–maks.: 1–14 dób).

Ponadto 9 pacjentów (15%) zostało poddanych leczeniu reperfuzyjnemu udaru mózgu, w tym 2 chorych otrzymało dożylnie leczenie trombolityczne, u 3 osób przeprowadzono trombektomię mechaniczną, zaś u 4 – trombektomię mechaniczną poprzedzoną trombolizą dożylną.

U 5 pacjentów (8,3%) wystąpiły zaburzenia świadomości wynikające bezpośrednio z incydentu niedokrwiennego, w tym u 3 uczestników badania (5%) zaburzenia świadomości ilościowe: zespół zamroczeniowy ($n = 2$; 3,33%), somnolencja ($n = 1$; 1,67%), a u 2 uczestników jakościowe: majaczenie ($n = 1$; 1,67%) i splątanie ($n = 1$; 1,67%).

Przeciętna liczba punktów w skali NIHSS w chwili przyjęcia do szpitala była istotnie wyższa niż w chwili wypisu [M 4 (1–8) vs 2 (0–4), $p < 0,0001$]. Podobnie w przypadku skali Rankina [M 3 (24,5) vs 1 (0–3,5), $p < 0,0001$]. Z kolei w przypadku skali Barthel istotnie wyższą przeciętną liczbę punktów odnotowano w chwili wypisu [M 60 (30–86,5) vs 90 (57,5–100), $p < 0,0001$].

W badanej grupie 34 pacjentów (56,7%) wykazywało całkowitą niezależność fizyczną, 15 pacjentów (25,0%) – częściową zależność, natomiast 11 pacjentów (18,3%) – całkowitą zależność. W grupie kontrolnej wszystkie osoby ($n = 60$; 100%) były całkowicie niezależne fizycznie.

U wszystkich badanych z IS występowała co najmniej jedna choroba współistniejąca. U większości pacjentów stwierdzono HT ($n = 52$; 86,7%) oraz miażdżycę ($n = 52$; 86,7%). Pozostałe choroby współistniejące to: nieprawidłowa

Parametr	$\bar{x} \pm SD$	$M (Q1-Q3)$	Parametr	$\bar{x} \pm SD$	$M (Q1-Q3)$
Leukocyty [tys./ μ l]	8,1 $\pm$ 2,8	8,2 (6,3–9,3)	Glukoza [mg/dl]	122 $\pm$ 20,3	119,6 (105,2–141,3)
Erytrocyty [mln/ μ l]	4,4 $\pm$ 0,7	4,4 (3,9–5)	Kreatynina [mg/dl]	1 $\pm$ 0,7	0,8 (0,7–0,9)
Hemoglobina [g/dl]	13,8 $\pm$ 2	13,6 (12,2–15,5)	Na [mmol/l]	138,8 $\pm$ 2,8	138,5 (137–140,5)
MCV [fl]	92,4 $\pm$ 4,6	92,7 (89,8–94,9)	K [mmol/l]	4 $\pm$ 0,4	4,1 (3,9–4,3)
MCH [pg]	31,6 $\pm$ 2	31,8 (30,7–32,7)	AST [U/l]	20,5 $\pm$ 7,2	19 (15,5–22)
Płytki krwi [G/l]	239,3 $\pm$ 77,4	233 (194–261)	ALT [U/l]	21,3 $\pm$ 12,5	20,5 (15–23)
PCT [ng/ml]	0,6 $\pm$ 2,6	0,2 (0,2–0,3)	TSH [uIU/ml]	2,4 $\pm$ 2,7	1,9 (1,3–2,4)

Dane zaprezentowano jako średnią i odchylenie standardowe – $\bar{x} \pm SD$, a także medianę i kwartyle – $M (Q1-Q3)$.
ALT – alanine aminotransferase, aminotransferaza alaninowa; **AST** – aspartate transaminase, aminotransferaza asparaginianowa; **K** – potas; **MCH** – mean corpuscular haemoglobin, średnia waga hemoglobiny w krwince; **MCV** – mean corpuscular volume, średnia objętość krwinki czerwonej; **Na** – sód; **PCT** – procalcitonin, hematokryt płytkowy; **TSH** – thyroid stimulating hormone, hormon tyreotropowy tarczycy.

Tab. 1. Wyniki badań laboratoryjnych w badanej grupie

Choroba współistniejąca	Nie		Tak		<i>p</i>
	$\bar{x} \pm SD$	$M (Q1-Q3)$	$\bar{x} \pm SD$	$M (Q1-Q3)$	
Nadciśnienie tętnicze	11 $\pm$ 4,4	10,2 (7,3–14,2)	13,2 $\pm$ 9	10,6 (8,7–15,9)	0,42
Cukrzyca	12,6 $\pm$ 5,4	11,4 (8,6–15,8)	13,6 $\pm$ 13,1	9,4 (8,7–16,1)	0,46
Nieprawidłowa tolerancja glukozy	11,4 $\pm$ 5,6	9,8 (7,7–12,9)	11,4 $\pm$ 5,6	9,8 (7,7–12,9)	0,07
Dyslipidemia	12,9 $\pm$ 9,9	10 (8,6–15,8)	13 $\pm$ 6,1	11,6 (8,6–15,8)	0,51
Miażdżycy	12,4 $\pm$ 5,3	11,9 (6,8–18,5)	12,8 $\pm$ 8,8	10,2 (8,6–15,4)	0,82
Migotanie przedsionków	13,4 $\pm$ 9,7	11 (8,5–15,8)	11,7 $\pm$ 3,6	10,1 (8,8–15,5)	0,99
Choroby tarczycy	13,1 $\pm$ 9,2	10,1 (8,5–15,9)	12,1 $\pm$ 3,3	11,4 (10–15,6)	0,59
COVID-19	13,2 $\pm$ 9,7	10 (8,4–15,8)	12,1 $\pm$ 3,7	11,4 (9,1–15,9)	0,54

Dane zaprezentowano jako średnią i odchylenie standardowe – $\bar{x} \pm SD$, a także medianę i kwartyle – $M (Q1-Q3)$.
p – wynik testu *U* Manna–Whitneya.

Tab. 2. Stężenie NSE a choroby współistniejące

tolerancja glukozy ($n = 30$; 50%), dyslipidemia ($n = 24$; 40%), cukrzyca ($n = 19$; 31,7%), migotanie przedsionków ($n = 16$; 26,7%), COVID-19 w wywiadzie ($n = 16$; 26,7%), choroba tarczycy ($n = 10$; 16,7%).

Wśród leków przewlekłe przyjmowanych przez 56 pacjentów (93,3%) były: beta-blokery ($n = 31$; 51,7%), antagoniści kanału wapniowego ($n = 23$; 38,3%), inhibitory konwertazy angiotensyny/sartany ($n = 35$; 58,3%), statyny ($n = 23$; 38,3%), diuretyki ($n = 20$; 33,3%), leki przeciwcukrzycowe ($n = 17$; 28,3%), antagoniści witaminy K ($n = 4$; 6,7%), doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K ($n = 8$; 13,3%), kwas acetylosalicylowy i/lub kłopidogrel ($n = 19$; 31,7%). Czterech pacjentów z grupy badanej oraz wszystkie osoby z grupy kontrolnej nie zażywały przewlekłe leków.

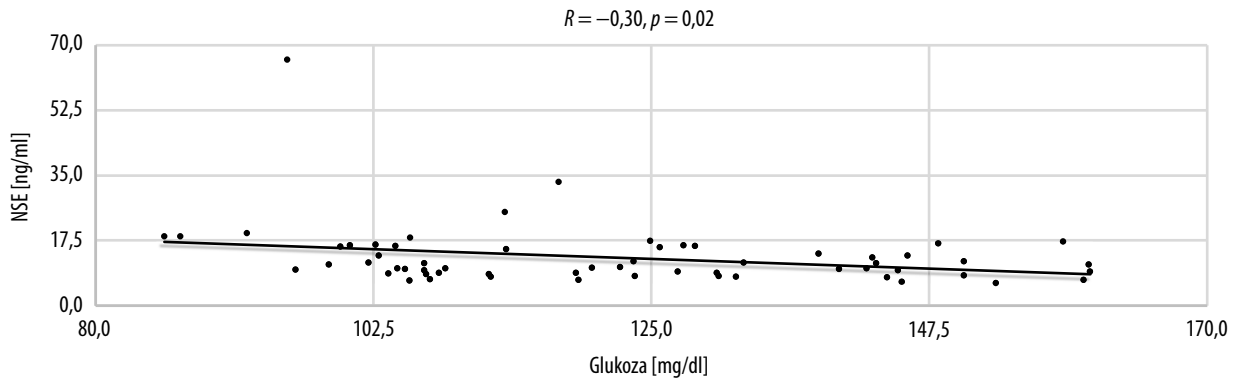
Średnie stężenia parametrów laboratoryjnych u pacjentów po udarze mózgu podano w tab. 1.

Mediana stężenia NSE u pacjentów z udarem wynosiła 10,6 ng/ml (zakres kwartyłowy 8,6–15,8 ng/ml) i nie różniła się statystycznie od mediany stężenia NSE w grupie kontrolnej (11,7 ng/ml; zakres kwartyłowy 10,2–13,0 ng/ml) ($p = 0,240$). Nie stwierdzono również statystycznie istotnych różnic w medianie poziomów NSE w obu grupach w zależności od płci ($p = 0,545$) i 10-letnich grup wiekowych ($p = 0,521$).

W grupie badanej 16 pacjentów (26,7%) miało nieprawidłowe poziomy NSE ($>15,7$ ng/ml), w porównaniu z jednym

pacjentem w grupie kontrolnej (1,7%) ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy ponadnormatywnymi stężeniami NSE a wiekiem ($p = 0,14$), płcią ($p = 0,46$), HT ($p = 0,586$), miażdżycą ($p = 0,795$), nieprawidłową tolerancją glukozy ($p = 0,381$), dyslipidemią ($p = 0,952$), migotaniem przedsionków ($p = 0,877$), cukrzycą ($p = 0,785$), chorobami tarczycy ($p = 0,896$), przebytym COVID-19 ($p = 0,878$) oraz zażywaniem lekami ($p = 0,507$). Zwrócono jednak uwagę, iż wyższe wartości stężenia NSE dotyczyły pacjentów ze współistnieniem HT, w porównaniu z tymi z normatywnym ciśnieniem tętniczym [M 10,6 (8,7–15,9) vs 10,2 (7,3–14,2), $p = 0,42$], nie potwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy (tab. 2).

Przeprowadzona analiza współzależności pomiędzy stężeniem NSE a stężeniem parametrów laboratoryjnych w badanej grupie wykazała istotną statystycznie zależność tylko względem stężenia glukozy ($R = -0,3$; $p = 0,02$) (ryc. 1). Kolejno dokonano oceny zależności pomiędzy średnimi stężeniami NSE a rodzajem udaru wg klasyfikacji Oxfordshire i jego etiologią wg klasyfikacji TOAST (tab. 3). Ze względu na małą liczebność nie uwzględniono grup pacjentów, u których zdiagnozowano udar całego przedniego unaczynienia (TACI) ($n = 2$; 3,3%) oraz udar o etiologii nieokreślonej ($n = 4$; 6,7%). Istotne statystycznie różnice wartości stężeń NSE odnotowano dla rodzaju udaru [LACI: 8 (7–8,6) vs PACI 11,4 (9,6–15,8), $p = 0,01$] oraz jego etiologii [aterogeny: 11,4 (9,3–15,9) vs lakunarny: 8,2 (7,0–8,6), $p = 0,01$].



Ryc. 1. Zależność pomiędzy stężeniem NSE a stężeniem glukozy w badanej grupie

Nie potwierdzono jednak istotnego zróżnicowania odsetka pacjentów z ponadnormatywnym poziomem NSE (tab. 3). Wykazano dodatnią korelację pomiędzy czasem od wystąpienia udaru mózgu a stężeniem NSE ($R = 0,25$; $p = 0,052$). Zaobserwowano ponadto, że czas od wystąpienia udaru (liczony w dniach) był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów z ponadnormatywnym stężeniem NSE w odniesieniu do osób ze stężeniem NSE w granicach normy laboratoryjnej [M 7 dni (5,5–9,5) vs 5 dni (3–7,5), $p = 0,02$].

Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem NSE a stanem klinicznym i stopniem niepełnosprawności chorych określonym na podstawie skali Barthel i Rankina (tab. 4). Natomiast odnotowano istotnie wyższe wartości stężeń

NSE w grupie osób całkowicie zależnych w odniesieniu do osób niezależnych [M 15,8 ng/ml (11,3–25,1) vs 10 ng/ml (8,5–13,9), $p = 0,04$] oraz częściowo zależnych [M 15,8 ng/ml (11,3–25,1) vs 9,8 ng/ml (7,5–11,4), $p = 0,03$].

Nie wykazano związku pomiędzy liczbą przebytych udarów a stężeniem NSE ($R = 0,08$; $p = 0,55$). Poziom NSE w przypadku ponownego udaru był wyższy niż w przypadku pierwszego, jednak nie wykazano istotnych różnic [M 13,9 (9,0–15,9) vs 10,2 (5,9–33,2), $p = 0,58$]. Nie potwierdzono także istotnego zróżnicowania stężenia NSE w związku z występowaniem lub nie zaburzeń świadomości [M 10,9 (10,0–16,1) vs 10,2 (8,6–15,8), $p = 0,71$] oraz przeprowadzenia lub nie leczenia reperfuzyjnego [M 11,4 (8,8–16,3) vs 10,1 (8,6–15,8), $p = 0,45$].

Skala		$\bar{x} \pm SD$	$M (Q1-Q3)$	p^A 1 vs 2 vs 3	Norma	Powyżej normy	p^B
Oxfordshire	LACI (1) $n = 9$ (15%)	$8,8 \pm 3,3$	8 (7–8,6)	0,02 1 vs 2 $p = 0,01$ 1 vs 3 $p = 0,1$ 2 vs 3 $p = 0,99$	8 (88,9)	1 (11,1)	0,61
	PACI (2) $n = 29$ (48,3%)	$13,1 \pm 5,1$	11,4 (9,6–15,8)		21 (72,4)	8 (27,6)	
	POCI (3) $n = 20$ (33,3%)	$14,5 \pm 13,1$	10,1 (8,2–16,4)		14 (70)	6 (30)	
TOAST	Aterogeny (1) $n = 34$ (56,7%)	$14,3 \pm 10,6$	11,4 (9,3–15,9)	0,02 1 vs 2 $p = 0,99$ 1 vs 3 $p = 0,01$ 2 vs 3 $p = 0,07$	24 (70,6)	10 (29,4)	0,48
	Kardiogeny (4) $n = 16$ (26,7%)	$11,7 \pm 3,60$	10,1 (8,8–15,5)		12 (75,0)	4 (25,0)	
	Lakunarny (3) $n = 6$ (10,0%)	$8,0 \pm 1,0$	8,2 (7,0–8,6)		6 (100)	0 (0)	

Dane zaprezentowano jako średnią i odchylenie standardowe – $\bar{x} \pm SD$, a także medianę i kwartyle – $M (Q1-Q3)$.
LACI – lacunar infarct; p^A – wynik testu Kruskala-Wallis; p^B – wynik testu Chi²; **PACI** – partial anterior circulation infarct; **POCI** – posterior circulation infarct; **TACI** – total anterior circulation infarct.

Tab. 3. Stężenie NSE w zależności od rodzaju i etiologii IS

NSE vs	W chwili przyjęcia do szpitala		W chwili wypisu ze szpitala	
	R	p	R	p
Liczba punktów w skali NIHSS	0,11	0,42	0,22	0,09
Liczba punktów w skali Rankina	0,12	0,36	0,23	0,07
Liczba punktów w skali Barthel	–0,20	0,13	–0,22	0,09

Dane zaprezentowano jako R – wartość współczynnika korelacji R Spearmana i p – wynik testu istotności współczynnika korelacji R Spearmana.

Tab. 4. Zależność pomiędzy stężeniem NSE a stanem klinicznym (NIHSS) i stopniem niesprawności chorych (skale Barthel, Rankina)

OMÓWIENIE

Przeprowadzone badanie wskazuje na brak istotnych różnic w średnim stężeniu NSE pomiędzy badanymi chorymi z IS a osobami zdrowymi. Niemniej jednak u badanych pacjentów istotnie częściej poziom NSE przekraczał wartości normatywne w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej, co znajduje potwierdzenie w dostępnym piśmiennictwie. Badanie pochodzące z 2012 roku przeprowadzone zostało na podobnej grupie badanej (61 osób ze świeżym udarem mózgu). Ocenione wówczas stężenie NSE w czasie 12–48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów choroby było wyższe u chorych niż w grupie kontrolnej (González-García *et al.*, 2012). W badaniu własnym czas wykonywania oznaczenia stężenia NSE był dłuższy (do 14. dnia hospitalizacji), stąd prawdopodobnie brak różnicy w średnich stężeniach NSE pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

W badaniu własnym odnotowano wyższe wartości stężenia NSE u pacjentów ze współistniejącym HT, natomiast nie odnotowano istotności statystycznej. Obserwacja ta nie zawsze pozostaje zgodna z doniesieniami literaturowymi (Bharosay *et al.*, 2018; Gao *et al.*, 2023; González-Quevedo *et al.*, 2016; Nayak *et al.*, 2016). Spośród przytoczonych badań na ten temat pierwsze pochodzi z 2016 roku (Nayak *et al.*, 2016). Jego celem było poszukiwanie zależności pomiędzy możliwą wartością predykcyjną NSE u pacjentów z HT w aspekcie przewidywań klinicznych oraz subklinicznych zmian w mózgu. W eksperymencie wzięło udział 104 pacjentów z ostrym IS – u 70 zdiagnozowano HT, natomiast 34 osoby nie spełniały kryteriów rozpoznania. Wartości stężeń NSE u uczestników z rozpoznaniem HT były istotnie wyższe niż u pozostałych osób. Podobne zależności przedstawili autorzy w innej pracy opublikowanej w tym samym roku (González-Quevedo *et al.*, 2016). W badaniu tym wzięło udział 101 pacjentów z towarzyszącym HT oraz 53 osoby zaliczane do grupy kontrolnej. Wśród uczestników grupy badanej obserwowano wyższe stężenia NSE, co więcej, wzrost stężenia biomarkera był związany z występowaniem zdarzeń naczyniowych, takich jak IS, przemijające niedokrwienie mózgu (*transient ischaemic attack*, TIA) oraz ból głowy o etiologii naczyniowej. Spójne wyniki zaprezentowali również Bharosay i wsp. (2018). Celem ich badania była ocena roli NSE w predykcji niepełnosprawności oraz pogorszenia stanu neurologicznego w IS ze współistniejącym HT. Zakwalifikowano 80 pacjentów z IS i HT oraz 60 osób z HT, ale bez przebytego udaru. Zaobserwowano wyższe wartości stężenia NSE u pacjentów z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Ostatnie opublikowane badanie dotyczące przedstawionej tematyki pochodzi z 2023 roku (Gao *et al.*, 2023). W badaniu wzięło udział 1086 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu ostrego IS; uwzględniono obecność lub brak współwystępującego HT. Analiza wyników NSE uczestników wskazywała na wzrost wartości NSE u osób z diagnozą HT.

W badaniu własnym zwrócono uwagę na zależność pomiędzy wartościami stężeń NSE oraz glukozy. Na podstawie

uzyskanych danych stwierdzono, że wraz ze wzrostem stężenia glukozy spada wartość NSE. Należy zwrócić uwagę, że przedział prezentowanych wyników dla glukozy wynosił 80–170 mg/dl, a dla NSE – 8,8–17,7 ng/ml. Z kolei w przypadku ponadnormatywnych stężeń biomarkera u pacjentów istotnie częściej występowała nieprawidłowa tolerancja glukozy, a zarazem wynikająca z niej hiperglikemia. Należy również podkreślić, że stężenie NSE oznaczano między 1. a 14. dobą, ze średnią $6,2 \pm 3,2$ doby hospitalizacji pacjenta na oddziale, co utrudnia porównanie z wynikami innych autorów, którzy zachowali większy reżim czasowy. Autorzy postanowili odnieść się jedynie do częstszego występowania nieprawidłowej tolerancji glukozy, a zarazem hiperglikemii w przypadku ponadnormatywnych wartości NSE, zakładając, że hiperglikemia predysponuje do niepomyślnego rokowania neurologicznego u pacjentów po IS. Potwierdzeniem są badania pochodzące z 2011 roku (Pandey *et al.*, 2011). Autorzy do eksperymentu włączyli 90 pacjentów z IS, oznaczając stężenie glukozy oraz NSE w surowicy krwi w ciągu 72 godzin od przyjęcia chorych na oddział. U uczestników ze współistniejącą hiperglikemią stwierdzano wyższe poziomy NSE niż u pacjentów z normoglikemią. Ponadto obserwowano dodatkową korelację pomiędzy stężeniem NSE a glukozy. Podobne wyniki zaprezentowali Sulter i wsp. (1998). W eksperymencie wzięło udział 41 pacjentów z ostrym IS, u których stężenie NSE oznaczono w ciągu 12–24 godzin od rozpoczęcia hospitalizacji. U osób z towarzyszącą hiperglikemią stwierdzano istotnie wyższe wartości NSE w porównaniu z wynikami pacjentów z prawidłowymi wartościami glikemii.

Podobne zależności autorzy niniejszej pracy zaobserwowali pomiędzy częstością występowania ponadnormatywnych stężeń NSE a współwystępującą miażdżycą. Opisywana korelacja ma odniesienie także w dostępnej literaturze. Pandey i wsp. (2011) oprócz analizy wyników glikemii odnieśli się również do wartości lipidogramu, obserwując dodatkową korelację pomiędzy wzrastającymi wartościami NSE a cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein*) oraz triglicerydów. Biorąc pod uwagę, że IS, w związku z miejscowym niedotlenieniem komórek, prowadzi do ekscytotoksyczności komórkowej, stresu oksydacyjnego, śmierci komórkowej oraz procesów neurozapalnych (Qin *et al.*, 2022), w zakresie wyników badań laboratoryjnych należy spodziewać się wzrostu stężenia markerów zapalnych. Autorzy manuskryptu zwracają uwagę na występowanie pozytywnej korelacji pomiędzy stężeniami NSE a poziomem leukocytów. Podobne zależności opisywane są także w literaturze. Autorzy badania obejmującego 431 pacjentów z ostrym IS przeanalizowali możliwy związek pomiędzy liczbą leukocytów w surowicy krwi a stopniem uszkodzenia neuronów w przebiegu IS. Odnotowali dodatkową korelację pomiędzy stężeniem leukocytów a NSE (Han *et al.*, 2023). Taką zależność zaprezentowano również w badaniu z 2025 roku (Zhang *et al.*, 2025). W eksperymencie udział wzięło 1034 pacjentów z ostrym IS, którzy zostali poddani leczeniu trombolitycznemu. Stwierdzono, że u osób ze zwiększoną liczbą leukocytów w surowicy krwi stężenie biomarkerów świadczących

o uszkodzeniu tkanki nerwowej (między innymi NSE) było podwyższone. Potwierdzeniem występowania procesów neurozapalnych podczas IS są także wyniki przedstawione w innym badaniu (Zhang *et al.*, 2024). Celem pracy było zbadanie wartości prognostycznej interleukiny-6 (IL-6) (zaliczanej do markerów procesu zapalnego) w połączeniu z NSE u pacjentów po IS. Do eksperymentu włączono 116 chorych. Wykazano dodatnią zależność pomiędzy stężeniem NSE a IL-6, ponadto ich wzrost korelował z ciężkością udaru, natomiast obserwowane podwyższenie wartości w zakresie obu wskaźników dawało wyższą wartość predykcyjną.

W pracy wykazano związek pomiędzy stopniem zależności fizycznej pacjentów a wartościami NSE (mimo braku korelacji pomiędzy stężeniem NSE a wartościami punktowymi w NIHSS oraz skalach Rankina i Barthel). W związku z powyższym zasadne wydaje się wnioskowanie co do istnienia korelacji pomiędzy rozległością deficytu neurologicznego a wzrostem stężenia NSE. Wskazany związek znajduje odzwierciedlenie w dotychczas opublikowanych doniesieniach. Bharosay i wsp. (2012) przeprowadzili eksperyment, którego celem było zbadanie zależności pomiędzy wartościami stężeń NSE a stopniem niepełnosprawności zarówno w chwili przyjęcia pacjenta z ostrym udarem mózgu na oddział neurologii, jak i podczas jego dalszej hospitalizacji. W tym celu do grupy badanej włączono 150 pacjentów, u których oprócz oceny w skali NIHSS oraz określenia nasilenia objawów przy pomocy klinicznego badania neurologicznego dokonano oznaczenia stężenia NSE. Stwierdzono istotną zależność pomiędzy wartościami NSE a nasileniem stopnia niepełnosprawności, jak również rodzajem deficytów neurologicznych obserwowanych podczas badania klinicznego. Co więcej, wysokie wartości NSE świadczyły o niekorzystnym rokowaniu u uczestników badania (Bharosay *et al.*, 2012). W kolejnym badaniu przedstawiono podobne zależności (Singh *et al.*, 2013). Autorzy za cel eksperymentu postawili określenie wartości predykcyjnej NSE w odniesieniu do stanu neurologicznego ocenianego przy wykorzystaniu NIHSS. W badaniu wzięło udział 100 chorych z IS, u których NSE oznaczono w ciągu 72 godzin od wystąpienia objawów. Autorzy wykazali dodatnią korelację między stężeniem NSE a stopniem deficytu neurologicznego, jednakże nie zaobserwowali korelacji z wynikami NIHSS. Innym przykładem są badania prowadzone w Indiach (Khandare *et al.*, 2022). Celem eksperymentu było zbadanie korelacji pomiędzy poziomem NSE a ciężkością IS w zależności od wielkości jego ogniska. W badaniu udział wzięło 60 pacjentów. Oprócz oceny stężenia NSE wykonano badanie tomografii komputerowej głowy w trzech płaszczyznach, a następnie oceniano rozmiar tkanki nerwowej objętej niedokrwieniem. Na podstawie uzyskanych wyników pacjenci zostali sklasyfikowani do grup odpowiadających objętości udaru jako mały, umiarkowany i duży. Wykazano istotną zależność pomiędzy poziomem NSE a objętością mózgu, który uległ zawałowi. Ostatnia publikacja na ten temat również pochodzi z 2022 roku (Voznyuk *et al.*, 2022). Celem autorów było określenie patogenetycznych i klinicznych czynników hipoksycznego uszkodzenia

mózgu przy pomocy biomarkerów. Badaniu poddano 55 pacjentów z IS oraz 25 zdrowych ochotników. Zaobserwowano wzrost poziomu markerów uszkodzenia neuronalnego (w tym NSE) w odpowiedzi na niedokrwienie mózgu, za razem dodatnią korelację pomiędzy wzrostem NSE a stopniem niedokrwienia tkanki nerwowej.

W niniejszej pracy zaobserwowaliśmy również odmienne stężenia NSE w zależności od rodzaju IS (w skali Oxfordshire) oraz jego etiopatogenezy (w skali TOAST). Istotnie statystycznie wyższe wartości biomarkera odnotowano u pacjentów z IS typu PACI (w odniesieniu do LACI) oraz w IS o etiologii aterogennej (w odniesieniu do udaru lakunarnego). Jest to również pośredni dowód na związek pomiędzy poziomem NSE a ciężkością udaru i wielkością ogniska udarowego.

WNIOSKI

Przeprowadzone badanie wskazuje na częstsze występowanie ponadnormatywnych wartości stężeń NSE u chorych z ostrym IS. Istotne różnice wartości stężeń NSE odnotowano dla rodzaju udaru (najwyższe w przypadku PACI), jego etiologii (najwyższe dla udaru aterogennej) oraz poziomu zależności (najwyższe dla pacjentów całkowicie zależnych). Ponadnormatywne wartości NSE były istotnie powiązane z dłuższym czasem od wystąpienia IS. Natomiast potwierdzenie użyteczności NSE jako biomarkera w ostrym udarze mózgu wymaga dalszych badań.

OGRANICZENIA BADANIA

Grupa badana była stosunkowo niewielka, jak również ze względu na konieczność uzyskania świadomej zgody od uczestników nie było możliwe utrzymanie stałego, wąskiego okna czasowego, w którym dokonywano oznaczeń. Aby zminimalizować wpływ neurodegeneracji na wyniki, w grupie kontrolnej uwzględniono osoby młodsze, natomiast zgodnie z danymi literaturowymi i wynikami własnymi wiek nie wpływa na poziom enolazy. Jednorazowe pomiary nie pozwoliły na ocenę zmiany wartości oraz dynamiki stężenia biomarkera. W związku z powyższym poczynione obserwacje wymagają potwierdzenia w badaniach na większej grupie badanych, przy określonych ramach czasowych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Oświadczenie komisji ds. eksperymentu badawczego

Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Deklaracji Helsińskiej. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Nauk Medycznych Uniwersytetu Opolskiego na przeprowadzenie badania (nr UO/0016/KB/2023).

Oświadczenie o świadomej zgodzie

Zgodę pacjenta uzyskano w trybie pisemnym, zgodnym z wytycznymi Komisji Bioetycznej.

Oświadczenie o dostępności danych

Dane przedstawione w niniejszym badaniu są dostępne na żądanie u autora korespondencyjnego.

Źródło finansowania

Badanie zostało sfinansowane w ramach projektu badawczo-naukowego Uniwersytetu Opolskiego (P-2023-016).

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: AS, BŁR. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: AS, SŁ, AB, MR. Analiza i interpretacja danych: AS, EN, BŁR. Napisanie artykułu: AS. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: EN, BŁR. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: AS, EN, SŁ, AB, MR, BŁR.

Piśmiennictwo

- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al.: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al.: Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521–1526.
- Bharosay A, Bharosay VV, Saxena K et al.: Role of brain biomarker in predicting clinical outcome in hypertensive cerebrovascular ischemic stroke. *Indian J Clin Biochem* 2018; 33: 178–183.
- Bharosay A, Bharosay VV, Varma M et al.: Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27: 186–190.
- Cunningham RT, Young IS, Winder J et al.: Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 497–500.
- Gao L, Xie J, Zhang H et al.: Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes. *BMC Geriatr* 2023; 23: 294.
- Glushakova OY, Glushakov AV, Miller ER et al.: Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ* 2016; 2: 28–47.
- González-García S, González-Quevedo A, Fernández-Concepción O et al.: Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem* 2012; 45: 1302–1307.
- González-Quevedo A, González-García S, Hernández-Díaz Z et al.: Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J Neurol Sci* 2016; 363: 158–163.
- Han L, Wang Z, Yuan J et al.: Circulating leukocyte as an inflammatory biomarker: association with fibrinogen and neuronal damage in acute ischemic stroke. *J Inflamm Res* 2023; 16: 1213–1226.
- Heran M, Lindsay P, Gubitz G et al.: Canadian stroke best practice recommendations: acute stroke management, 7th edition practice guidelines update, 2022. *Can J Neurol Sci* 2024; 51: 1–31.
- Horvat S, Kos J, Pišlar A: Multifunctional roles of γ -enolase in the central nervous system: more than a neuronal marker. *Cell Biosci* 2024; 14: 61.
- Isgro MA, Bottoni P, Scatena R: Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 125–143.

- Khandare P, Saluja A, Solanki RS et al.: Serum S100B and NSE levels correlate with infarct size and bladder-bowel involvement among acute ischemic stroke patients. *J Neurosci Rural Pract* 2022; 13: 218–225.
- Kim J, Cha MJ, Lee DH et al.: The association between cerebral atherosclerosis and arterial stiffness in acute ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2011; 219: 887–891.
- Lyden P: Using the national institutes of health stroke scale: a cautionary tale. *Stroke* 2017; 48: 513–519.
- Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–65.
- Mendelson SJ, Prabhakaran S: Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review. *JAMA* 2021; 325: 1088–1098.
- Mochetti MM, Silva EGP, Correa AAF et al.: Neuron-specific enolase at admission as a predictor for stroke volume, severity and outcome in ischemic stroke patients: a prognostic biomarker review. *Sci Rep* 2024; 14: 2688.
- Nayak AR, Shekhawat SD, Lande NH et al.: Incidence and clinical outcome of patients with hypertensive acute ischemic stroke: an update from tertiary care center of central India. *Basic Clin Neurosci* 2016; 7: 351–360.
- O'Connell GC, Alder ML, Smothers CG et al.: Diagnosis of ischemic stroke using circulating levels of brain-specific proteins measured via high-sensitivity digital ELISA. *Brain Res* 2020; 1739: 146861.
- Pandey A, Saxena K, Verma M et al.: Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients. *J Neurosci Rural Pract* 2011; 2: 50–54.
- Qin C, Yang S, Chu YH et al.: Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 215.
- Shash MH, Abdelrazek R, Abdelgeleel NM et al.: Validity of neuron-specific enolase as a prognostic tool in acute ischemic stroke in adults at Suez Canal University Hospital. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2021; 57: 30.
- Shimizu K, Shimomura K, Tokuyama Y et al.: Association between inflammatory biomarkers and progression of intracranial large artery stenosis after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 211–217.
- Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK et al.: Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 136–138.
- Sulter G, Elting JW, De Keyser J: Increased serum neuron specific enolase concentrations in patients with hyperglycemic cortical ischemic stroke. *Neurosci Lett* 1998; 253: 71–73.
- Voznyuk IA, Pivovarova LP, Gogoleva EA et al.: [Biomarkers of brain damage and inflammation in patients with acute cerebral ischemia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2022; 122: 54–60.
- Wilson JL, Hareendran A, Grant M et al.: Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2002; 33: 2243–2246.
- Zhang KJ, Qu Y, Abuduxukuer R et al.: Biomarkers of Brain Injury Investigator Study Group: Increased peripheral leukocyte aggravates brain injury and leads to poor outcome in stroke patients receiving intravenous thrombolysis: a study based on clinical evidence. *J Cereb Blood Flow Metab* 2025; 45: 396–404.
- Zhang M, Zhao H, Lu N et al.: Predictive value of interleukin-6 combined with serum neuron-specific enolase on the prognosis of acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2024; 244: 108406.
- Zhou B, Mu K, Yu X et al.: Serum levels and clinical significance of NSE, BDNF and CNTF in patients with cancer-associated ischemic stroke complicated with post-stroke depression. *Actas Esp Psiquiatr* 2024; 52: 474–483.