

Klinicznie bezobjawowe („nieme”) udary mózgu

Silent brain infarcts

Mieszko Zagrajek, Anna Pokryszko-Dragan, Konstanty Gurański

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

„Nieme” udary mózgu (SBI, *silent brain infarcts*) są klinicznie bezobjawowymi ogniskami zawałowymi mózgu wykrywanymi za pomocą badań neuroobrazowych — głównie rezonansu magnetycznego głowy. Mimo braku klinicznie istotnych objawów udaru mózgu, w SBI występują jednak dyskretne cechy deficytu neurologicznego i zaburzenia funkcji poznawczych. W ogromnej większości SBI mają postać udarów lakunarnych, a u ich podłoża leży choroba małych naczyń mózgowych, wywołana głównie nadciśnieniem tętniczym. „Nieme” udary wiążą się z występowaniem poważnych powikłań klinicznych; zwiększają ryzyko udaru pełnoobjawowego, rozwoju zaburzeń poznawczych i zespołu otępiennego oraz śmiertelności.

Udar Mózgu 2009; 11 (1): 9–12

Słowa kluczowe: „nieme” udary mózgu, choroba małych naczyń mózgowych, udary lakunarne, neuroobrazowanie

Abstract

Silent brain infarcts (SBI) are frequently found on MRIs of brains of healthy elderly persons. Although silent infarcts lack clinically overt stroke-like symptoms, they are associated with subtle deficits in physical and cognitive function. Most infarcts are lacunes, of which hypertensive small-vessel disease is the main cause. SBI have significant prognostic implications by increasing the risk of subsequent stroke, cognitive impairment, dementia and mortality.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2009; 11 (1): 9–12

Key words: silent brain infarcts (SBI), small vessel disease, lacunar infarcts, neuroimaging

Wprowadzenie

„Nieme” udary mózgu (SBI, *silent brain infarcts*) to ogniska zawałowe mózgu, uwidocznione w badaniach neuroobrazowych (tomografii komputerowej [TK]/rezonansie magnetycznym [MR, *magnetic resonance*] głowy), które nie ujawniły się klinicznie (brak objawów przejściowego napadu niedokrwiennego [TIA, *transient ischaemic attack*]/dokonanego udaru w wywiadzie chorobowym). U chorych z SBI, mimo braku ewidentnych ostrych objawów udaru, często występują subtelne cechy deficytu neurologicznego — zaburzenia w polu widzenia, upośledzenie sprawności chodu z tendencją do upadków, ograniczenie wydolności fizycznej, uczucie ogólnego osłabienia, obniżenie

nastroju czy depresja [1–5]. Dotyczy to szczególnie osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym i nierzadko wiąże się z poważnymi następstwami klinicznymi i zwiększeniem śmiertelności. Zatem SBI to narastający problem zdrowotny w starzejącym się społeczeństwie [6].

Epidemiologia

„Nieme” udary mózgu występują z zaskakująco dużą częstością; na podstawie przeprowadzonych badań z użyciem MR stwierdzono, że SBI dotyczą w populacji ogólnej ponad 25% zdrowych osób powyżej 70. roku życia [7, 8]. Są one aż 5-krotnie częstsze niż udary objawowe [7, 8]. W wybranych grupach chorych (pacjenci z zaawansowanym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek czy ciężką depresją) częstość SBI może dochodzić nawet do 50% [9–11].

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka SBI nie odbiegają istotnie od czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu. Najważniejszymi spośród nich są wiek oraz nad-

Adres do korespondencji:

lek. Mieszko Zagrajek
Katedra i Klinika Neurologii
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Akademicki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław
tel.: 0 71 734 31 00, faks: 0 71 734 31 09
e-mail: miemat@o2.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 1 czerwca 2009 r.
Zaakceptowano do druku: 23 czerwca 2009 r.

ciśnienie tętnicze. Obecność retinopatii nadciśnieniowej może być wskaźnikiem pomocnym w identyfikacji pacjentów zagrożonych rozwojem SBI, niezależnie od aktualnej wartości ciśnienia tętniczego [12]. Innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko SBI są: dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób naczyniowych, cukrzyca, migotanie przedsionków, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy, nadmierne spożywanie alkoholu oraz palenie tytoniu [13–19]. Potwierdzono częstsze SBI u pacjentów z zespołem bezdechu podczas snu [20].

Czynnikiem ryzyka rozwoju SBI jest także zwiększenie grubości kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*) oraz zwężenie tętnicy szyjnej w przebiegu miażdżycy, widoczne w badaniu ultrasonograficznym (USG) tętnic zewnątrzczaszkowych [21]. Zwiększone ryzyko wystąpienia SBI w obrębie tylnego obszaru unaczynienia mózgu, zwłaszcza w mózdzku, zaobserwowano u osób z migrenowymi bólami głowy [22]. Największe ryzyko dotyczy chorych na migrenę z towarzyszącą aurą oraz napadami bólu głowy częstszymi niż raz w miesiącu [22, 23]. Do rozwoju SBI predysponuje również przewlekła niewydolność nerek, z towarzyszącym nadciśnieniem nerkowo-pochodnym oraz obniżonym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) [24]. „Nieme” udary mózgu występują wyraźnie częściej u chorych z zespołem metabolicznym (współwystępowanie otyłości typu brzuszego, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego oraz dyslipidemii) [25]. Pacjenci, u których współistnieją nasilone czynniki ryzyka chorób naczyniowych, są narażeni na występowanie SBI w młodszy wieku [26].

Etiopatogeneza

„Nieme” udary mózgu przyjmują głównie postać małych udarów lakunarnych, zlokalizowanych podkorowo (> 90 % wszystkich SBI) — najczęściej w obrębie jąder podstawy, we wzgórzu, torebce wewnętrznej oraz w pniu mózgu. Powstają w wyniku zamknięcia pojedynczych tętniczek przeszywających [27]. Panuje powszechna zgoda co do tego, że u podłoża SBI leży choroba małych naczyń mózgowych (SVD, *small vessel disease*) dotycząca długich tętniczek przeszywających (*aa. lenticulostriatae*, *aa. thalamoperforantes*) i spowodowana głównie nadciśnieniem tętniczym [27]. Poza „niemymi” udarami, SVD powoduje poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych Virchowa-Robina (VRs, *Virchow-Robin spaces*), które są istotnym i niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju SBI

w obszarze jąder postawy mózgu, a także rozlane uszkodzenia istoty białej mózgu o charakterze leukoarajozy [28]. Poszerzone przestrzenie Virchowa-Robina można traktować jako wskaźnik nasilenia SVD, objawiającej się klinicznie jako SBI, udar lakunarny czy leukoarajoza [28]. Kolejną patologią w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, związaną z mikroangiopatią naczyń mózgowych, są samoistne mikrokrwawienia śródmózgowe (SBMB, *spontaneous brain microbleed*) — małe, jednorodnie, krągłe ogniska hipointensywne w sekwencji T₂ MR, będące pod względem histopatologicznym depozytami hemosyderyny, zlokalizowanymi w obrębie przestrzeni okołonaczyniowych [29, 30]. Asymptomatyczne SBMB wykazują ścisły związek z obecnością SBI, udarów lakunarnych oraz stopniem nasilenia leukoarajozy i są wyraźnie częstsze u chorych z nawracającymi udarami mózgu [29, 30].

Diagnostyka

Kluczowymi dla rozpoznania SBI są badania neuroobrazowe — TK oraz MR głowy. Według autorów japońskich [31], stwierdzenie równoczesnego podwyższenia stężeń akroleiny (toksycznego związku organicznego uwalnianego w odpowiedzi na uszkodzenie neuronalne w przebiegu udaru mózgu lub chorób neurozwyrodnieniowych), interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*) oraz białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy pozwala rozpoznać SBI z bardzo wysoką czułością i swoistością (wynoszącą odpowiednio 89% oraz 91%). Ponadto w SBI wykazano podwyższone stężenie frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) w surowicy oraz obniżoną liczbę płytek krwi [31]. Wzrost stężenia lipidów frakcji LDL wykazywano także w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z objawowym udarem mózgu [32]. Innymi markerami biochemicznymi, związanymi z SBI, są: podwyższone stężenia rozpuszczalnej cząsteczki adhezji międzykomórkowej typu 1 (sICAM-1, *soluble intercellular adhesion molecule type 1*) oraz cząsteczki adhezyjnej komórek śródbłonka typu 1 (sVCAM-1, *soluble vascular cell adhesion molecule type 1*), przy czym sICAM-1 może odgrywać istotną rolę zwłaszcza w rozwoju SBI u chorych na cukrzycę typu 2 [33].

Powikłania „niemych” udarów mózgu

„Nieme” udary mózgu zwiększają ryzyko wystąpienia udaru mózgu w porównaniu z ogólną populacją 2–4 razy — niezależnie od obecności innych czynników ryzyka chorób naczyniowych

mózgu [34–36]. Największe ryzyko objawowego udaru występuje wtedy, gdy SBI współistnieją z zaawansowanym uszkodzeniem istoty białej o charakterze leukoarajozy [37]. Następcze udary mózgu przyjmują najczęściej postać udarów lakunarnych [38].

Obecność SBI zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych; ponad 2-krotnie wzrasta ryzyko rozwoju zespołu otępiennego, w tym również choroby Alzheimerera [39]. „Nieme” udary mózgu to uznany czynnik ryzyka łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*) [40]. W zależności od lokalizacji „niemych” ognisk występują odmienne wzory deficytu poznawczego. Strategiczne „nieme” udary zlokalizowane we wzgórzu objawiają się dominującym upośledzeniem funkcji poznawczych związanych z rozwiązywaniem testów pamięciowych, natomiast SBI umiejscowione poza wzgórzem ujawniają się w zadaniach służących ocenie zdolności psychomotorycznych [39, 41].

„Nieme” udary mózgu (podobnie jak samoistne mikrokrwawienia śródmózgowe), osłabiając mechanizmy naprawcze związane z plastycznością mózgu, przyczyniają się do pogłębienia niepełnosprawności chorych, istotnie ograniczając możliwości rehabilitacji poudarowej [29]. Wreszcie, obecność SBI oraz uszkodzenia istoty białej podkorowej (leukoarajozy) znacząco przyczynia się do zwiększenia śmiertelności, a główną przyczynę zgonu stanowi następczy, objawowy udar mózgu [36]. Uwidocznienie w obrazach MR mózgowia SBI oraz współistniejącej, zaawansowanej leukoarajozy w populacji zdrowych osób w podeszłym wieku oznacza wyraźne zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru objawowego oraz śmiertelności [36].

Podsumowanie

„Nieme” udary mózgu należą do szerokiego spektrum klinicznych następstw SVD, obok leukoarajozy, udarów lakunarnych, poszerzonych VRs oraz samoistnych mikrokrwawień śródmózgowych. Wymienione stany chorobowe są najbardziej charakterystyczne dla osób w podeszłym wieku, obciążonych czynnikami ryzyka chorób naczyniowych i bardzo często współistnieją ze sobą, pogarszając wyraźnie stan kliniczny pacjentów oraz wpływając negatywnie na rokowanie długoterminowe. „Nieme” udary mózgu, wykrywane zwykle przypadkowo w badaniach neuroobrazowych, to narastający problem zdrowotny w starzejącym się społeczeństwie [6].

Piśmiennictwo

- Price T.R., Manolio T.A., Kronmal R.A. i wsp.: Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. *Stroke* 1997, 28, 1158–1164.
- Newman A.B., Gottdiener J.S., McBurnie M.A. i wsp.: CHS Research Group. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001, 56, 158–166.
- Rosano C., Kuller L.H., Chung H. i wsp.: Subclinical brain magnetic resonance imaging abnormalities predict physical functional decline in high-functioning older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005, 53, 649–654.
- Rosano C., Brach J., Longstreth W.T. Jr, Newman A.B.: Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006, 26, 52–60.
- Steffens D.C., Krishnan K.R.R., Crump C., Burke G.L.: Cerebrovascular disease and evolution of depression symptoms in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002, 33, 1636–1644.
- Norrving B.: Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Pract. Neurol.* 2008, 8, 222–228.
- Vermeer S.E., Longstreth Jr W.T., Koudstaal P.J.: Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007, 6, 611–619.
- Bots M.L., Looman S.J., Koudstaal P.J. i wsp.: Prevalence of stroke in the general population: the Rotterdam Study. *Stroke* 1996, 27, 1499–501.
- Kobayashi S., Ikeda T., Moriya H., Ohtake T., Kumagai H.: Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 35–41.
- Yamshita H., Fujikawa T., Yanai I., Morinobu S., Yamawaki S.: Cognitive dysfunction in recovered depressive patients with silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology* 2002, 45, 12–18.
- Eguchi K., Kario K., Shimada K.: Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 2003, 34, 2471–2474.
- Kwon H.M., Kim B.J., Oh J.Y. i wsp.: Retinopathy as an indicator of silent brain infarction in asymptomatic hypertensive subjects. *J. Neurol. Sci.* 2007, 252, 159–162.
- Morrison A.C., Fornage M., Liao D., Boerwinkle E.: Parental history of stroke predicts subclinical but not clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2000, 31, 2098–2102.
- Kohara K., Fujisawa M., Ando F. i wsp.: MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: the NILS-LSA study. *Stroke* 2003, 34, 1130–1135.
- Longstreth W.T. Jr, Dulberg C., Manolio T.A. i wsp.: Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002, 33, 2376–2382.
- Matsui T., Arai H., Yuzuriha T. i wsp.: Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001, 32, 1116–1169.
- Kinney T.R., Sleeper L.A., Wang W.C. i wsp.: Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Pediatrics* 1999, 103, 640–645.
- den Heijer T., Vermeer S.E., van Dijk E.J. i wsp.: Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 992–997.
- Howard G., Wagenknecht L.E., Cai J. i wsp.: Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998, 29, 913–917.
- Minoguchi K., Yokoe T., Tazaki T. i wsp.: Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 175, 612–617.
- Inoue K., Matsumoto M., Shono T. i wsp.: Increased intima-media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factors for silent brain infarcts. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2007, 16, 14–20.
- Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. i wsp.: Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004, 291, 427–434.
- Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., van Buchem M.A.: Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005, 128, 2068–2077.

24. Kobayashi M., Hirawa N., Yatsu K. i wsp.: Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 201–207.
25. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. i wsp.: Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006, 37, 466–470.
26. Giele J.L., Witkamp T.D., Mali W.P., van der Graaf Y.: Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke* 2004, 35, 742–746.
27. Fisher C.M.: Lacunar infarcts: a review. *Cerebrovasc. Dis.* 1991, 1, 311–320.
28. Rouhl R.P.W., van Oostenbrugge R.J., Knottnerus I.L.H., Staals J.E.A., Lodder J.: Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity. *J. Neurol.* 2008, 255, 692–696.
29. Cordonnier C., Al-Shahi R., Wardlaw J.: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007, 130, 1988–2003.
30. Gao T., Wang Y., Zhang Z.: Silent cerebral microbleeds on susceptibility-weighted imaging of patients with ischemic stroke and leukoaraiosis. *Neurol. Res.* 2008, 30, 272–276.
31. Yoshida M., Tomitori H., Machi Y. i wsp.: Acrolein, IL-6 and CRP as markers of silent brain infarction. *Atherosclerosis* 2009, 203, 557–562.
32. Lampl Y., Paniri Y., Eshel Y., Sarova-Pinhas I.: Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase levels in early stroke and transient ischemic attacks. *Stroke* 1990, 21, 854–857.
33. Umemura T., Kawamura T., Sakakibara T. i wsp.: Association of soluble adhesion molecule and C-reactive protein levels with silent brain infarction in patients with and without type 2 diabetes. *Curr. Neurovasc. Res.* 2008, 5, 106–111.
34. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. i wsp.: Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2001, 57, 1222–1229.
35. Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B.: Silent brain infarcts and white-matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan study. *Stroke* 2003; 34: 1126–1129.
36. Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S. i wsp.: Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2006, 15, 57–63.
37. Kuller L.H., Longstreth Jr W.T., Arnold A.M. i wsp.: White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke* 2004, 35, 1821–1825.
38. Jackson C., Sudlow C.: Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005, 128, 2507–2517.
39. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B.: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline: the Rotterdam Scan study. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1215–1222.
40. Lopez O.L., Jagust W.J., Becker J.T. i wsp.: Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study, part 2. *Arch. Neurol.* 2003, 60, 1394–1399.
41. Bogousslavsky J., Regli F., Uske A.: Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology* 1988, 38, 837–848.