

# 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 T<sub>2</sub> 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 śródbłonna 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.