

Tihi infarkt mozga

Silent brain infarct

Lidija Tuškan-Mohar*, Adriana Prunk Drmić, David Bonifačić, Igor Antončić, Olivio Perković, Siniša Dunatov

Sažetak. Akutni infarkt mozga svojim nastupom i simptomima uzrokuje relativno jasnu i prepoznatljivu kliničku sliku, no postoje kronične pojedinačne i/ili difuzne ishemične lezije mozga koje su klinički asimptomatske i duže vremena se ne prepoznaju. Termin **tihi infarkt mozga** često se koristi za opis infarkta mozga koji se slučajno utvrdi u osoba koje nikad ranije u svojoj povijesti bolesti nisu imale kliničke simptome tranzitorne ishemijske atake ili moždanog udara. Može ga se utvrditi obdukcijom ili neuroradiološkim pretragama, kompjutoriziranom tomografijom i magnetskom rezonancijom mozga. Radi se najčešće o malom infarktu u dubokim subkortikalnim regijama mozga i morfološki je sličan simptomatskom lakunarnom infarktu. Lakunarna ishemična lezija mozga posljedica je okluzije duboke, penetrantne arterije u čijoj se osnovi uglavnom nalazi hipertenzivna moždana mikroangiopatija. Tihom infarktu mozga posljednje se desetljeće pridaje velika pažnja jer su studije pokazale da prisutnost tihog infarkta mozga dvostruko povećava rizik nastanka simptomatskog moždanog udara i demencije. U ovom preglednom članku prikazujemo epidemiologiju, patofiziološka obilježja, čimbenike rizika i moguće posljedice tihog infarkta mozga.

Ključne riječi: čimbenici rizika, demencija, moždana mikroangiopatija, moždani udar

Abstract. With its onset and symptoms the acute brain stroke causes relatively clear and recognizable clinical features. However, there are chronic, single and/or diffuse ischemic brain lesions which are clinically asymptomatic and which take longer to recognize. The term "silent brain infarct" is frequently used to describe the brain infarct which is determined with the autopsy by chance or which could be determined with computerized tomography. Such brain infarct could also be determined using the brain magnetic resonance imaging on people who never before had clinical symptoms transient ischemic attack or brain stroke in their lives. For the most of the time this is about small infarct in deep sub-cortical brain regions. It is morphologically similar to symptomatic lacunar infarct. Lacunar ischemic brain lesion is the consequence of the deep, perforating artery occlusion. Its base is mainly the hypertensive brain microangiopathy. The silent brain infarct is given great attention in the last decade because the studies show the silent brain infarct presence doubles the symptomatic brain stroke and dementia risk. In this review we show the epidemiology, the pathophysiological attributes, the risk factors and possible silent brain infarct consequences.

Key words: cerebral microangiopathy, dementia, risk factors, stroke

Klinika za neurologiju, KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 14. 10. 2012.

Prihvaćeno: 5. 2. 2013.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Lidija Tuškan-Mohar, dr. med.**

Klinika za neurologiju, KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: ltuskan@net.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Cerebrovaskularne bolesti pripadaju kroničnim, masovnim nezaznim bolestima. Radi se o bolestima kod kojih su jedna ili više krvnih žila koje snabdijevaju mozak kisikom i hranjivim tvarima oštećene patološkim procesom, a posljedično dolazi do oštećenja moždanog parenhima. Moždani udar (MU) jedan je od najvećih javnozdravstvenih i socijalno-ekonomskih problema u Republici Hrvatskoj i u svijetu zbog visoke stope mortaliteta i

Moždani udar među vodećim je uzrocima mortaliteta i invaliditeta:

- tihi infarkt mozga smatra se pretkazivačem nadolazećeg simptomatskog ishemijskog moždanog udara i demencije;
- izdvajanjem čimbenika rizika za nastanak tihog infarkta mozga moglo bi se osigurati probir visokorizične skupine i tako smanjiti nastanak simptomatskog moždanog udara.

osobito invaliditeta koji zahtijeva dugotrajno i skupo liječenje. U većini zemalja razvijenog svijeta nalazi se na trećem mjestu prema stopama mortaliteta, a na prvom je mjestu kao uzrok invaliditeta. Trećina bolesnika nakon preboljenog MU-a trajno je radno onesposobljeno i ovisno o tuđoj pomoći. Dva osnovna tipa MU-a su ishemijski (infarkt mozga), koji nastaje zbog naglog prekida ili smanjenja moždane cirkulacije, i hemoragijski MU, koji je posljedica rupture neke od moždanih krvnih žila. Češći su ishemijski MU, koji čine cca 85 %, dok hemoragijski čine cca 15 %.

Za većinu ljudi MU predstavlja događaj koji uzrokuje značajnu onesposobljenost osobe koja ga doživi, no MU se klinički može prezentirati s vrlo raznolikim simptomima, od blagih, jedva primjetnih i prolaznih do vrlo teških s poremećajima svijesti i čestim smrtnim ishodom. Prema kliničkoj manifestaciji cerebrovaskularna bolest može biti asimptomatska, kada je prisutna patološka lezija u mozgu, ali bez simptoma, i simptomatska, kod koje patološke lezije uzrokuju različitu simptomatologiju ovisno o lokalizaciji u mozgu, odnosno teritoriju moždane arterije koja je zahvaćena. Je-

dan od oblika MU-a je i tihi infarkt (TI) mozga. Upravo zato što TI nastane bez vidljivih simptoma, često nije ustanovljen niti liječen na vrijeme. Oštećenja se otkriju slučajno, ili obdukcijom, ili ako je bolesnik podvrgnut neuroradiološkoj pretrazi kao što je magnetska rezonancija (MR) mozga zbog nekog drugog razloga.

Postoji nekoliko klasifikacija MU-a na temelju kliničke slike i etiopatogenetskih mehanizama koji se koriste kako bi se mogla bolje predvidjeti prognoza i odrediti liječenje MU-a. Prema klasifikaciji TOAST razlikuje se pet podtipova MU-a prema mehanizmu nastanka¹:

- bolest velikih krvnih žila (teritorijalni infarkti) koji zahvaćaju cijeli
- opskrbeni teritorij velike moždane arterije – makroangiopatije;
- bolest malih krvnih žila (lakunarni infarkti) koji zahvaćaju male krvne žile (najčešće penetrantne arterije) – mikroangiopatije;
- kardioembolijski infarkti;
- ishemijski moždani udar nepoznata uzroka;
- ishemijski moždani udar neodređenog uzroka.

Oksfordska klasifikacija MU-a je klinička klasifikacija koja se bazira na inicijalnim simptomima MU-a²:

1. Primarna intracerebralna hemoragija (PICH)
2. Totalni anteriorni cirkulatorni infarkt (TACI)
3. Parcijalni anteriorni cirkulatorni infarkt (PACI)
4. Lakunarni cirkulatorni infarkt (LACI)
5. Posteriorni cirkulatorni infarkt (POCI).

TIHI INFARKT MOZGA

Tihi infarkt mozga je klinički sindrom. Pojam „tihi“ označuje ishemijsku leziju mozga koja nije izazvala nikakve kliničke simptome (slika 1). Ovaj tip MU-a najčešće uključuje lakunarne ali i druge ishemijske lezije mozga. Etiološki TI nije jedinstven entitet. Najčešći uzrok je mikroangiopatija.

Moždana mikroangiopatija

Moždana mikroangiopatija ili bolest malih moždanih arterija česta je dijagnoza u starije populacije i još uvijek je klinički neprepoznata, dok njezine posljedice mogu biti značajne. Najčešće se otkrije pomoću MR-a mozga u starijih bolesnika s hipertenzijom i uključuje rani stadij mikrovaskularne bolesti. Modernim neuroradiološkim tehni-

kama kao što je MR mozga moguće je otkriti dva tipa ishemijskih lezija: lakunarne infarkte i leukoaraiozu (slika 2). Leukoaraioza (difuzni gubitak gustoće bijele moždane tvari) neuroradiološki je pojam koji podrazumijeva hipodenzitete periventricularne bijele tvari vidljive na kompjutoriziranoj tomografiji (CT) mozga. Na T1-sekvencijama MR-a mozga prikazuju se u vidu hipointenzivnog, dok se na T2-sekvencijama prikazuju u vidu hiperintenzivnog signala. Patohistološku osnovu ovih promjena čine demijelinizacija, gubitak aksona i prateća gliozna. Ove konfluirajuće promjene bijele tvari nisu uvijek izraz moždane ishemije, već diferencijalno-dijagnostički mogu biti izraz starenja, Alzheimerove bolesti, sindroma imunodeficiencije, virusne i autoimune bolesti. Osnovni čimbenici rizika za razvoj leukoaraioze su starenje i arterijska hipertenzija.

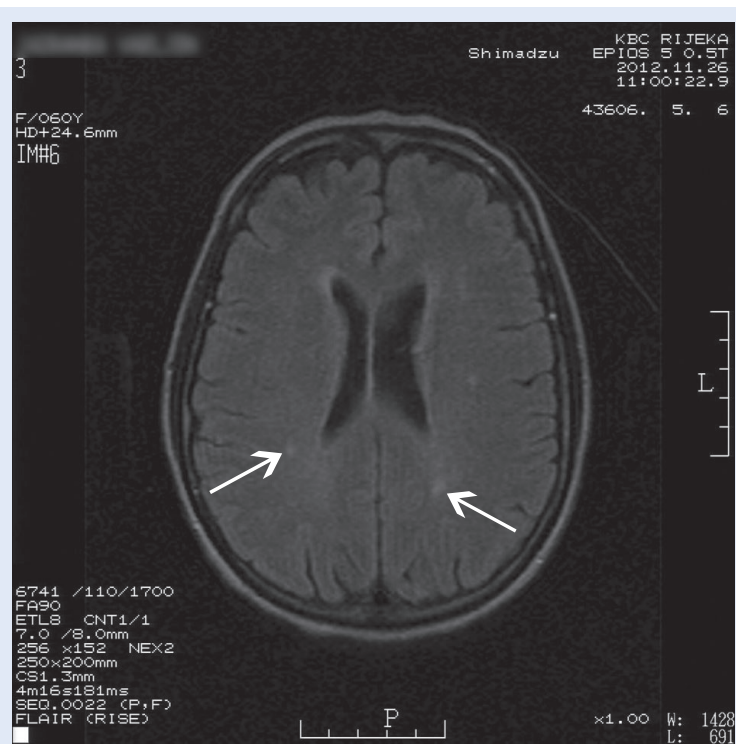
Prema oksfordskoj klasifikaciji TI mozga najčešće je lakunarni infarkt. Većina lakunarnih infarkta klinički je neprepoznata, zbog čega se i nazivaju „tahi infarkti” jer nastaju u područjima mozga koja nisu funkcionalno značajna, no ako se dogode na strateškim mjestima, npr. u kapsuli interni i ponsu, mogu uzrokovati znatan neurološki deficit. Većina TI-ja mozga najčešće su promjera 3 – 10 mm, zbog čega ih se i smatra lakunarnim infarktima. Tihi infarkti su česti u općoj populaciji i njihova prevalencija je veća od prevalencije simptomatskog lakunarnog infarkta³. Lakune i konfluirajuće ili difuzne ishemične promjene bijele tvari su izraz mikroangiopatije uzrokovane kroničnom ishemičnom lezijom u irigacijskim područjima terminalnih ogranaka perforantne ili medularne arterije⁴.

Lakunarni infarkti ili „mini infarkti” čine 20 % od ukupnih ishemičnih lezija u mozgu. Prosječnog su promjera od 0,2 do 15 mm, najčešće smješteni u subkortikalnom području hemisfera velikog mozga ili u ponsu, a posljedica su okluzije dubokih penetrantnih arterija promjera 250 µm. Moždane arterije daju kortikalne i centralne (perforantne) ogranke. Perforantne arterije polaze od Willisova kruga i početnih dijelova velikih moždanih arterija i gotovo okomito prodiru u strukture u dubini moždanog tkiva, dovodeći krv u bazalne ganglije, talamus, duboku bijelu tvar i moždano deblo. Od njih odlaze penetrantne (završne) arterije koje ulaze u moždani parenhim. U podlozi stenotično-

-okluzivne bolesti malih moždanih arterije može biti nekoliko etiopatogenetskih mehanizama. Arterioskleroza je proces karakteriziran intimalnim depozitima masnih stanica te dovodi do otvrdnuća i zadebljanja arterijske stijenke. Drugi mehanizam je arterioloskleroza (neateromatozni oblik) koja je karakterizirana postepenim razvojem hijalinoze. To je progresivni proces kod kojeg glatke mišićne stanice u stijenkama arterije bivaju zamijenjene kolagenom i cirkulirajućim proteinima, što morfološki čini fibrinoidne promjene, bez prisutnosti tipičnih karakteristika ateroma. Kao posljedica lipohijalinoze i segmentalne fibrinoidne degeneracije nastaju suženja lumena arterija, gubitak elastičnosti i tortuozitet⁵.

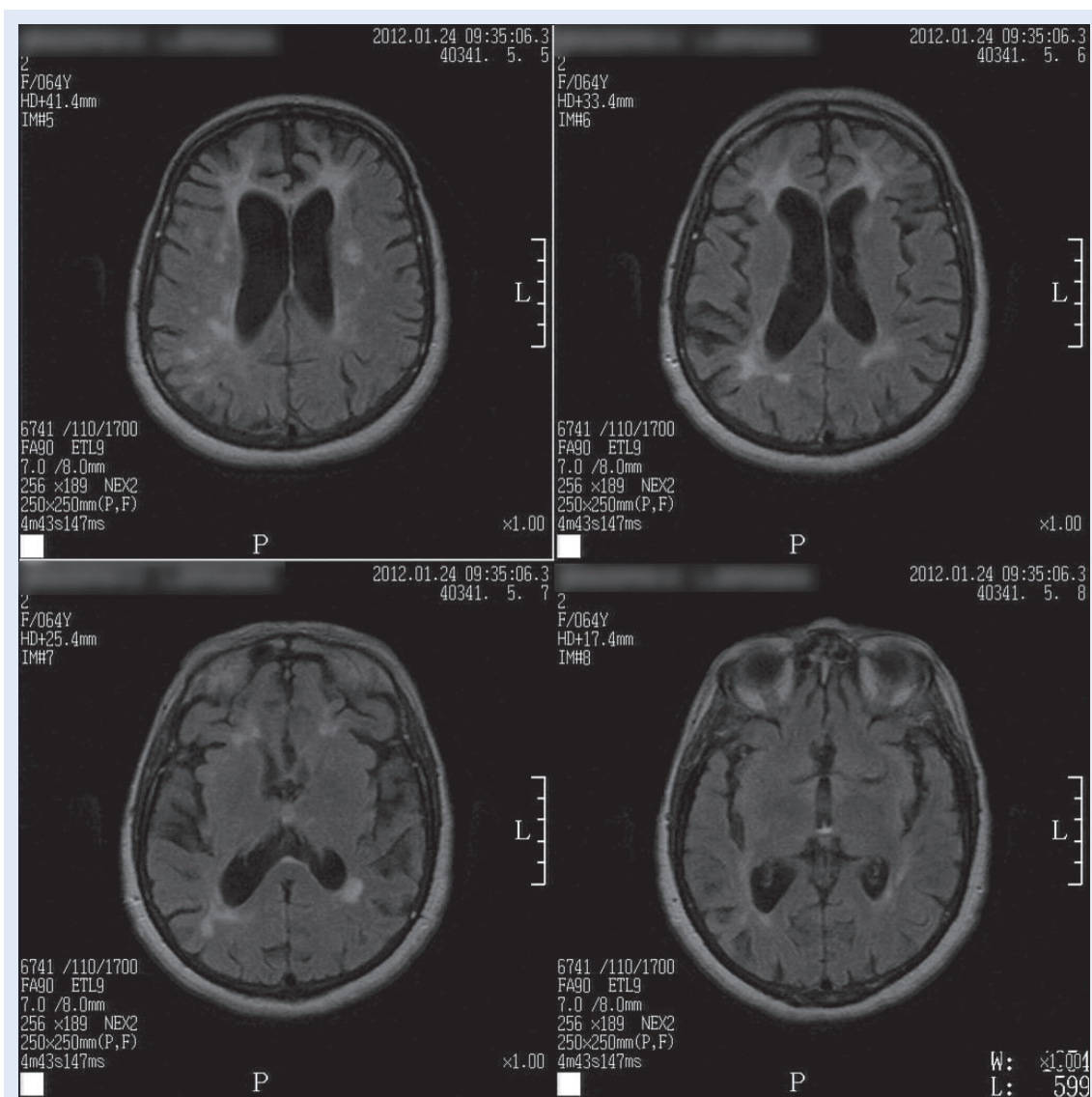
Na ishodištima malih krvnih žila mikroateromi sličnim mehanizmom kao i hijalina arterioskleroza mogu dovesti do stvaranja ishemičnih lakunarnih infarkta. Lakunarni infarkti značajno su povezani i s razvojem ishemičnih lezija u bijeloj tvari mozga.

Lakunarni infarkti mozga se i na MR-u i CT-u mogu prezentirati kao žarišne lezije istog intenzi-



Slika 1. Prikaz tihog infarkta na T2 sekvenciji MR-a mozga. Strelice prikazuju tihе infarkte.

Figure 1 T2-weighted MRI showing silent brain infarcts. The arrows show the locations of the silent brain infarcts.



Slika 2. Prikaz leukoaraioze na T2 sekvenciji MR-a mozga
Figure 2 T2-weighted MRI showing leukoaraiosis

teta signala kao i cerebrospinalni likvor. S većom senzitivnošću se detektiraju pomoću MR-a s jačim magnetskim poljem, osobito u području bazalnih ganglija, gdje su često vidljivi samo u T2-sekvencijama. Prošireni perivaskularni ili Virchow-Robinovi prostori (VRP) zbog sličnog intenziteta signala mogu imitirati lakunarne infarkte mozga i kao takvi mogu biti pogrešno opisani⁶, no promjer VRP-a (2 – 5 mm), oblik (okrugao ili linearan) i njihova tipična lokalizacija (u blizini *commissurae anterior* i ispod putamena) mogu pomoći u njihovu razlikovanju od lakunarnog infarkta. Inače Virchow-Robinov prostor je virtualni prostor između zida moždane arterije i mož-

danog parenhima koji su odvojeni leptomeningama. Ti prostori mogu se proširiti akumulacijom intersticijalne tekućine i tada postaju detektibilni uz pomoć MR-a mozga ili *post mortem* (obdukcijom). Dugo su se vremena VRP-ovi smatrali benignim nalazom, ali su današnje studije pokazale da su VRP-ovi izraz bolesti malih krvnih žila mozga⁷. Da se izbjegnu pogrešne interpretacije, u mnogim studijama lakunarni infarkt opisuje se kao žarišna ishemijska lezija promjera 3 mm ili šira, ali neke studije opisuju lakunarne infarkte veličine maksimalnog promjera 15 – 20 mm. Zbog svega navedenog rezultate dosadašnjih različitih studija teško je komparirati, a postoji mogućnost da su

zbog toga i podaci o učestalosti TI-ja mozga tako različiti.

Postoje mnoge hereditarne ili idiopatske bolesti malih moždanih arterija od kojih je najistaknutija cerebralna autosomno-dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL). Bolest uzrokuje mutacija na Notch3 genu kromosoma 19, koji kodira transmembranski receptorski protein što dovodi do abnormalnosti glatkih mišićnih stanica arteriola i fibroze zidova malih i srednjih penetrantnih arterija uz postepeno sužavanje njihovog lumena, obliteraciju ili trombozu. Ponavljani MU nastaju između 30. i 50. godine života, a demencija se može razvijati i bez klinički manifestnih neuroloških simptoma⁸.

Klinički simptomi koji odgovaraju tranzitornoj ishemijskoj ataci (TIA) i MU dugo su bili definirani kao cerebrovaskularna bolest. Neuropatološke studije su, međutim, pokazale da je cerebrovaskularna bolest prisutna, kao ishemijsko oštećenje mozga i u osoba koje u svojoj povijesti bolesti nemaju anamnestičke podatke o preboljenom TIA-u ili MU-u. Do tog saznanja došao je patolog Fisher 1965. godine koji je prvi dao opis TI-ju mozga⁹. Od ukupno 114 obduciranih osoba u njih 88 uočio je barem jednu ishemijsku lakunu u mozgu, a da iz njihove medicinske dokumentacije nije utvrdio da su te osobe preboljele TIA ili MU. Nakon toga uslijedile su brojne neuropatološke studije sličnih rezultata. Razvojem sofisticiranih neuroradioloških tehnika, najprije CT-a a potom MR-a mozga, utvrđena su slična zapažanja u pojedinim skupinama bolesnika, ali i u zdrave populacije, zbog čega su se promijenili stavovi o definiciji cerebrovaskularne bolesti. Vjeruje se da je TI mozga izraz mikroangiopatije mozga, iako je to još nedovoljno utvrđeno. Naime, u odraslih osoba s asimptomatskom okluzivnom karotidnom bolešću, koja prema etiološkoj klasifikaciji pripada makroangiopatijama, ipsilateralno su dokazane ishemične lezije u dubokoj bijeloj tvari mozga. Te su lezije sličnih karakteristika TI-ja kao moguća posljedica slabije cerebrovaskularne hemodinamičke rezerve¹⁰.

Patogeneza

Patogeneza TI-ja mozga još nije u potpunosti razjašnjena. Još uvijek nije poznato je li patogeneza

TI-ja ista kao kod simptomatskog lakunarnog infarkta. Općenito se smatra da je patogeneza TI-ja i simptomatskog lakunarnog infarkta slična, zbog čega se TI prikazuju kao kronične lakunarne lezije – ožiljkaste promjene (lakune) na mjestima irigacije perforantnih arterija. Neki autori predlažu da se termin „lakunarni infarkt” koristi samo za simptomatske lakunarne infarkte koji se, zbog svoje tipične lokalizacije u područjima mozga, gdje prolaze motorni, senzorni i cerebelarni živčani putovi, prezentiraju s kliničkim lakunarnim sindromom (motornim, senzornim ili cerebelarnim). Dok se ne utvrde jasni patofiziološki mehanizmi asimptomatskih lakunarnih lezija u mozgu, autori predlažu termin „lakunarna lezija”^{11,12}.

Kliničko-patološke studije pokazale su da okluzija veće perforantne arterije (promjera 200 – 800 µm) dovodi do simptomatskog lakunarnog infarkta, dok multiple okluzije manjih perforantnih arterija (promjera 40 – 200 µm) uzrokuju asimptomatske multiple lakunarne lezije ili difuznu ishemiju bijele tvari (leukoaraiozu)^{13,14}. Starenje i hipertenzija su glavni čimbenici rizika za razvoj lezija bijele tvari mozga i stvaranje novih asimptomatskih ishemičnih lakuna. Duže djelovanje hipertenzije i endotelijalna disfunkcija malih perforantnih arterija ima važnu ulogu u patogenezi TI-ja. Proaterosklerotski čimbenici, uz hipertenziju, kao što su dijabetes i hiperlipidemija utječu na stvaranje mikroateroma. Smatra se da se radi o kombinaciji mikroangiopatije i kroničnog upalnog procesa u malim krvnim žilama mozga. Britanski znanstvenik Stevenson sa suradnicima utvrdio je da je endotelna disfunkcija bila prisutna i u ispitanika s lakunarnim infarktima i u ispitanika s kortikalnim infarktima mozga. Ovo istraživanje ne potvrđuje da je endotelna disfunkcija specifičan proces za lakunarni infarkt mozga koji je uzrokovan oštećenjem malih krvnih žila mozga. Endotelna disfunkcija dokazana je također i kod velikih krvnih žila mozga koje su aterosklerotično promijenjene¹⁵. Endotelna aktivacija i disfunkcija u bolestima malih krvnih žila mozga *in vivo* mogu se izmjeriti pomoću tzv. plazma biljega. Kod osoba s TI vrijednosti proupalnih citokina u serumu bile su povišene, prvenstveno C-reaktivni protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) i tumor nekrotizirajući faktor alfa

(TNF-alfa)^{16,17}. Ta činjenica upućuje na određenu razinu kronične upale u malim krvnim žilama mozga, a svi navedeni proupalni faktori mogu koristiti kao biljezi za subklički, TI mozga¹⁸.

Epidemiologija

Važno je utvrditi prevalenciju TI-ja mozga i čimbenike rizika u općoj populaciji, zbog činjenice da TI može biti prekursor velikog, simptomatskog MU-a¹⁹. Prevalencija TI-ja mozga raste sa životnom dobi. Stope se kreću od 11 % u dobi između 55 i 65 godina do gotovo 50 % u osoba iznad 85 godina života. Stope prevalencije TI-ja u općoj populaciji iznose 20 %, dok u populaciji s kardiovaskularnim čimbenicima rizika iznose 50 %^{20,21}.

U dosadašnjim studijama stope prevalencije TI-ja mozga kreću se od 8 % do 28 % u općoj populaciji. Prevalencija TI-ja mozga gotovo je peterostruko veća u odnosu na simptomatski MU^{22,23}.

U velikoj autopsijskoj studiji utvrđena je prevalencija TI-ja mozga 18 % među 713 obduciranih bolesnika bez podataka o preboljenom MU-u ili TIA-u u njihovim povijestima bolesti, a prosječna dob smrti bila je 69 godina (SD ± 16 godina)⁴.

Među brojnim epidemiološkim studijama stope prevalencije vrlo su različite zbog primijenjene različite metodologije i ovisi o dobi, etničkoj pripadnosti, komorbiditetu i neuroradiološkim tehnikama. Te razlike u prevalenciji TI-ja mozga mogu biti posljedica različite definicije i interpretacije karakteristika tih ishemijskih lezija na MR-u mozga, a i ovisno o tome je li se u studijama koristio CT ili MR mozga²⁴.

Dvije studije utvrdile su 30 – 40 % veću prevalenciju TI-ja mozga u žena u odnosu na muškarce, što je u suprotnosti s prevalencijom simptomatskog infarkta koji je učestaliji u muškaraca²⁵⁻²⁷. Tihi infarkt mozga čest je u osoba koje već imaju tradicionalne kardiovaskularne čimbenike rizika i to u četvrtine do polovine tih bolesnika²⁸. Prevalencija TI-ja mozga među bolesnicima koji su doživjeli simptomatski MU prvi put u životu bila je visoka, čak 57 % u studiji koja je u dijagnostičke svrhe koristila MR, dok su studije koje su koristile CT očekivano utvrdile manje stope prevalencije, 11 – 38 %^{29,30}.

U japanskoj studiji bolesnika s Alzheimerovom bolesti trećina bolesnika imala je TI mozga doka-

zan MR-om, što se slaže s autopsijskim studijama među bolesnicima s demencijom. Također je utvrđeno da postojanje TI-ja u osoba s Alzheimerovom bolešću dodatno smanjuje kogniciju i klinički ubrzavaju razvoj demencije^{31,32}.

Tihi moždani udari češći su u osoba s kroničnom bolesti bubrega, a osobito su česti u bolesnika koji su liječeni hemodijalizom (48,4 % u HD populaciji prema 9,6 % u općoj populaciji; $p < 0,0001$)³³. Prema dvjema velikim studijama stope incidencije su 3 % godišnje među starijom populacijom. Stope incidencije su podjednake za žene i muškarce i rastu sa životnom dobi slično stopama prevalencije^{19,34}.

Postojanje TI-ja mozga je značajan prediktor simptomatskog cerebrovaskularnog događaja. U jednoj longitudinalnoj studiji među bolesnicima s TIA-om godišnja incidencija TI-ja bila je 19 %³⁵. Porast incidencije bio je značajno povezan sa starijom dobi, muškim spolom, dijastoličkim krvnim tlakom i prisutnom ishemijskom na inicijalnom MR-u. U kontrolnoj skupini, bez znakova MU-a ili TIA-a, incidencija TI-ja bila je 6 %.

Studije su pokazale da su kod bolesnika koji su bili podvrgnuti operacijskom zahvatu na karotidnim arterijama, trombendarterektomiji (TEA) ili endovaskularnom zahvatu, nakon zahvata utvrđeni novi TI pomoću difuzijskog MR-a mozga (engl. *diffusion weight images – DWI*)³⁶. Incidencija TI-ja četiri je puta veća u odnosu na incidenciju MU-a nakon zahvata na karotidnim arterijama. Uspoređujući TEA i endovaskularni zahvat, veća je incidencija TI-ja nakon endovaskularnog zahvata (10 % prema 29 %)³⁷. Povećana incidencija TI-ja mozga utvrđena pomoću DWI MR-a bilježi se također i nakon cerebralne angiografije i kirurških zahvata na srcu³⁸.

Lokalizacija

Najčešća lokalizacija TI-ja je u subkortikalnoj bijeloj tvari mozga, dok ih je oko 10 % smješteno kortikalno. U Framinghamskoj studiji 52 % TI-ja mozga utvrđeno je u bazalnim ganglijima, 35 % subkortikalno, dok je TI-ja kortikalne lokalizacije bilo 11 %³⁹. Lee i suradnici u svojoj su studiji utvrdili da je najčešća lokalizacija TI-ja u bazalnim ganglijima, periventrikularnoj bijeloj tvari mozga, cerebralnom korteksu i talamusu⁴⁰.

Simptomi MU-a ovise o dijelu mozga koji je oštećen. Postoje dijelovi mozga koji nisu toliko značajni za svakodnevnu aktivnost i ako dođe do ishemijskog oštećenja tih područja osoba će imati minimalne smetnje ili ih uopće neće imati. Lokalizacija ovih MU-a tipično zahvaća „tihe” regije mozga, koje ne uzrokuju vidljive simptome, kao što su kljenut ekstremiteta, govorne smetnje ili poremećaje osjeta. Tihi infarkt češće je lokaliziran u regijama mozga odgovornim za procese mišljenja, raspoloženja i kognitivnih funkcija⁴¹. Različita manifestacija kognitivnih poremećaja ovisi o lokalizaciji TI-ja mozga. Takva je npr. strateška lokalizacija TI-ja u talamusu, čije su prednja i medio-dorzalna jezgra odgovorne za kratkotrajnu memoriju^{42,43}.

Tihi infarkt mozga može se prezentirati s tako minimalnom fizičkom ili kognitivnom disfunkcijom koju neće zapaziti ni bolesnik ni njegov liječnik. Tako se, primjerno, TI mozga može prezentirati kao kratkotrajna tranzitorna ataksija s poremećajem koordinacije, kratkotrajna slabost ekstremiteta, poremećaj govora, opća slabina ili vidni poremećaj⁴⁴. Navedeni simptomi mogu biti tako kratkotrajni i prolazni da ih sam bolesnik zanemari.

Oko 18 % osoba u općoj populaciji bez podataka o preboljenom TIA-u ili MU-u naknadnim ispitivanjem navodi da su imali simptome MU-a koji nije dijagnosticiran i samim time liječen na vrijeme⁴⁵. To se kasnije može odraziti na pojavu simptomatskog MU-a i demencije jer je činjenica da preboljeli MU bilo kojeg tipa predstavlja snažan prognostički čimbenik za razvoj budućeg MU-a^{46,47}. Dob i edukacija imaju izrazit utjecaj na prepoznavanje znakova MU-a²³.

Čimbenici rizika

Najčešći čimbenici rizika koji se povezuju s nastankom TI-ja mozga su visoka životna dob, hipertenzija, koronarna bolest, kardiomegalija na rendgenskim snimkama grudnih organa, povišena razina glukoze u serumu i hemoglobina A1c⁴⁰. Prevalencija tihog infarkta mozga raste s godinama života sa stopom od preko 20 % u odraslih i u osoba starijih od 70 godina života povećava se na 30 – 40 %⁴⁸. U roterdamskoj studiji prevalencija tihog infarkta mozga bila je 20 % u normalne,

zdrave populacije u životnoj dobi od 60 do 90 godina¹⁹. U toj studiji TI je značajno povezan s dobi, dijabetesom, debljinom intima-media kompleksa karotidnih arterija i već od ranije postojećih TI-ja u mozgu. Različiti čimbenici rizika koji uzrokuju simptomatski infarkt mozga, kao što su životna dob, spol, šećerna bolest, hipertenzija, fibrilacija atriya (FA) i pušenje, povezuju se i s pojavom TI-ja mozga.

Osim dobi, hipertenzija se pokazala kao glavni čimbenik rizika za TI mozga i prepoznata je kao

Buduća istraživanja pokazat će može li probir i liječenje visokorizičnih bolesnika u općoj populaciji značajno reducirati nastanak tihog infarkta mozga, nadolazeći moždani udar i razvoj demencije.

Potrebna su daljnja istraživanja s ciljem traženja boljeg i bržeg načina otkrivanja tihog infarkta mozga i njegovih kliničkih posljedica.

značajan čimbenik rizika za TI mozga u brojnim studijama^{25,40,49}. Utvrđeno je da se prevalencija TI-ja mozga više od tri puta povećava u osoba s hipertenzijom. Ta povezanost upućuje da hipertenzija i moždana hipertenzivna mikroangiopatija imaju krucijalnu ulogu u patofiziologiji TI-ja mozga^{50,51}. Nema jasnih potvrda da su ostali kardiovaskularni čimbenici rizika tako značajno povezani s TI-jem mozga, no studije nisu dale jasno objašnjenje o povezanosti hipertenzije i TI-ja mozga te su potrebna daljnja istraživanja, osobito u svjetlu moguće prevencije TI-ja mozga boljom i rigoroznom kontrolom krvnog tlaka. U framingamskoj studiji čimbenici rizika koji značajno povećavaju rizik razvoja tihog infarkta mozga su FA, arterijska hipertenzija, povećanje homocisteina u plazmi, karotidna stenoza i povećan intima-media kompleks zajedničke i unutarne karotidne arterije³⁹. Fibrilacija atriya poznati je čimbenik rizika za nastanak akutnog simptomatskog MU-a i pet puta povećava njegovu incidenciju⁵². Utvrđeno je da se u osoba s FA-om povećavaju stope prevalencije i TI-ja mozga i variraju od 23 % do 48 %^{53,54}. U japanskoj autopsijskoj studiji Hisayama osobe s TI-jem mozga imale su značajnu učestalost FA prije smrti u odnosu na osobe bez utvrđenog TI-ja⁴. Lee i sur. u studiji sa 994 zdravih osoba srednje

životne dobi nisu utvrdili značajnu povezanost FA i TI-ja mozga⁴⁰. Njihovo mišljenje je da su čimbenici rizika odgovorni za MU općenito, kao i za TI mozga isti oni koji utječu na nastanak samog FA. Hipertenzija, od ranije prisutne kardiovaskularne bolesti, infarkt srca i dijabetes, koje predisponiraju FA, također predisponiraju i klinički MU, a vjerojatno i TI mozga. Gledajući na taj način, FA može više biti prateći ishod nego mehanizam koji je u podlozi pojavnosti TI-ja mozga³⁹. Zaključno, FA kao indikator kardioembolične bolesti nije udružen s TI-jem koji je uglavnom lakunarni, dok je, naprotiv, udružen s kortikalnim infarktima koji su uglavnom simptomatski⁵⁵.

Iako rizik za nastanak TI-ja mozga raste s godinama života, može se također javiti i u dječjoj dobi. Primjer su djeca koja boluju od srpaste anemije u koje se TI često otkrije. U oko 37 % djece mlađe od 14 godina koja boluju od srpaste anemije utvrđen je TI mozga. Iako je TI najčešći tip cerebralne ozljede među djecom i odraslima koji boluju od srpaste anemije, relativno se malo zna o njegovim uzrocima i mogućoj optimalnoj terapiji. Čimbenici rizika koji se spominju u studijama su muški spol, niža koncentracija hemoglobina, povišen sistolički krvni tlak i raniji epileptični napadaji. Ta bolest, udružena s pojavom TI-ja mozga, općenito utječe na pad općih intelektualnih funkcija, slabe ishode učenja, pojavu kliničkih znakova MU-a, kao i progresiju javljanja novih TI-ja mozga u 25 % oboljelih usprkos primijenjenoj terapiji redovitim transfuzijama krvi s ciljem sekundarne prevencije⁵⁶. Djeca koja boluju od talasemije, genetski nasljedne autosomno recesivne bolesti, također imaju povećan rizik za TI mozga⁵⁷.

Northern Manhattan Study (NOMAS) pokazala je da povećanje fizičke aktivnosti dovodi do smanjenog rizika za TI mozga te autori zaključuju da umjerena ili pojačana fizička aktivnost može biti važan udio u preventivnim mjerama koje imaju za cilj reducirati subklinički MU⁵⁸.

Apneja u snu često se utvrdi kod osoba s akutnim infarktom mozga. Studije su pokazale da je u takvih osoba TI puno češći, kao i prisutnost kroničnih mikrovaskularnih promjena u mozgu.

Nema mnogo studija koje bi utvrdile kako genetski čimbenici utječu na rizik razvoja TI-ja mozga, direktno ili modificiranjem individualnog odgovo-

ra na poznate čimbenike rizika. Većina dosadašnjih populacijskih studija uglavnom ne uključuje osobe s CADASIL-om, Fabrijevom bolešću i ostalim hereditarnim bolestima. Potrebna su daljnja istraživanja genetskog utjecaja na pojavu TI-ja, osobito u općoj populaciji.

Slark i sur. analizirali su prevalenciju TI-ja mozga u osoba koje boluju od ostalih vaskularnih bolesti drugih arterijskih teritorija. Utvrdili su učestalost TI-ja mozga u 23 % bolesnika s akutnim MU-om, prevalenciju od 35 % u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću i 14 % kod periferne arterijske bolesti. Autori zaključuju da su bolesnici sa sistemnom vaskularnom bolesti u povećanom riziku za TI mozga⁵⁹.

POSljedICE TIHOg INFARKTA MOZGA

Moždani udar

Na temelju učinjenih studija TI mozga dobio je na značaju, osobito zbog činjenice da njegovo postojanje u određene osobe može imati kao posljedicu nastanak simptomatskog MU-a i razvoj demencije. Postojanje TI-ja povećava rizik za nastanak nadolazećeg simptomatskog MU-a do četiri puta u općoj populaciji. Vermer i sur. istraživali su povezanost tihog infarkta mozga i razvoja simptomatskog infarkta mozga u 1.077 osoba u dobi između 60 i 90 godina¹⁹. Od 217 osoba kojima je utvrđen inicijalno na MR-u mozga TI, njih 31 (14,3 %) razvilo je simptomatski MU u promatranom razdoblju od 4 godine, te je apsolutni rizik bio 11,7 %, dok je u osoba bez TI-ja bio 2,3 %, tako da je apsolutni rizik bio pet puta veći. Također su utvrdili da je rizik razvoja simptomatskog MU-a neovisan o ostalim prisutnim vaskularnim čimbenicima rizika. TI mozga i značajne lezije bijele tvari mozga uvećavaju rizik od simptomatskog MU-a neovisno jedno o drugom. Autori zaključuju da stariji ljudi s TI-jem mozga i izraženim lezijama bijele tvari mozga imaju značajno povećan rizik razvoja simptomatskog MU-a koji se ne može objasniti prisutnošću i utjecajem glavnih vaskularnih čimbenika rizika. Isto tako TI, osim što predstavlja rizik za razvoj simptomatskog infarkta mozga, također predstavlja rizik za stvaranje novih TI-ja, što vodi u razvoj demencije.

Demencija

Učestalost demencija koje se pripisuju bolestima malih krvnih žila mozga kreće se od 36 % do 67 %. Iako TI ne uzrokuju nastanak očitih simptoma, tijekom vremena ovi „tihi“ udari dovode do razvoja kognitivnih poremećaja i demencije koji mogu imati karakteristike slične onima u Alzheimerove bolesti. Klinički tiho nastajanje subkortikalnih ishemičnih lakuna i njihova akumulacija u području bijele tvari mozga, dovodi do hipoperfuzije i diskonekcijskog sindroma.

Prins i sur. utvrdili su povezanost između veličine oštećenja moždanog tkiva uzrokovanog bolešću malih krvnih žila pomoću MR-a mozga i pada specifičnih kognitivnih funkcija⁶⁰. Osobito se radi o usporejnu brzine procesuiranja informacija zbog oštećenja neurokognitivne mreže u bijeloj tvari mozga.

U prospektivnoj roterdamskoj studiji analizirana je povezanost tihog infarkta mozga i rizika razvoja demencije u općoj populaciji starije životne dobi, od 60 do 90 godina⁶¹. Ispitanici su bili inicijalno podvrgnuti MR-u mozga i neuropsihologijskom testiranju uz neurološku evaluaciju. Od 1.015 ispitanika njih 217 imalo je TI na MR snimkama. Nakon razdoblja od 4 do 5 godina tijekom kojeg su ispitanici redovito klinički praćeni, ponovno je učinjen MR mozga i neuropsihologijsko testiranje. Uočene su nove lakunarne ishemične lezije kortikalne, subkortikalne i talamične lokalizacije, kao i hiperintenzivne lezije bijele tvari, a u 30 osoba razvila se demencija. Postojanje TI-ja na inicijalnom MR-u mozga udvostručilo je rizik razvoja demencije (HR 2,26; 95 % CI 1,09 – 4,70). Tihi infarkt u području talamusa utjecao je na pad memorije, dok su tihi infarkti ostalih lokalizacija više utjecali na pad psihomotornih funkcija. Autori studije zaključuju da starije osobe s TI-jem mozga imaju povećan rizik za razvoj demencije i postepeni pad kognitivnih funkcija u odnosu na one kod kojih isti nije utvrđen.

U studiji pod nazivom *Cardiovascular Health Study*³⁴ također je potvrđeno da TI mozga predstavlja rizik za razvoj umjerenog kognitivnog poremećaja. Mehanizam koji je u pozadini tog povećanog rizika ostaje nejasan. Može biti izraz oštećenja bijele moždane tvari utvrđenog na MR-u mozga, ili je posljedica kortikalnih mikroin-

farkta koje nije lako uočiti na MR-u mozga, ili u podlozi mogu biti drugi, neidentificirani, čimbenici.

ZAKLJUČAK

Tihi infarkt mozga česta je pojava ne samo u selekcioniranih bolesnika koji boluju od tradicionalnih vaskularnih čimbenika rizika, već i u općoj, „zdravoj“, populaciji starijih ljudi. Incidencija i prevalencija TI-ja češća je od simptomatskog MU-a. Starost i hipertenzija su glavni čimbenici rizika za nastanak TI-ja. Postojanje TI-ja značajno povećava rizik za nastanak nadolazećeg simptomatskog MU-a i za razvoj demencije. Za sada, međutim, nema jasnih dokaza da liječenje ovih bolesnika rigoroznom kontrolom vaskularnih čimbenika rizika i antiagregacijskim lijekovima utječe na ishod u smislu razvoja simptomatskog MU-a i demencije. Potrebne su daljnje studije o molekularnoj i genetskoj podlozi TI-ja radi boljeg razumijevanja patofiziologije, kao i adekvatnog terapijskog pristupa. Kada se znaju posljedice TI-ja nameće se problem otkrivanja istog. Jasno je da rutinski MR probir kod neurološki asimptomatske starije populacije nema *cost benefit*, ali bi mogao imati smisla kod visokorizične populacije, kao što su npr. bolesnici koji ispoljavaju blagu kognitivnu disfunkciju. Buduće studije pokazat će hoće li probir i liječenje visokorizičnih bolesnika uspješno reducirati nastanak simptomatskog MU-a i demencije.

LITERATURA

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. 3rd Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Treatment. Stroke 1993;24:35-41.
2. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991;337:1521-6.
3. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet neurol 2007;6:611-9.
4. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: the Hisayama Study. Stroke 1995;26:380-5.
5. Garcia JH, Anderson ML. Circulatory disorders and their effects on the brain. In: Davis RL, Robertson DM (eds). Textbook of neuropathology. 2nd Edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1991:633-38.

6. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol* 1998;245:116-22.
7. Zhu YC, Tzourio C, Soumare A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure and MRI markers of small vessel disease. A population-based study. *Stroke* 2010;41:2483-90.
8. Kalimo H, Ruchoux M, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol* 2002;12:371-84.
9. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774-84.
10. Waterston JA, Brown MM, Butler P, Swash M. Small deep cerebral infarcts associated with occlusive internal carotid artery disease: a hemodynamic phenomenon? *Arch Neurol* 1990;47:953-57.
11. Kim MH, Moon JS, Park SY, An SA, Kim OJ, Kim NK et al. Different risk factor profiles between silent brain infarction and symptomatic lacunar infarction. *Eur Neurol* 2011;65:250-6.
12. Wardlaw JM. What is a lacune? *Stroke* 2008;39:2921-2.
13. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacune. *Acta neuropathol* 1988;12:1-15.
14. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarcts entities? A hypothesis. *Stroke* 1993;24:652-6.
15. Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K, Wardlaw JM. A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. *Stroke* 2010;41:e434-42.
16. Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M. Relation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. *Stroke* 2005;36:768-72.
17. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, Dufouil C, Tzourio C. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology* 2012;78:720-7.
18. Yoshida M, Tomitori H, Machi Y, Katagiri D, Ueda S, Horiguchi K et al. Acrolein, IL-6 and CRP as markers of silent brain infarction. *Atherosclerosis* 2009;203:557-62.
19. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population-The Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-9.
20. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent infarctions in the general population. *Stroke* 1998;29:913-7.
21. Bryan RN, Wells SW, Miller TJ, Elster AD, Jungreis CA, Poirier VC et al. Infarct-like lesions in the brain: prevalence and anatomic characteristics at MR imaging of the elderly-data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997;202:47-54.
22. Bots ML, Looman SJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Hoes AW, Grobbee DE. Prevalence of stroke in the general population. The Rotterdam Study. *Stroke* 1996;27:1499-501.
23. Ritter MA, Dittrich R, Ringelstein EB. Silent brain infarcts. *Nervenarzt* 2011;82:1043-52.
24. Yi-Cheng Z, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke* 2011;42:1140-5.
25. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21-5.
26. Longstreth WT Jr., Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998;55:1217-25.
27. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-99.
28. Giele JLP, Witkamp TD, Mali WPTM, van der Graaf Y for the SMART study group. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke* 2004;35:742-6.
29. Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern med* 2002;41:103-8.
30. Davis PH, Clarke WR, Bendixen BH, Adams HP Jr, Woolson RF, Culebras A. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. *Neurology* 1996;46:942-8.
31. Matsui T, Nemoto M, Maruyama M, Yuzuriha T, Yao H, Tanji H et al. Plasma homocysteine and risk of coexisting silent infarction in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Dis* 2005;2:299-304.
32. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun study. *JAMA* 1997;277:813-7.
33. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S, Sugimura T et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003;23:86-90.
34. Longstreth WT Jr, Dulberg C, Manolio TA, Lewis MR, Beauchamp NJ Jr, O'Leary D et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002;33:2376-82.
35. Walters RJL, Holmes PA, Thomas DJ. Silent cerebral ischaemic lesions and atrophy in patients with apparently transient cerebral ischaemic attacks. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(Suppl 4):12-3.
36. European Carotid Surgery Trialists' Collaboratory Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ESCT). *Lancet* 1998;351:1379-87.
37. Hauth EA, Jansen C, Drescher R, Schwartz M, Forsting M, Jaeger HJ et al. MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenosing. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2336-41.
38. Floyd TF, Shah PN, Price CC, Harris F, Ratcliffe SJ, Acker MA et al. Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: their incidence regional vascular occurrence and procedural dependence. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2160-6.
39. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring Study. *Stroke* 2008;39:2929-35.

40. Lee SC, Park SJ, Ki HK, Gwon HC, Chung CS, Byun HS et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension* 2000; 36:73-7.
41. Yatsu FM, Shaltoni HM. Implications of silent strokes. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:307-13.
42. Bogouslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology* 1988;38:837-48.
43. Tatemichi TK, Steinke W, Duncan C, Bello JA, Odel JG, Behrens MM et al. Paramedian thalamopeduncular infarction: clinical syndromes and magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1992;32:162-71.
44. Rosano C, Brach J, Longstreth WT Jr, Newman AB. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006;53:52-60.
45. Howard VJ, McClure LA, Meschia JF, Pulley L, Orr SC, Friday GH. High prevalence of stroke symptoms among persons without a diagnosis of stroke or transient ischemic attack in a general population: the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Arch Intern Med* 2006;166:1952-8.
46. Howard G, Safford MM, Meschia JF, Moy CS, Howard VJ, Pulley LV et al. Stroke symptoms in individuals reporting no prior stroke or transient ischemic attack are associated with a decrease in indices of mental and physical functioning. *Stroke* 2007;38:2446-52.
47. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2010;49:817-22.
48. Lim JS, Kwon HM. Risk of „silent stroke” in patients older than 60 years: Risk assessment and clinical perspective. *Clinical Interv Aging* 2010;5:239-51.
49. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998;29:913-7.
50. Masuda J, Nabika T, Notsu Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor. *Cur Opin Neurol* 2001;14:77-82.
51. Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl 1):58-62.
52. Wolf PA. Prevention of stroke. *Lancet* 1998;(Suppl 3): SIII15-8.
53. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. EAFT study group. European atrial fibrillation trial. *Neurology* 1996;46:159-65.
54. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The veterans affairs stroke prevention in nonrheumatic atrial fibrillation investigators. *Circulation* 1995;92: 2178-82.
55. Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H et al. White matter lesion progression, brain atrophy and cognitive decline: the Austrian Stroke Prevention Study. *Ann Neurol* 2005;58:610-6.
56. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC, Ware RE, Vichinsky E, Kirkham FJ. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood* 2012;119:4587-96.
57. Caksen H, Odabas D, Akbayram S, Faik Oner A, Arslan S, Cesur Y et al. Silent stroke in a case of beta-thalassemia major associated with chronic renal failure and diabetes mellitus. *J Child Neurol* 2003;18:798-800.
58. Willey JZ, Moon YP, Paik MC, Yoshita M, Decarli C, Sacco RL et al. Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2011;76:2112-8.
59. Slark J, Pently P, Sharma P. Silent brain infarction in the presence of systematic vascular disease. *J R Soc Med Cardiovasc Dis* 2012;1:3.
60. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005;128:2034-41.
61. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline: the Rotterdam Sca study. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.