

CHOROBY NACZYNIOWE

Marta Pyzik¹, Rafał Gawor²

Received: 23.02.2007

Accepted: 27.02.2007

Published: 31.03.2007

Mózgowy czynnik natriuretyczny a udar niedokrwienny mózgu

Brain natriuretic peptide and ischemic stroke

¹ II Katedra Chorób Układu Nerwowego UM w Łodzi

² Oddział Chorób Wewnętrznych WSS im. M. Kopernika w Łodzi

Correspondence to: WSS im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź,

tel.: 042 689 53 61, e-mail: marta_p_@poczta.onet.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

BNP, czyli mózgowy czynnik natriuretyczny, należy do rodziny hormonów o działaniu natriuretycznym, diuretycznym i wazodylatacyjnym. Jest uwalniany przede wszystkim przez tkankę mięśniową komór serca, ale syntetyzuje go również ludzki mózg. Dotychczas oznaczanie BNP było użyteczne w szybkiej diagnostyce niewydolności mięśnia sercowego. Doniesienia o zmianach stężenia tego czynnika w chorobach naczyniowych mózgu sugerują jego udział także w patogenezie i patofizjologii udaru niedokrwiennego mózgu. Stężenie BNP wzrasta u blisko 2/3 pacjentów w ostrej fazie niedokrwienia. Przyczyną tego wzrostu jest m.in. 1) aktywacja układu współczulnego, która wywołuje toksyczny efekt na miokardium, prowadząc do zaburzeń funkcji serca i uwalniania BNP, oraz 2) zwiększona produkcja tego czynnika w uszkodzonych częściach mózgu. Próby powiązania wzrostu stężenia hormonu natriuretycznego typu B z różnymi parametrami udaru niedokrwiennego (topografia, wielkość, stopień deficytu neurologicznego) nie przynoszą jednoznacznych wyników. Brak również zgody w określeniu wartości prognostycznej BNP w przebiegu niedokrwienia mózgu. Mimo sprzecznych doniesień, należy kontynuować te badania, m.in. dlatego, że niewydolność serca ma związek ze złym rokowaniem w przebiegu ostrych incydentów naczyniowych OUN. Jej wczesne rozpoznanie w udarze niedokrwiennym mózgu może ułatwić szybkie wdrożeniu adekwatnej farmakoterapii i poprawić rokowanie pacjentów z udarem.

SŁOWA KLUCZOWE: BNP, troponiny, udar niedokrwienny mózgu, aktywacja układu współczulnego, wartość prognostyczna

Summary

BNP, brain natriuretic peptide, is a member of a family of hormones with natriuretic, diuretic and vasorelaxant activity. It is secreted mostly from the cardiac ventricles, but it is synthesized in the human brain too. Till now measurement of BNP has been valuable in the rapid diagnosis of heart failure. Reports of changes in BNP content in cerebrovascular diseases suggest that BNP plays a role in pathogenesis and pathophysiology of ischemic stroke. BNP is elevated in nearly two thirds of acute stroke patients. This rise is caused inter alia 1) by the sympathetic system activation, which may have toxic effect on the myocardium, leading to myocardial dysfunction and increased secretion of BNP from the damaged heart, and 2) by increased production of BNP by the damaged part of brain. The attempts to find correlation between circulating NT-proBNP concentration and stroke topography, infarct size or severity of neurological deficit do not give unequivocal results. The same

applies to prognostic value of BNP concentration during ischemic stroke. Despite the contradictory findings, it is worth continuing this research, because there is an association between cardiac failure and poor prognosis in acute cerebrovascular diseases. Early prognosis of heart failure in ischemic stroke may be useful in the selection of an adequate therapy and may improve prognosis of acute stroke patients.

KEY WORDS: BNP, troponin, ischemic stroke, sympathetic, prognostic value

Od wielu lat obserwacje kliniczne zwracały uwagę na występowanie zespołu „mózgowo-sercowego” lub „sercowo-mózgowego”, tj. kiedy do pierwotnie występującego udaru dołączał się zawał serca lub u chorych z zawałem serca w krótkim czasie obserwowano udar niedokrwienny mózgu. To zjawisko przez długi czas pozostawało niewyjaśnione, a próby jego tłumaczenia były mało przekonujące. Ostatnie kilkanaście lat przyniosło odkrycie troponin oraz peptydów natriuretycznych i, choć ich rola oraz znaczenie są nadal badane, być może pomogą one w wyjaśnieniu patomechanizmów związku pomiędzy udarem a zawałem serca oraz chorobą niedokrwienną serca.

Mózgowy czynnik natriuretyczny typu B (*brain natriuretic peptide*, BNP) został odkryty w 1988 roku⁽¹⁾. Należy do rodziny hormonów o działaniu natriuretycznym, diuretycznym i wazodylatacyjnym, do której oprócz BNP zaliczamy: przedsionkowy czynnik natriuretyczny typu A (ANP), śródbłonkowy peptyd typu C (CNP), urodylatynę (URO) oraz otrzymywany z jadu węży peptyd natriuretyczny typu D (*dendroaspis* – DNP)⁽²⁾.

W 1981 roku deBold i wsp.⁽³⁾ zauważyli, że ekstrakt z mięśnia przedsionków serca powoduje u szczurów laboratoryjnych zwiększoną natriurezę. Dalsze badania doprowadziły do wyizolowania pierwszego z rodziny hormonów natriuretycznych – ANP (rok 1984)⁽⁴⁾. Cztery lata później odkryto BNP. Wyekstrahowany z mózgu świni, zyskał przydomek „mózgowy” i chociaż rzeczywiście jest obecny w tkance nerwowej OUN, to głównym źródłem BNP są komórki mięśnia sercowego. Czynnik ten jest syntetyzowany jako 108-aminokwasowy proBNP, który w surowicy rozpada się na aktywny biologicznie fragment zbudowany z 32 aminokwasów oraz N-końcowy (nieaktywny biologicznie) fragment, złożony z 76 aminokwasów (NT-proBNP). Oba fragmenty krążą w surowicy, a ich stężenia są podwyższone w niektórych jednostkach chorobowych. Dotychczas największe znaczenie miało oznaczanie NT-proBNP w niewydolności krążenia, przede wszystkim w diagnostyce, monitorowaniu efektów leczenia oraz w stratyfikacji ryzyka zgonu pacjentów obciążonych tą chorobą. Poza tym poziom BNP wzrasta w zawałe mięśnia sercowego, niestabilnej chorobie wieńcowej, kardiomiopatii rozstrzeniowej i przerostowej, w przeroście lewej komory serca, nadciśnieniu tętniczym, niewydolności nerek, zatorowości płucnej, pierwotnym nadciśnieniu płucnym oraz w chorobach naczyniowych mózgu⁽⁵⁻⁷⁾.

Znaczeniem zmian stężenia mózgowego czynnika natriuretycznego w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu zainteresowano się stosunkowo niedawno. Pierwsze doniesienia, które mogły sugerować rolę BNP w przebiegu chorób naczyniowych, dotyczyły zjawiska hiponatremii u pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym (SAH)⁽⁸⁾. Badania te otworzyły drzwi dla wielu pytań dotyczących m.in. pochodzenia, funkcji i implikacji klinicznych BNP w chorobach naczyniowych OUN.

Wszystkie peptydy natriuretyczne mają zbliżoną budowę i działają za pośrednictwem układu receptorów tkankowych typu A, B i C. Receptory A i B są do siebie podobne pod względem budowy (homologia domen zewnątrzkomórkowych do 44%) oraz sposobu transdukcji sygnału (zawierają cyklazę guanylową oraz kinazę, które warunkują tworzenie cGMP wewnątrz komórki). Receptory typu A występują przede wszystkim w ścianach dużych naczyń i wykazują największe powinowactwo do ANP, a w dalszej kolejności do BNP i CNP. Receptory typu B zlokalizowane są głównie w mózgu i najsilniej pobudzają je wg kolejności CNP>ANP>BNP. Równe powinowactwo do wszystkich czynników natriuretycznych ma receptor C. Odgrywa on rolę w degradacji tych hormonów, umożliwiając ich transport do komórki, gdzie są enzymatycznie rozkładane. Krążące w surowicy krwi czynniki natriuretyczne są również inaktywowane przez endopeptydazy, obecne m.in. w komórkach śródbłonka łożyska naczyniowego.

Poznane peptydy natriuretyczne (dalej nazywane NP) poprzez swoje wielokierunkowe działanie prowadzą do redukcji ciśnienia tętniczego i obniżenia objętości krążącej krwi. Hipotensyjne działanie NP wynika przede wszystkim z rozszerzenia naczyń obwodowych. Przez rozkurcz przedwłośniczkowych naczyń tętniczych i w mniejszym stopniu pozawłośniczkowych naczyń żylnych, zmniejsza się obciążenie wstępne serca, a tym samym pojemność minutowa, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Efekt ten jest potęgowany przez wpływ NP na wzrost przepuszczalności komórek śródbłonka naczyniowego. Powoduje to przemieszczenie części osocza do przestrzeni pozanaczyniowej i obniżenie napływu krwi do jam serca. Wielokierunkowe działanie hormonów natriuretycznych obejmuje również ich wpływ na stan napięcia układu współczulnego. NP hamują uwalnianie katecholamin z zakończeń nerwowych układu autonomicznego, powodując rozszerzenie naczyń obwodowych. Prawdopodobnie hamują również odruchową reakcję

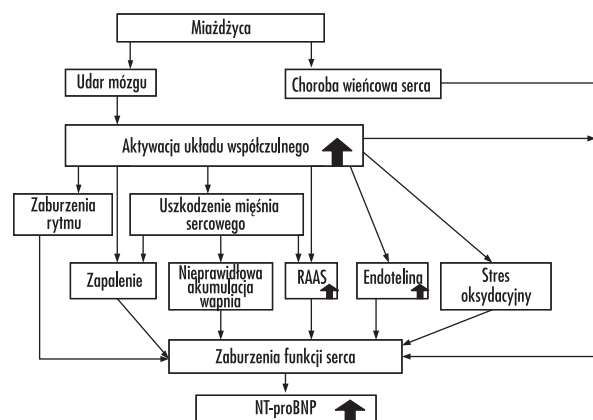
(odpowiedź na zmniejszone obciążenie wstępne serca – *preload*) z nerwu błędnego, co zapobiega tachykardii i skurczowi naczyń. Obwodowe działanie hormonów natriuretycznych jest potęgowane przez ich wpływ na ośrodki w mózgu. Dzieje się to w przebiegu kilku mechanizmów. NP między innymi hamują ośrodkowo spożycie soli i zmniejszają pragnienie, a poprzez receptory w pniu mózgu zmniejszają napięcie układu współczulnego. ANP, prawdopodobnie poprzez wpływ na jądro samotne nerwu X, odgrywa także rolę w transdukcji sygnału z baroreceptorów do mózgu, mając w ten sposób wpływ na napięcie ścian naczyń. W tkance nerwowej OUN znajdują się trzy peptydy natriuretyczne: ANP, BNP i CNP. Część z tej puli powstaje bezpośrednio w mózgu, a część jest transportowana z obwodu. NP nie przechodzą przez barierę krew – mózg. Do OUN dostają się poprzez miejsca pozbawione tej bariery, np.: pole najdalsze komory czwartej oraz narząd podspoidłowy i narząd podsklepieniowy komory trzeciej. Uwalnianie NP przez tkankę nerwową stymulują hormony presyjne, takie jak endotelina, wazopresyna i noradrenalina⁽⁹⁻¹²⁾. Dwa odpowiedzialne w największym stopniu za efekt hipotensyjny peptydy natriuretyczne to ANP i BNP. Chociaż oba wywołują tak samo silny efekt na diurezę i natriurezę, to są między nimi różnice. ANP jest wydzielany w odpowiedzi na zwiększone ciśnienie w przedsionkach, a BNP w komorach serca, poza tym czas półtrwania (T 1/2) w surowicy krwi dla BNP (20 minut) jest prawie dwa razy dłuższy niż T 1/2 dla ANP. Ale najważniejszą różnicą z klinicznego punktu widzenia jest fakt, że stężenie BNP w niewydolności krążenia wzrasta szybciej niż ANP^(13,14). Dzięki temu znalazł on zastosowanie w diagnozowaniu i monitorowaniu tej jednostki chorobowej. Czy zatem znajdzie się dla niego miejsce także w rutynowej diagnostyce udaru mózgu?

Stężenie NT-proBNP może wzrastać w ostrej fazie udaru niedokrwinnego i innych chorobach naczyniowych mózgu, np. w krwotokach podpajęczynówkowych i w krwotokach mózgowych^(15,16). Według Etgena i wsp.⁽¹⁷⁾ mózgowy czynnik natriuretyczny podnosi się u blisko

2/3 pacjentów z udarem niedokrwinnym. Wzrost BNP u większości chorych z udarem może wynikać z niewielkiego uszkodzenia mięśnia sercowego lub niewydolności krążenia. Kolejną przyczyną jest prawdopodobnie aktywacja układu współczulnego. Kliniczne i eksperymentalne dowody potwierdzają, że ostra faza incydentów naczyniowych mózgu ma istotny wpływ na funkcje układu sercowo-naczyniowego. Podczas udaru w surowicy krwi dochodzi do wzrostu stężenia katecholamin oraz poziomu markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (cTnT i cTnI oraz CK-MB). Nie można jednak jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy za wzrost poziomu troponin sercowych w ostrej fazie udaru odpowiada pierwotne uszkodzenie serca, prowadzące do powstawania materiału zatorującego, z wtórnym niedokrwieniem mózgu, czy sytuacja odwrotna, czyli pierwotne niedokrwienie OUN, z wtórnym uszkodzeniem mięśnia sercowego. Aktywacja układu współczulnego może wywoływać toksyczny efekt na mięśniu sercowym, skutkując zaburzeniami jego funkcji skurczowej, martwicą i apoptozą komórek mięśniowych. Katecholaminy, poprzez aktywację układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron), wzrost uwalniania endoteliny i cytokin zapalnych oraz bezpośredni wpływ na zaburzenia rytmu serca, powodują uwalnianie BNP z komórek mięśnia sercowego. Iltumur i wsp.⁽¹⁸⁾ przedstawili prawdopodobny mechanizm wzrostu proBNP w udarze niedokrwinnym mózgu w postaci schematu (rys. 1).

Dodatnia korelacja BNP z poziomem troponin sercowych i wartością tętna oraz ujemna korelacja z funkcją skurczową lewej komory (LVEF) potwierdzają taką możliwość. Jednak wyniki badań sugerują, że nie jest ona jedyna, albowiem Iltumur i wsp.⁽¹⁸⁾ zauważyli, że u części pacjentów z udarem funkcja skurczowa lewej komory oraz stężenia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego są prawidłowe. Być może, w części przypadków przemijająca aktywacja układu współczulnego prowadzi do niedotlenienia mięśnia serca, bez wywoływania martwicy i dysfunkcji lewej komory, a może pewna pula BNP pochodzi z tkanki nerwowej. Odpowiedź nie jest do końca jasna. Niedokrwiony obszar tkanki nerwowej również może potencjalnie być źródłem BNP. Brosnan i wsp.⁽¹⁹⁾ zaprezentowali wyniki badań, w których w 24 godziny po zamknięciu tętnicy środkowej mózgu dochodziło w niedokrwionych neuronach do zwiększonej produkcji mRNA dla BNP. Wyniki innego badania, w którym Makikallio i wsp.⁽²⁰⁾ porównywali grupę pacjentów z udarem niedokrwinnym mózgu (po wykluczeniu ostrego incydentu wieńcowego) z chorymi w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego, również sugerowały dodatkowe, oprócz serca, źródło BNP. Stężenia mózgowego hormonu natriuretycznego były bowiem równie wysokie, a nawet wyższe w grupie pacjentów z udarem.

Próby powiązania lokalizacji udaru mózgu ze wzrostem czynnika natriuretycznego przynoszą jak dotąd niejednoznaczne wyniki. Odnotowano, że niedokrwienie torebki



Rys. 1. Prawdopodobne powody wzrostu NT-proBNP w AIS

wewnętrznej w OUN wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem stężenia noradrenaliny i zwiększeniem zaburzeń w zapisie EKG^(21,22). W badaniach Iltumura i wsp.⁽¹⁸⁾ wzrost NT-proBNP, cTnI i CK-MB oraz spadek LVEF były większe u chorych z takim umiejscowieniem udaru niż u pozostałych. To pozwoliło wysunąć hipotezę, że uszkodzenie torebki wewnętrznej może być odpowiedzialne za zaburzenia funkcji serca w przebiegu udaru niedokrwinnego, a tym samym większy wzrost BNP. Obserwacji tych nie potwierdziły badania Giannakoulasa i wsp.⁽²³⁾, którzy nie znaleźli związku między wzrostem stężenia BNP a topografią udaru.

Nadal pod znakiem zapytania pozostaje korelacja stężenia NT-proBNP z wielkością obszaru niedokrwinnego i stopniem deficytu neurologicznego. Doniesienia są sprzeczne. Na przykład Makikallio i wsp.⁽²⁰⁾ przytaczają dane, iż wzrost stężenia N-BNP wiąże się z poziomem neurologicznego deficytu, ocenianego w skalach Scandinavian Stroke Scale (SSS), Modified Rankin Scale (MRS), Barthel Index (BI), natomiast nie ma związku z oceną w skali Glasgow Coma Scale (GCS). Według Giannakoulasa i wsp.⁽²³⁾ stężenie mózgowego czynnika natriuretycznego nie ma związku z rozmiarem udaru oraz ze stopniem niesprawności pacjentów. Do innych wniosków doszedł Iltumur i wsp.⁽¹⁸⁾ Zauważyli oni statystycznie istotną różnicę pomiędzy stężeniem BNP w surowicy pacjentów z udarem niedokrwinnym o średnicy >3 cm (znamiennie wyższe wartości BNP) a pozostałymi chorymi oraz związek BNP ze stopniem deficytu neurologicznego. Minusem jest, że badania były przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej grupie chorych (30 i 57), więc zagadnienie to wymaga dalszych badań. Mniej kontrowersji wzbudza natomiast teza, że wysokość stężenia NT-proBNP może zależeć od przyczyny udaru. Wyniki badań wskazują na znacząco wyższe wartości hormonu u pacjentów z udarem wywołanym zatorem sercowopochodnym niż w grupie chorych z udarem na tle miażdżycowo-zakrzepowym⁽²³⁾.

Spośród osób, które przeżyły udar mózgu lub TIA, w ciągu 5 lat u prawie 1/3 z nich dojdzie do kolejnego incydentu niedokrwienia mózgu. Każdy kolejny udar wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu i większym stopniem niesprawności. Dlatego też prewencja wtórna jest równie ważna jak prewencja pierwotna, zwłaszcza że u wielu pacjentów udar jest pierwszą manifestacją choroby⁽²⁴⁾. Nie wszyscy badacze są zgodni co do tego, że wzrost stężenia BNP ma znaczenie rokownicze w przebiegu udaru mózgu. Istnieją jednak prace, w których udowodniono, że wyższe stężenia mózgowego czynnika natriuretycznego wiążą się z gorszym rokowaniem klinicznym, tzn. z większym ryzykiem zgonu i większym prawdopodobieństwem powtórnego incydentu naczyniowego. Makikallio i wsp.⁽²⁰⁾, prowadząc 4-letnią obserwację, wykazali, że wzrost NT-proBNP jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu pacjentów po pierwszym w życiu udarze niedokrwinnym. W badaniu tym udowodniono, że wśród

chorych ze stężeniem BNP > 500 pmol/l ryzyko zgonu jest aż 4 razy wyższe niż w grupie pacjentów z stężeniem niższym.

Udar mózgu jest niezwykle ważnym problemem społecznym ze względu na dużą zapadalność oraz poważne skutki zdrowotne. Na świecie choroby naczyniowe OUN stanowią trzecią co do częstości, po chorobach serca i nowotworach, przyczynę zgonów oraz najczęstszą przyczynę trwałej niesprawności u osób powyżej 40. r.ż. Szacuje się, że z powodu udaru umiera rocznie 4,6 miliona ludzi na świecie, w tym 3,2 miliona w krajach rozwijających się i 1,2 miliona w krajach wysoko uprzemysłowionych. Z tego powodu wciąż bardzo cenne jest każde kolejne doniesienie naukowe, mające wpływ na poprawę prewencji pierwotnej i wtórnej oraz znaczenie w stratyfikacji leczenia udarów mózgu. Jednym z nich może okazać się mózgowy hormon natriuretyczny. Próba powiązania czynnika NT-proBNP z różnymi parametrami udaru niedokrwinnego mózgu zainteresowano się stosunkowo niedawno. Istnieje niewiele publikacji dotyczących tego tematu, a prezentowane w nich wyniki są często sprzeczne. Badacze są zgodni, że stężenie NT-proBNP wzrasta w ostrej fazie udaru niedokrwinnego u większości pacjentów. Brak jednak wiarygodnych ustaleń, czy ten wzrost ma związek z topografią, rozmiarem udaru oraz stopniem deficytu neurologicznego. ródló BNP w udarze niedokrwinnym mózgu również nie jest do końca wyjaśnione. Badania sugerują dwa potencjalne źródła: mózg i serce. Doniesienia naukowe dotyczące tych zagadnień różnią się i wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach. Dotychczas NT-proBNP miał znaczenie przede wszystkim w szybkiej diagnozie niewydolności serca oraz w stratyfikacji ryzyka zgonu z powodu tej jednostki chorobowej. Obecność niewydolności serca ma związek ze złym rokowaniem w udarze niedokrwinnym mózgu. Być może wczesne rozpoznanie przy udziale oznaczania BNP pomoże w szybkim wdrożeniu adekwatnej farmakoterapii i poprawie rokowania. Z punktu widzenia lekarza klinicysty najważniejsza jest odpowiedź na pytanie, czy ocena stężenia BNP może usprawnić postępowanie z pacjentem i zwiększyć efektywność pomocy lekarskiej.

PIŚMIENNICTWO:

1. Sudoh T, Kangawa K., Minamino N. i wsp.: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
2. Stein B., Levin R.: Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 1998; 135: 914-923.
3. deBold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T. i wsp.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract. *Life Science* 1981; 28: 89-94.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 58.