



PERIFEERISEN VEREN BIOMERKKIAINEIDEN MERKITYS LUKINKALVONALAISTEN AIVOVERENVUOTOJEN YHTEYDESSÄ

Heikki Kiiski

Tampereen yliopisto 26.5.2018

Vastaväittäjä:

Dosentti Elisabeth Ronne-Engström, Uppsalan yliopisto, Ruotsi

Kustos:

Professori Arvi Yli-Hankala, Tampereen yliopisto

Väitöskirjatyön esitarkastajat:

Dosentti Anu Maksimow, Turun yliopisto

Dosentti Tapani Keränen, Itä-Suomen yliopisto

► Aivovaltimoiden pullistumista johtavat lukinkalvonalaiset aivoverenvuodot (SAV) ovat verrattain yleisiä Suomessa, vakioimaton esiintyvyys on noin 35/100 000 henkilövuotta yli 25-vuotiaista koostuvassa väestössä (1). SAV onkin merkittävä kuoleman ja vammautumisen aiheuttaja myös aiemmin terveillä työikäisillä. Taudin kuolleisuus ensimmäisen vuoden aikana primaarivuodosta on jopa 50 % (2). SAV:n inhimillistä ja yhteiskunnallista taakkaa lisää se, että valtaosa primaarivuodosta selvinneistäkin vammautuu vakavasti tai kärsii

hankalista neuropsykologisista jäänäsoireista (3). Naissukupuoli, sukurasite (vähintään yksi ensimmäisen asteen sukulainen sairastanut SAV:n) ja tietyt geneettiset syndroomat lisäävät SAV:n riskiä (4,5). Muokattavista riskitekijöistä verenpainetauti, tupakointi, ja sympatomimeettisten huumeiden sekä alkoholin väärinkäyttö on yhdistetty lisääntyneeseen SAV:n riskiin (5).

Alkuvaiheen hoidon tärkein tavoite on uusintavuodon ehkäisy ennen mahdollisimman pikaista aneurysman invasiivista

Väitöskirja ja osatyöt

Peripheral blood biomarkers in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (<http://tampub.uta.fi/handle/10024/103377>)

- I Kiiski, H. et al. Increased plasma UCH-L1 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with unfavorable neurological outcome. *J Neurol Sci.* 2016, 361:144–9
- II Kiiski, H. et al. Time-courses of plasma IL-6 and HMGB-1 reflect initial severity of clinical presentation but do not predict poor neurologic outcome following subarachnoid haemorrhage. *eNeurologicalSci.* 2016, 2;6:55–62
- III Kiiski, H. et al. Plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Is Not Associated with Neurological Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Front. Neurol.* 2017, 8:144
- IV Kiiski, H. et al. S100B, NSE and MMP-9 fail to predict neurologic outcome while elevated S100B associates with milder initial clinical presentation after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Sci.* 2018 15;390:129–13



Kuvassa vasemmalta lukien: väittelijä Heikki Kiiski, kustos professori Arvi Yli-Hankala sekä vastaväittäjä dosentti Elisabeth Ronne-Engström. Kuva Jarkko Harju, 2018.

hoitoa (5). Uusintavuodon riski on suurimmillaan ensimmäisen vuorokauden kuluessa primaarivuodosta ja tapahtuessaan se on merkittävä huonon neurologisen toipumisen riskitekijä (6). Aiemmin SAV:n jälkivaurioiden aiheuttajana pidettiin suurelta osin proksimaalisten aivovaltimoiden vasospasmia, mutta viimeisen 10–15 vuoden aikana karttunut tutkimustieto on osoittanut tämän teorian puutteelliseksi (7,8). On ilmeistä, että jälkivaurioiden mekanismit ovat monitekijäiset ja toistaiseksi puutteellisesti tunnetut. Nykykäsityksen mukaan mahdollisen uusintavuodon lisäksi merkittävimmät neurologista toipumista heikentävät tekijät ovat varhainen aivovaurio (early brain injury, EBI) sekä myöhäinen aivoiskemia (delayed cerebral ischemia, DCI). Tyypillisesti EBI määritellään välittömiksi SAV:n jälkeisiksi vaurioprosesseiksi, jotka tapahtuvat 72 tunnin sisällä SAV:sta, kun taas DCI koskee 72 tuntia primaarivuodon jälkeen ilmeneviä prosesseja. Kyseessä on osin samojen, jo primaarivuodon yhteydessä alkaneiden vaurioprosessien jatkumo (9–12).

Todennäköisinä jälkivauriota aiheuttavina tekijöinä pidetään mm. aivojen sähköisen toiminnan häiriöitä, mikrotromboositaipumusta, epätarkoituksenmukaista tulehdusvastetta, veriaivoesteen vaurioitumista ja sekä proksimaalisten aivoverisuonten että aivojen mikroverenkierron spasmeja (9–11). Potilaan neurologisen toipumisen arviointi on taudin alkuvaiheessa erittäin haastavaa. Ennustearviota SAV:n jälkeen voitaisiin tarkentaa ja primaarivuodosta selvinneiden hoitoa optimoida, jos käytettävissä olisi luotettavaa kehittyvän aivovaurion osoittavia biomerkkiaineita. Optimitilanteessa käytettävä merkkiaine toimisi luotettavana vaurion vaikeusasteen surrogaattina tietyille solutyypille tai rakenteelle (esimerkiksi neuronaalille vauriolle tai veriaivoesteen vauriolle). Toisaalta tarvetta olisi myös merkkiaineille, joilla voitaisiin luotettavasti arvioida systeemisiä prosesseja (esimerkiksi tulehdusvaste), joiden epätarkoituksenmukainen aktivaatio todennäköisesti johtaa lisääntyneisiin jälkivaurioihin. Lukuisia veren biomerkkiaineita on

näissä tarkoituksissa tutkittu, mutta toistaiseksi luotettavaa merkkiainetta ei ole löydetty (12–14).

Aineisto ja menetelmät

Väitöstutkimus koostui neljästä osatyöstä, joissa tutkittiin erityyppisten perifeerisen veren biomerkkiaineiden ennustearvoa neurologisessa toipumisessa SAV:n jälkeen sekä biomerkkiaineiden assosiaatioita muihin valittuihin klinisiin muuttujiin. Toteutimme tässä tarkoituksessa prospektiivisen havainnoivan tutkimuksen, johon rekrytoitiin 61 potilasta. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden oireiston alkuaika ei ollut tiedossa ja ne potilaat, joiden ensimmäisiä tutkimusverenäytteitä ei saatu kerättyä vuorokauden sisällä oireiston alusta. Rekrytoiduista potilaista 47 täytti nämä kriteerit.

Potilaiden neurologinen toipuminen arvioitiin polikliinisesti tai puhelinhaastattelulla kuuden kuukauden kuluttua primaarivuodosta käyttäen mRS-asteikkoa (modified Rankin Scale). Tutkimusta varten valitut muut kliiniset muuttujat olivat tulotilanteen kliinisen kuvan vakavuusaste,

primaarivuodon vaikeusaste tulovaiheen tietokonetomografiakuvassa, antimikrobiaalisen hoidon tarve tehohoitojakson aikana ja akuutti hydrokefalus (ventrikulostooman tarve vuorokauden sisällä SAV:sta). Niillä potilailla (22/47), joiden tehohoitto jatkui vähintään viisi vuorokautta, selvitimme myös oliko heitä hoidettu DCI:n takia. DCI:n hoito aloitettiin kliinisin perustein. Myös edellä mainittujen kliinisten muuttujien yhteys neurologiseen toipumiseen selvitettiin ja niiden assosiaatiot biomerkkiainepitoisuuksien välillä analysoitiin.

Ensimmäisessä osatyössä tutkittiin ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 -biomerkkiainetta (UCH-L1), toisessa osatyössä interleukin-6- ja high mobility group box 1 -biomerkkiaineita (IL-6 ja HMGB1), kolmannessa osatyössä soluble urokinase-type plasminogen activator receptor -merkkiainetta (suPAR) ja neljännessä osatyössä neuron specific enolase, S100 calcium-binding protein B ja matrix metalloproteinase-9 -biomerkkiaineita (NSE, S100B ja MMP-9). Käytettävät biomerkkiaineet valittiin siten, että ne edustaisivat

kallonsisäisen tilan eri solutyyppejä sekä kriittisen sairauden systeemi-vaikutuksia. NSE ja UCH-L1 valittiin kuvaamaan neuraalista vauriota, S100B valittiin gliasolukon merkkiaineeksi ja MMP-9 kuvastamaan veriaivoesteen vauriota. IL-6, HMGB1 sekä suPAR -biomerkkiaineet valittiin kuvastamaan kriittisen sairauden aiheuttamaa systeemistä tulehdusvastetta ja täten sairauden yleistä vaikeusastetta. Tutkimusverinäytteet analysoitiin 0, 12 ja 24 tunnin kuluttua potilaan tehohoidon alkamisesta ja tämän jälkeen vuorokauden välein, kunnes potilas siirrettiin teho-osastolta tai viiden vuorokauden seuranta-aika täyttyi. Biomerkkiainepitoisuudet määritettiin ELISA-menetelmällä.

Tulokset

Tutkimuksissa määritetyistä biomerkkiaineista ainoastaan UCH-L1 assosioitui tilastollisesti merkittävästi neurologiseen toipumiseen. Tulovaiheen jälkeen nouseva UCH-L1 -pitoisuus oli yhteydessä huonoon neurologiseen toipumiseen. Viiden vuorokauden tehohoitoseurannan

lopussa UCH-L1 -pitoisuudet olivat neurologisesti huonosti toipuneilla potilailla merkittävästi korkeammat kuin neurologisesti hyvin toipuneilla.

IL-6 -pitoisuudet olivat korkeat potilailla, joiden tulovaiheen kliininen taudinkuva oli vaikea-asteinen, mutta tulovaiheen IL-6 -pitoisuus ei kuitenkaan ollut yhteydessä potilaan neurologiseen toipumiseen. HMGB1 ei ollut yhteydessä valittuihin kliinisiin muuttujiin. Myöskään suPARilla ei ollut ennustevaikutusta neurologisen toipumisen suhteen eikä se assosioitunut muihinkaan valittuihin kliinisiin muuttujiin.

Alkuvaiheen korkeat S100B-pitoisuudet yhdistyivät lievääasteisempaan kliiniseen sairauskuvaan, mutta eivät olleet yhteydessä potilaan neurologiseen toipumiseen. NSE ja MMP-9 eivät myöskään yhdistyneet potilaan neurologiseen toipumiseen.

Johtopäätökset

SAV:n jälkeen nouseva UCH-L1 -pitoisuus oletettavasti kuvastaa aktiivisesti käynnissä olevaa hermostollista vauriota. Tulovaiheen IL-6 -pitoisuudet olivat korkeat potilailla,

joiden kliininen taudinkuva oli vaikea-asteinen. IL-6 -pitoisuusnousu ei kuitenkaan yhdistynyt potilaan neurologiseen toipumiseen, joten se todennäköisesti kuvastaa ainoastaan systeemisen tulehdusvasteen voimakkuutta, eikä suoranaista aivovauriota.

Aiemmissä tutkimuksissa S100B:n, NSE:n ja MMP-9:n ennusteellinen arvo on ollut lupaava. S100B -pitoisuusmäärittäjiä on ehdotettu jopa ohjaamaan kliinistä päätöksentekoa SAV jälkeen (15). Nyt saadut tulokset eivät kuitenkaan tue näiden biomerkkiaineiden kliinistä käyttöä potilaan tulevaa neurologista toipumista arvioitaessa.

Luotettavat biomerkkiaineet voivat tulevaisuudessa ohjata SAV:n jälkeistä kliinistä päätöksentekoa esimerkiksi helpottamalla hoitojen oikea-aikaista kohdentamista. Lisätutkimuksia tällaisten merkkiaineiden löytämiseksi tarvitaan. Tämän aiheiston perusteella erityisesti UCH-L1:n suhteen jatkotutkimukset ovat perusteltuja. Tietoa biomerkkiaineiden pitoisuusmuutoksista tulisi jatkossa yhdistää tarkempaan neuroradiologiseen kuvantamiseen sekä multimo-
daaliseen neuromonitorointiin. ■

Viitteet

1. Korja, M. et al. Risk Factors and Their Combined Effects on the Incidence Rate of Subarachnoid Hemorrhage – A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 8, e73760–7 (2013).
2. Korja, M. et al. Cause-specific mortality of 1-year survivors of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 80, 481–486 (2013).
3. Al-Khindi, T., Macdonald, R. L. & Schweizer, T. A. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 41, e519–36 (2010).
4. Bor, A. S. E., Koffijberg, H., Wermer, M. J. H. & Rinkel, G. J. E. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 74, 1671–1679 (2010).
5. Connolly, E. S. et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43, 1711–1737 (2012).
6. Naidech, A. M. et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch. Neurol.* 62, 410–416 (2005).
7. Macdonald, R. L., Pluta, R. M. & Zhang, J. H. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol* 3, 256–263 (2007).
8. Cahill, J. & Zhang, J. H. Subarachnoid Hemorrhage: Is It Time for a New Direction? *Stroke* 40, S86–S87 (2009).
9. Savarraj, J. et al. Early Brain Injury Associated with Systemic Inflammation After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 28, 203–211 (2017).
10. Macdonald, R. L. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* 10, 44–58 (2013).
11. Tso, M. K. & Macdonald, R. L. Acute microvascular changes after subarachnoid hemorrhage and transient global cerebral ischemia. *Stroke Research and Treatment* 2013, 425281–9 (2013).
12. Hong, C. M. et al. Biomarkers as outcome predictors in subarachnoid hemorrhage – a systematic review. *Biomarkers* 19, 95–108 (2014).
13. Przybycien-Szymanska, M. M. & Ashley, W. W., Jr. Biomarker Discovery in Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 24, 1453–1464 (2015).
14. Lucke-Wold, B. et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *IJMS* 17, 497–17 (2016).
15. Kellermann, I., Kleindienst, A., Hore, N., Buchfelder, M. & Brandner, S. Early CSF and Serum S100B Concentrations for Outcome Prediction in Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 145, 79–83 (2016).