

# A Path to Precision Medicine: Incorporating Blood-Based Biomarkers in Stroke Rehabilitation

Biomarkers are biological variables that can be measured and quantified and which provide valuable information about the physiologic state or diseases. Broadly, biomarkers include not only the laboratory results for various specimens but also the findings of functional assessments and imaging tests. The term is also used, in a narrower meaning, to indicate a sign that can be measured from a blood sample. Biomarkers are useful for early diagnosis, differentiation of etiologies, and predicting prognosis in various diseases. Precision medicine has been proposed as a feature of future medicine. Precision medicine refers to a medical model that provides the most appropriate treatment based on an individual patient's genetics, medical condition, environment, and lifestyle. With the wide range of data for various types of biomarkers, machine learning algorithms capable of processing these data, and the rapid development of computation power, precision medicine has become a popular trend in medicine. However, precision medicine remains in its early stages in the field of rehabilitation medicine. The additional identification and combination of biomarkers, combined with data on disease, patient characteristics, and functional assessment will accelerate the development of precision medicine in rehabilitation therapy. In the study by Yoon et al. [1] published in this volume, the authors analyzed data from the Korean Stroke Cohort (KOSCO) study and the correlation between the initial blood test results after stroke and the trajectories of functional recovery [2]. They reported that initial hyperglycemia was negatively associated with the ultimate functional recovery even in non-diabetic patients with ischemic stroke. This finding is consistent with those from previous studies. In 2012, Hasan et al. [3] conducted a systematic review and meta-analysis of 141 clinical studies on 136 biomarkers. They reported that markers showing significant correlations with stroke diagnosis, namely C-reactive protein (CRP), P-selectin, homocysteine, blood glucose, and fibrinogen levels, were also significant markers for the prediction of prognosis using the modified Rankin Scale. Blood glucose level was associated with the risk for clinical worsening within the next 48 hours, the risk for in-hospital mortality, and the risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy. The study by Yoon et al. [1] published in this volume has clinical implications of importance in that it has a higher sample size compared to previous studies and included a relatively milder group of participants who did not die during the study period. Thus, the results of this *Annals of Rehabilitation Medicine* Editorial Ann Rehabil Med 2021;45(5):341-344 pISSN: 2234-0645 • eISSN: 2234-0653

<https://doi.org/10.5535/arm.21171> A Path to Precision Medicine: Incorporating Blood-Based Biomarkers in Stroke Rehabilitation Byung-Mo Oh, MD, PhD<sup>1,2</sup> 1 Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul; 2 National Traffic Injury Rehabilitation Hospital, Yangpyeong, Korea Received October 18, 2021; Accepted October 25, 2021; Published online October 31, 2021 Corresponding author: Byung-Mo Oh Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea. Tel: +82-2-2072-2619, Fax: +82-2-6072-5244, E-mail: moya1@snu.ac.kr ORCID: Byung-Mo Oh (<https://orcid.org/0000-0001-9353-7541>). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2021 by Korean Academy of Rehabilitation Medicine Byung-Mo Oh 342 [www.e-arm.org](http://www.e-arm.org)

study demonstrated the potential utility of blood-based biomarkers in the prediction of long-term functional outcome after stroke. POTENTIAL USE SCENARIOS OF BLOOD-BASED BIOMARKERS IN STROKE CARE Biomarkers have various potential uses in stroke management [4] (Table 1). The actively investigated areas for the application of biomarkers include the use of blood biomarkers for the early diagnosis of stroke and determining the status of its emergency. For example, blood levels of creatine kinase MB (CK-MB) fraction and troponin have been evaluated for the early diagnosis of myocardial infarction. However, compared to myocardial infarction, no effective biomarkers have been validated for stroke. For early diagnosis, biomarker levels must increase in the blood early after stroke and be specific to not only brain tissues but also the pathophysiology of stroke. However, it is difficult to identify the increase in blood concentrations of brain-specific biomarkers at early phases due to the blood-brain barrier, which continues to be a limitation. Furthermore, clinically, as diffusion-weighted magnetic resonance imaging has high imaging speed; and high sensitivity and specificity, it is difficult for novel biomarkers to replace this diagnostic modality. However, biomarkers provide additional information that can assist with more rapid and accurate decisionmaking for disease management. For example, information from biomarker panels obtained at admission accelerated decision-making for the use of thrombolytics [5]. Biomarkers can also be useful in rehabilitation to predict the response to specific treatments or for stratification based on the risk of complications. Studies have investigated the potential of blood biomarkers for the prediction of functional prognosis after stroke. For example, fibrinogen [6] and CRP [7] levels are associated with a poor prognosis. A systematic review by Whiteley et al. [8] in 2009 indicated that while some biomarkers were consistently correlated with stroke prognosis in studies published between 1996 and 2007, these did not increase the predictability in clinical settings. In their 2012 prospective study using various blood biomarkers to predict the prognosis of 270 stroke patients, Whiteley et al. [9] measured blood biomarker concentra-

Table 1. Potential roles of biomarkers in stroke management Phases Pre-hospital/emergency Acute in-hospital care Inpatient rehabilitation Research/others Potential roles Earlier diagnosis Aiding in triage Risk stratification for acute management Prognostication Predicting risks of the aggravation of brain edema Early detection of acute complications Prognostication of functional recovery Predicting functional recovery Early detection of post-acute complications Personalize rehab management Surrogate markers for neurological recovery Surrogate markers for functional recovery Promising biomarkers Imaging biomarkers Blood biomarkers Clinical assessment Imaging biomarkers Blood biomarkers Clinical assessment Blood biomarkers Clinical assessment Imaging biomarkers Electrophysiologic studies Blood biomarkers Biomarkers in Stroke Rehabilitation

www.e-arm.org 343 tions within 24 hours of the onset of ischemic stroke and evaluated mortality rate or correlation with disability after 3 months. While they reported a significant correlation between interleukin-6 and N-terminal-pro hormone B-type natriuretic peptide levels, the predictability did not increase for these two biomarkers compared to prognosis prediction based on the clinical information. Thus, while biomarkers significantly associated with poor prognosis have been identified, superior clinical prediction models are already available, namely the National Institutes of Health Stroke Scale and age.

**LIMITATIONS AND THE FUTURE OF BIOMARKERS IN STROKE REHABILITATION** In consideration of the complex pathophysiology of stroke and resulting disabilities, there are clear limitations of blood biomarkers. First, biomarkers do not provide information on the lesion location. Even if the infarct volume may be the same, the functional prognosis differs greatly between those occurring in the parietal association area or the internal capsule posterior limb. However, it is difficult to predict this differential information based only on blood biomarker concentrations. Second, the blood-brain barrier results in a significant delay in the expression of brain tissue-specific biomarkers in the blood. Third, study results indicate that it is difficult for a single biomarker to have sufficient sensitivity and specificity for clinical applications. Therefore, approaches for biomarker panels using multiple important biomarkers will be required. Unfortunately, there have been very little literature on biomarkers related to stroke rehabilitation. Clinical and neurophysiological measurements, as well as imaging study results, have previously been used to predict patients' functional recovery [10,11]. In order to prepare for the coming era of precision medicine, it is essential to not only adequately evaluate and quantify various functional outcomes in detail but also to understand the biological changes that occur at the beginning of the disease and throughout rehabilitation therapy. For this reason, prospective clinical studies that not only evaluate the functional level of patients but also collect blood biomarkers should be actively conducted. It would be ideal to form a multicenter research consortium including investigators from various areas. Furthermore, large-scale studies such as the KOSCO project need to fully consider, from the planning stage, whether to include blood biomarker collection.

**CONFLICT OF INTEREST** No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

# Путь к Доказательной медицине: включение биомаркеров крови в реабилитацию после инсульта

Биомаркеры - это биологические переменные, которые можно измерить и количественно оценить, и которые предоставляют ценную информацию о физиологическом состоянии или заболеваниях. В целом биомаркеры включают не только лабораторные результаты для различных образцов, но также результаты функциональной оценки и визуализационных тестов. Этот термин также используется в более узком значении для обозначения признака, который можно измерить по образцу крови. Биомаркеры полезны для ранней диагностики, дифференциации этиологии и прогнозирования прогнозов при различных заболеваниях. Точная медицина была предложена как особенность медицины будущего. Под прецизионной медициной понимается медицинская модель, которая обеспечивает наиболее подходящее лечение в зависимости от генетики конкретного пациента, состояния здоровья, окружающей среды и образа жизни. Благодаря широкому диапазону данных для различных типов биомаркеров, алгоритмам машинного обучения, способным обрабатывать эти данные, и быстрому развитию вычислительной мощности, точная медицина стала популярной тенденцией в медицине. Однако в области реабилитационной медицины точная медицина все еще находится на ранней стадии. Дополнительная идентификация и комбинация биомаркеров в сочетании с данными о заболевании, характеристиках пациентов и функциональной оценке ускорит развитие точной медицины в реабилитационной терапии. В исследовании Yoon et al, опубликованные в этом сборнике, авторы проанализировали данные исследования Korean Stroke Cohort (KOSCO) и корреляцию между исходными результатами анализа крови после инсульта и траекториями функционального восстановления. Они сообщили, что первоначальная гипергликемия была отрицательно связана с окончательным функциональным восстановлением даже у недиабетических пациентов с ишемическим инсультом. Этот вывод согласуется с результатами предыдущих исследований. В 2012 году Хасан и др. провели систематический обзор и метаанализ 141 клинического исследования 136 биомаркеров. Они сообщили, что маркеры, показывающие значительную корреляцию с диагнозом инсульта, а именно С-реактивный белок (СРБ), Р-селектин, гомоцистеин, уровень глюкозы в крови и фибриногена, также были значимыми маркерами для прогнозирования прогноза с использованием модифицированной шкалы Рэнкина. Уровень глюкозы в крови был связан с риском клинического ухудшения в

течение следующих 48 часов, риском внутрибольничной смертности и риском геморрагической трансформации после тромболитической терапии. В 2012 году Хасан и др. [3] провели систематический обзор и метаанализ 141 клинического исследования 136 биомаркеров. Они сообщили, что маркеры, показывающие значительную корреляцию с диагнозом инсульта, а именно С-реактивный белок (СРБ), Р-селектин, гомоцистеин, уровень глюкозы в крови и фибриногена, также были значимыми маркерами для прогнозирования прогноза с использованием модифицированной шкалы Рэнкина. Уровень глюкозы в крови был связан с риском клинического ухудшения в течение следующих 48 часов, риском внутрибольничной смертности и риском геморрагической трансформации после тромболитической терапии. Исследование Yoon et al. [1], опубликованная в этом сборнике, имеет важное клиническое значение, так как имеет больший размер выборки по сравнению с предыдущими исследованиями и включает относительно более мягкую группу участников, которые не умерли в течение периода исследования. Таким образом, результаты этого Annals of Rehabil Med. От редакции Ann Rehabil Med 2021 Путь в прецизионную медицину.

Это статья в открытом доступе, распространяемая в соответствии с условиями некоммерческой лицензии Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе. при условии правильного цитирования оригинальной работы. Авторские права © 2021 Корейская академия реабилитационной медицины Byung-Mo Oh 342 Исследование [www.e-arm.org](http://www.e-arm.org) продемонстрировало потенциальную полезность биомаркеров на основе крови для прогнозирования долгосрочных функциональных результатов после инсульта. **СЦЕНАРИИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ ПРИ УХОДЕ ЗА ИНСУЛЬТОМ Биомаркеры** могут иметь различное потенциальное применение при лечении инсульта). Активно исследуемые области применения биомаркеров включают использование биомаркеров крови для ранней диагностики инсульта и определения статуса его неотложной помощи. Например, для ранней диагностики инфаркта миокарда оценивались уровни в крови фракции креатинкиназы MB (СК-MB) и тропонина. Однако по сравнению с инфарктом миокарда эффективные биомаркеры для инсульта не проверены. Для ранней диагностики уровни биомаркеров должны повышаться в крови сразу после инсульта и быть специфичными не только для тканей мозга, но и для патофизиологии инсульта. Однако на ранних этапах сложно идентифицировать повышение концентрации в крови специфических для мозга биомаркеров из-за гематоэнцефалического барьера, который продолжает оставаться ограничением. Кроме того, с клинической точки зрения, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография имеет высокую скорость визуализации; и высокая чувствительность и специфичность, новым биомаркерам трудно заменить этот диагностический метод. Однако биомаркеры предоставляют

дополнительную информацию, которая может помочь в более быстром и точном принятии решений по управлению заболеванием. Например, информация из панелей биомаркеров, полученная при поступлении, ускорила принятие решения о применении тромболитиков. Биомаркеры также могут быть полезны в реабилитации для прогнозирования реакции на конкретное лечение или для стратификации на основе риска осложнений. Исследования изучали потенциал биомаркеров крови для прогнозирования функционального прогноза после инсульта. Например, уровни фибриногена и CRP связаны с плохим прогнозом. Таким образом, хотя биомаркеры, в значительной степени связанные с плохим прогнозом, были идентифицированы, уже доступны лучшие модели клинического прогнозирования, а именно шкала инсульта Национального института здравоохранения и возраст. **ОГРАНИЧЕНИЯ И БУДУЩЕЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ИНСУЛЬТА** Принимая во внимание сложную патофизиологию инсульта и связанных с ним нарушений, существуют явные ограничения биомаркеров крови. Во-первых, биомаркеры не дают информации о локализации поражения. Даже если объем инфаркта может быть таким же, функциональный прогноз сильно отличается для тех, которые возникают в области теменной области или внутренней капсулы задней ветви. Однако трудно предсказать эту дифференциальную информацию, основываясь только на концентрациях биомаркеров в крови. Во-вторых, гематоэнцефалический барьер приводит к значительной задержке экспрессии биомаркеров, специфичных для ткани мозга, в крови. В-третьих, результаты исследования показывают, что одному биомаркеру сложно иметь достаточную чувствительность и специфичность для клинического применения. Следовательно, потребуются подходы для панелей биомаркеров с использованием нескольких важных биомаркеров. К сожалению, очень мало литературы по биомаркерам, связанным с реабилитацией после инсульта. Клинические и нейрофизиологические измерения, а также результаты визуализирующих исследований ранее использовались для прогнозирования функционального восстановления пациентов. Чтобы подготовиться к грядущей эре точной медицины, важно не только адекватно оценивать и количественно определять различные функциональные результаты в деталях, но также понимать биологические изменения, которые происходят в начале болезни и на протяжении всей реабилитационной терапии.

Чтобы подготовиться к грядущей эре точной медицины, важно не только адекватно оценивать и количественно определять различные функциональные результаты в деталях, но также понимать биологические изменения, которые происходят в начале болезни и на протяжении всей реабилитационной терапии. По этой причине следует активно проводить проспективные клинические исследования, которые не только оценивают функциональный уровень пациентов, но и собирают информацию о биомаркерах крови. Было бы идеально сформировать многоцентровый исследовательский консорциум, включающий исследователей из разных областей. Более

того, крупномасштабные исследования, такие как проект KOSCO, должны полностью учитывать на этапе планирования, включать ли сбор биомаркеров крови.