

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АСИМПТОМНОГО ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Р.Р. Жетишев¹, П.Р. Камчатнов¹, Н.А. Михайлова², А.Р. Ивашенко²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12»; Россия, 124528, Москва, ул. Бакинская, 26

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов ravkam7@gmail.com

Острый мозговой инсульт, проявляющийся очаговым неврологическим дефицитом, — ведущая причина летальности и инвалидизации. Интерес представляет проблема асимптомных инфарктов (АИ) головного мозга, при которых имеется очаговое поражение мозгового вещества, не сопровождающееся развитием очаговой симптоматики. Недостаточно изучена роль АИ в качестве маркера прогрессирования сосудистой деменции и последующего развития симптомного инсульта. Приводятся современные инструментальные (нейровизуализационные) критерии диагностики АИ. Проанализированы современные сведения о факторах риска развития АИ, а также их связь с дальнейшим течением сосудистого поражения головного мозга. Подробно рассматриваются результаты ряда проспективных исследований, проведенных в странах Азии и Европы, посвященных изучению факторов риска развития АИ и их прогностической значимости. Показана связь артериальной гипертензии, нестабильности уровня артериального давления, сахарного диабета 2-го типа, некоторых других факторов и достоверного повышения риска развития АИ. На основании результатов анализа литературных данных продемонстрирована связь наличия перенесенных ранее АИ с более быстрыми темпами прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений. Отмечена связь между перенесенными АИ и повышенным риском последующего развития ишемического инсульта, сопровождающегося клинической симптоматикой, приводящего к инвалидизации больного. Высказано предположение о целесообразности проведения мероприятий вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АИ, включая назначение антиагрегантов и антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: асимптомный инфаркт головного мозга, метаболический синдром, С-реактивный белок, сахарный диабет, артериальная гипертензия, микроангиопатия, сосудистая деменция, ишемический инсульт, каротидный стеноз, диагностика, прогноз

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-13-17

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF ASYMPTOMATIC CEREBRAL INFARCTION

R.R. Zhetishev¹, P.R. Kamchatnov¹, N.A. Mikhailova², A.R. Ivashchenko²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia;

²City Clinical Hospital Twelve; 26 Bakinskaya St., Moscow, 124528, Russia

Acute stroke manifesting as focal neurological deficit is a leading cause of death and disability. Of interest is the problem of asymptomatic cerebral infarctions (ACI), in which there is focal medullary involvement unaccompanied by the development of focal symptoms. The role of ACI as a marker for the progression of vascular dementia and for the further development of symptomatic stroke has not been adequately explored. There are current instrumental (neuroimaging) criteria for diagnosing ACI. An update on the risk factors of ACI and their association with the further course of cerebrovascular involvement is analyzed. The results of a number of prospective studies conducted in the countries of Asia and Europe to investigate risk factors for ACI and their prognostic value are considered in detail. There is a relationship between hypertension, blood pressure instability, type 2 diabetes mellitus, some other factors, and a significantly increased risk for ACI. Based on the results of analyzing the data available in the literature, the authors demonstrate the association of prior ACI with the higher rates of progressive vascular cognitive impairments. A correlation is shown between prior ACI and an increased risk for further development of ischemic stroke accompanied by its clinical symptoms, which leads to disability.

It is suggested that it is advisable to implement measures for secondary cardiovascular disease prevention, including the administration of antiaggregatory and antihypertensive agents, in patients with ACI.

Key words: asymptomatic cerebral infarction, metabolic syndrome, C-reactive protein, diabetes mellitus, hypertension, microangiopathy, vascular dementia, ischemic stroke, carotid stenosis, diagnosis, prognosis

Введение

Расстройства мозгового кровообращения являются одной из основных причин летальности и инвалидизации. В настоящее время достаточно хорошо изучены основные вопросы этиологии, патофизиологии, клинические проявления острого мозгового инсульта [1–3]. Однако с увеличением численности пожилого населения и развитием технологий нейровизуализации все чаще выявляется так называемый асимптомный инфаркт (АИ), который клинически не проявляется развитием неврологического дефицита и выявляется только при проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также при секционном исследовании [4]. В настоящее время предполагается связь развития АИ и прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга в рамках его хронической ишемии, дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой деменции, а также ряда других патологических состояний.

Распространенность асимптомного инфаркта

Изучению проблемы распространенности АИ были посвящены несколько популяционных проспективных исследований. В рамках наиболее известного исследования Rotterdam Scan Study проводилось наблюдение за 1077 пациентами в возрасте от 60 до 90 лет на протяжении в среднем 3,4 года, полностью закончили исследование 668 пациентов. Было установлено, что у 93 (14,1 %) из них при проведении повторной МРТ были обнаружены новые очаги ишемического поражения мозга, причем у 81 (12,0 %) были выявлены АИ [5]. Примечательно, что у лиц, имевших АИ на первой МРТ, имелась тенденция к образованию новых очагов поражения головного мозга, а также имело место нарастание частоты выявления АИ с возрастом. Так, в целом за 3,4 года частота АИ в возрастной группе от 60 до 70 лет увеличилась на 8 %, в группе старше 80 лет – на 22 %. Также представляет интерес тот факт, что на момент включения в исследование у 217 (20,1 %) пациентов имелись АИ, у 26 (2,4 %) – симптомные и у 16 (1,5 %) – комбинированные (и «немые», и симптомные).

Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, в котором наблюдались 1433 пациента в возрасте старше 65 лет в течение 5 лет с проведением повторных МРТ головного мозга. Оказалось, что вновь возникшие очаги АИ были обнаружены у 225 (15,7 %) пациентов, причем частота их возникновения увеличивалась с возрастом [6]. В ходе еще одного популяционного исследования было установлено, что распространенность АИ составляет 5,1 % среди 994 здоровых лиц (средний возраст обследованных составил $49,0 \pm 7,7$ года) [7]. Исключительный интерес представляют результаты патологоанатомического исследования, проведенного в Японии, в ходе которого среди 966 умерших от разных причин (средний возраст $78,3 \pm 9,5$ года) АИ были обнаружены в 12,9 % случаев [8].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что частота АИ нарастает с возрастом – от 5–8 % среди лиц в возрасте 45–50 лет до 20 % среди лиц в возрасте старше 50 лет [9]. Сопоставление результатов ряда проведенных исследований свидетельствует о том, что число выявляемых АИ в несколько раз превышает количество выявленных симптомных инсультов.

Диагностические критерии асимптомного инфаркта

На сегодняшний день критерием АИ считается наличие на МРТ гиперинтенсивных очагов в T2-режиме диаметром более 3 мм с соответствующими T1-гипоинтенсивными зонами [10]. Нередко диагностические трудности представляют расширенные пространства Вирхова–Робена, которые интерпретируются как зоны АИ. Вместе с тем считается, что АИ головного мозга отличается от пространств Вирхова–Робена по локализации, форме и размерам [11]. Наиболее важным отличительным фактором является размер очагов поражения, как правило, пространства Вирхова–Робена имеют размер более 2×1 мм. Кроме того, зоны АИ чаще клиновидные, в то время как пространства Вирхова–Робена имеют круглую или линейную форму. АИ, как правило, локализованы асимметрично в отличие от расширенных при артериальной гипертензии (АГ) пространств Вирхова–Робена [12]. Наиболее частая локализация АИ – базальные ганглии, подкорковое белое вещество, таламус, кора головного мозга, а также субтенториальные образования, такие как мозжечок и ствол головного мозга [13, 14]. Важным диагностическим критерием, подтверждающим предположение о наличии АИ, является наличие факторов сердечно-сосудистого риска [15].

Этиология и патофизиология асимптомного инфаркта

Основными причинами АИ являются микроангиопатии и артерио-артериальные эмболии. При микроангиопатиях с поражением артерий диаметром 40–200 мкм, кровоснабжающих глубинные отделы белого вещества больших полушарий, характерно развитие АИ, тогда как изменения более крупных сосудов приводят к формированию симптомных инсультов с развитием неврологического дефицита [16]. Причиной развития церебральной ишемии в этой ситуации является не только сужение просвета сосуда вследствие фибриноидного некроза и гиперплазии сосудистой стенки, но и нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения [17].

Ведущим фактором развития микроангиопатии является АГ, роль которой в формировании АИ была показана в Роттердамском исследовании [10, 18]. Аналогичные результаты были получены и в ходе целого ряда других исследований, продемонстрировавших роль АГ в качестве самостоятельного значимого фактора риска развития АИ [7, 19]. Отмечено также,

что значимость АГ увеличивается с возрастом пациентов, длительностью ее течения, при наличии сопутствующих заболеваний, в том числе с поражением органов-мишеней вследствие повышенного артериального давления (АД).

Немаловажным фактором риска развития АИ являются неадекватные колебания систолического и диастолического АД вследствие различных причин, в том числе в качестве реакции на эмоциональный стресс [20]. Выяснилось, что эпизоды преходящей церебральной гипоперфузии, возникающие при значительном повышении АД в ответ на различные воздействия, являются весомым фактором риска развития АИ. Кроме того, нарушение вазомоторной реактивности, расстройства ауторегуляции и последующий преходящий вазоспазм или чрезмерная вазодилатация также могут вести к развитию АИ. В этой связи следует отметить значимость в качестве фактора риска эпизодов утреннего повышения АД [21]. Установлено, что даже с учетом поправок на возраст и результатов 24-часового мониторинга АД риск развития АИ достоверно выше у пациентов с эпизодами утреннего повышения АД по сравнению с больными с более стабильным его уровнем. Неадекватное изменение уровня АД при проведении функциональных проб также является фактором риска развития АИ [22, 23]. Неадекватное снижение системного АД вследствие антигипертензивной терапии также может быть причиной развития АИ [24].

Важным фактором риска развития АИ является метаболический синдром, причем чем больше его компонентов имеется у конкретного больного, тем больше очагов АИ выявляется. Было проведено несколько исследований, показавших важную роль метаболического синдрома и его составляющих в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АИ. Наиболее выраженная взаимосвязь выявлена для АГ, сниженного содержания в крови липопротеидов высокой плотности, повышения концентрации триглицеридов [9]. Также было отмечено, что риск развития АИ в базальных ганглиях в значительной степени коррелирует с концентрацией в крови липопротеидов низкой плотности [25]. Индекс массы тела (индекс Кетле) в качестве компонента метаболического синдрома также имеет связь с риском развития АИ [19]. Исключительное значение для развития АИ имеют нарушения углеводного обмена, в частности наличие сахарного диабета 2-го типа [26], причем существует зависимость длительности течения гипергликемии, ее уровня, с одной стороны, и тяжести поражения сосудистого русла и вещества головного мозга – с другой.

Поражение головного мозга при метаболическом синдроме может протекать несколькими путями: повышение уровня медиаторов воспаления, увеличение формирования свободных радикалов, изменение уровня нейротрофических факторов, воздействие на эндотелий сосудов, уменьшение транспорта инсулина

в головной мозг [27, 28]. Метаболический синдром способен повышать риск как атеротромботического, так и лакунарного инфаркта головного мозга [29].

Имеется связь риска развития АИ и некоторых форм мигрени. По этой проблеме проведено исследование, в ходе которого было установлено, что среди пациентов ($n = 161$), страдающих мигренью с аурой, у 8,1 % имелись МРТ-признаки перенесенных АИ. Распространенность АИ при мигрени без ауры составила 2,2 %, что оказалось значительно выше, чем в контрольной группе (здоровые лица в возрасте от 20 до 60 лет), где распространенность АИ составила 0,7 % [30, 31]. Вероятно, развитие АИ у больных с мигренью связано с наблюдающимися во время приступа явлениями регионарной гипоперфузии, распространяющейся корковой депрессией, возможно, артерио-артериальными эмболиями [32, 33]. У таких пациентов очаги поражения расположены преимущественно в зонах смежного кровообращения, в частности в вертебрально-базиллярной системе [34].

Атеросклеротическое стенозирующее поражение сонных артерий является одним из важных факторов риска развития АИ [17], в том числе и у пациентов с асимптомным стенозом сонных артерий. Так, при обследовании группы лиц с асимптомным стенозирующим поражением сонных артерий (средний возраст 68 лет) оказалось, что признаки перенесенного АИ имелись у 23 % обследованных [18].

Очень интересное исследование было проведено по поводу связи повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови и риска развития АИ. При наблюдении за 636 пожилыми пациентами в возрасте от 60 до 90 лет на протяжении 3,3 года оказалось, что имеется прямая пропорциональная зависимость между уровнем СРБ и АИ [35]. В другом исследовании, в котором приняли участие 194 неврологически здоровых пациента (средний возраст $67,3 \pm 7,5$ года), было показано, что в группе перенесших АИ концентрации ИЛ-6 и СРБ оказались выше, чем в группе лиц без АИ [36]. Предполагается, что хронический воспалительный процесс, вовлекающий в том числе и мелкие артерии головного мозга, приводит к микроангиопатии и, как следствие, к острой церебральной ишемии [37, 38]. Кроме того, концентрация СРБ может повышаться в ответ на ишемическое повреждение ткани, при этом мозговая ткань становится более уязвимой по отношению к воздействию церебральной гипоперфузии при воспалительном процессе [39].

Кроме того, факторами риска развития АИ считаются многие другие варианты сосудистого поражения головного мозга: ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, метаболические расстройства (гипергомоцистеинемия и др.), некоторые генетически детерминированные патологические состояния (синдромы CADASIL, CARASIL и др.), нарушения состояния системы гемостаза [40–43]. Роль некото-

рых факторов риска развития АИ нуждается в уточнении.

Клинические проявления

В настоящее время рядом крупных проспективных исследований предполагается взаимосвязь между наличием очагов перенесенных АИ и формированием и прогрессированием цереброваскулярной патологии, когнитивных нарушений и, вероятно, некоторых нейродегенеративных заболеваний.

В Роттердамском исследовании была изучена взаимосвязь между АИ и риском развития додементных когнитивных нарушений и непосредственно деменции у 1015 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет без указаний на имеющуюся деменцию и перенесенный эпизод острой церебральной ишемии в анамнезе. Всем больным было проведено развернутое нейропсихологическое тестирование и МРТ головного мозга в период с 1995 по 1996 г. и повторно с 1999 по 2000 г. с комплексным углубленным нейропсихологическим обследованием [44]. Наличие очагов АИ было связано со снижением когнитивных функций, о чем свидетельствовали худшие результаты выполнения нейропсихологических тестов, а также более чем в 2 раза повышало риск развития деменции. Обращает на себя внимание тот факт, что количество очагов АИ прямо коррелировало со степенью нарушения когнитивных функций. Кроме того, риск развития деменции у больных с АИ возрастал при одновременном поражении перивентрикулярного белого вещества и наличии выраженной подкорковой атрофии [45]. Таким образом, наличие АИ в значительной степени увеличивает риск развития деменции и когнитивных нарушений, особенно у пожилых лиц.

Несомненный интерес представляет связь между АИ и симптомным инсультом. Одно из обширных проспективных исследований, в которое были включены 3324 человека, не переносивших ранее инсульта, продолжалось в течение 4 лет [46]. Оказалось, что практически у трети наблюдавшихся (28 %) были обнаружены очаги АИ по данным МРТ. Было установлено, что количество очагов АИ оказалось достоверно выше у пациентов, перенесших симптомный инсульт, по сравнению с лицами, не переносившими ранее инсульта. Среди пациентов с АИ основными детерминирующими факторами риска его развития оказались повышенное систолическое и диастолическое АД, утолщение стенок общей и внутренней сонных арте-

рий (комплекс интима—медиа), фибрилляция предсердий [47].

В другом исследовании, в которое были включены 933 пациента в возрасте от 30 до 81 года ($57,5 \pm 9,2$ года), наблюдавшиеся на протяжении от 1 до 7 лет, изучалась связь АИ с развитием симптомного инсульта [48]. Пациенты были разделены на 2 группы: с изначальным наличием очагов АИ и без таковых. Было установлено, что частота развития симптомных инсультов в последующем оказалась достоверно выше у лиц с АИ (10,1 %), чем у лиц без АИ (0,77 %).

Часто наблюдаются подкорковые асимптомные очаги поражения головного мозга по данным КТ или МРТ при впервые возникшем ишемическом инсульте, однако до сих пор практически не проводилось исследований, выявляющих взаимосвязь этих очагов с различными подтипами ишемического инсульта [47]. В исследование, посвященное данной проблеме, был включен 171 пациент с впервые возникшим ишемическим инсультом различного патогенетического подтипа (лакунарный, атеротромботический, кардиоэмболический). Оценивалось наличие подкорковых АИ, расширение перивентрикулярных пространств и других очагов поражения белого вещества головного мозга с использованием МРТ. АГ была выявлена у 67,6 % лиц с лакунарным инфарктом, у 57,1 % пациентов с атеротромботическим и у 54,1 % больных с кардиоэмболическим инфарктом. Очаги АИ чаще выявлялись у больных с лакунарным инфарктом (81,5 %), реже при атеротромботическом (44,4 %) и кардиоэмболическом (42,1 %) инсультах. Значительное расширение перивентрикулярных пространств также было более характерно для лакунарного инфаркта (63,3 %), менее характерно при атеротромботическом (24,2 %) и отсутствовало при кардиоэмболическом инсульте. Таким образом, АИ значительно чаще выявлялись при лакунарном инфаркте.

Заключение

Результаты законченных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о широкой распространенности АИ. Несомненно, что наличие АИ позволяет предположить прогрессирующее развитие как хронических, так и острых форм цереброваскулярной патологии. Своевременное выявление АИ и выработка оптимальной тактики ведения таких пациентов, вероятно, сможет снизить летальность и инвалидизацию от сосудистых заболеваний головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Церебральный инсульт: проблемы и решения.

Вестник РГМУ 2006;(4):28–36. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. Cerebral apoplexy:

problems and solutions. Vestnik RGMU = RSMU Herald 2006;(4):28–36. (In Russ.).]

2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia. Moscow: Meditsina, 2001. (In Russ.).]
3. Скворцова В.И., Лемнев В.Л., Ахметов В.В. Эффективность хирургических и консервативных методов вторичной профилактики каротидного ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт) 2005;105(13):3–7. [Skvortsova V.I., Lemenev V.L., Akhmetov V.V. Efficiency of surgical and conservative methods of secondary prevention of the carotid ischemic stroke. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Insult) = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatrics (Stroke) 2005;105(13):3–7. (In Russ.).]
4. Ritter M.A., Dittrich R., Ringelstein E.B. Silent brain infarcts. Nervenarzt 2011;82(8):1043–52.
5. Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J. et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke 2003;34(2):392–6.
6. Longstreth W.T. Jr., Dulberg C., Manolio T. 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(10):2376–82.
7. Lee S.C., Park S.J., Ki H.K. et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. Hypertension 2000;36(1):73–7.
8. Shinkawa A., Ueda K., Kiyohara Y. et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. Stroke 1995;26(3):380–5.
9. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. Stroke 2006;37(2):466–70.
10. Vermeer S.E., Longstreth W.T. Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol 2007;6(7):611–9.
11. 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(2):116–22.
12. Das R.R., Seshadri S., Beiser A.S. et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. Stroke 2008;39(11):2929–35.
13. Wahlund L.O., Barkhof F., Fazekas F. et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. Stroke 2001;32(6):1318–22.
14. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. Neurology 2001;57(7):1222–9.
15. Masana Y., Iwamoto F., Yamada M. et al. Prevalence and risk factors for silent lacunar infarct in white matter lesion-brain multiphasic screening. No To Shinkei 2003;55(12):1027–32.
16. Fisher M. Lacunar infarcts – a review. Cerebrovasc Dis 1991;1(6):311–20.
17. Uehara T., Tabuchi M., Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. Stroke 1999;30(2):378–82.
18. Mathiesen E., Waterloo K., Joakimsen O. et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. Neurology 2004;62(5):695–701.
19. Kotani K., Osaki Y., Sakane N. et al. Risk factors for silent cerebral infarction in the elderly. Arch Med Res 2004;35(6):522–4.
20. Waldstein S.R., Siegel E.L., Lefkowitz D. et al. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease. Stroke 2004;35(6):1294–8.
21. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 2003;107(10):1401–6.
22. Kario K., Eguchi K., Hoshida S. et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. J Am Coll Cardiol 2002;40(1):133–41.
23. Eguchi K., Kario K., Hoshida S. et al. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. Hypertens Res 2004;27(4):235–41.
24. Kario K., Pickering T.G. Blood pressure variability in elderly patients. Lancet 2000;355(9215):1645–6.
25. Hoshida S., Kario K. Low-density lipoprotein subfraction as a new risk factor for silent cerebral infarction in hypertensive patients. Hypertens Res 2006;29(5):297–8.
26. Kwon H.M., Kim B.J., Park J.H. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people. J Neurol 2009;256(11):1825–31.
27. Gazdzinski S., Kornak J., Weiner M.W., Meyerhoff D.J. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. Ann Neurol 2008;63(5):652–7.
28. Lusic A.J., Attie A.D., Reue K. Metabolic syndrome: From epidemiology to systems biology. Nat Rev Genet 2008;9(11):819–30.
29. Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., Kodama A. Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. Intern Med 2005;44(9):922–7.
30. Miao Q., Paloneva T., Tuisku S. et al. Arterioles of the lenticular nucleus in CADASIL. Stroke 2006;37(9):2242–7.
31. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004;291(4):427–34.
32. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study. Stroke 2002;33(1):21–5.
33. Gupta V. Silent or non-clinical infarct-like lesions in the posterior circulation territory in migraine: brain hypoperfusion or hyperperfusion? Brain 2006;129(Pt 1):E39.
34. Kruit M.C., Launer L.J., van Buchem M.A. et al. MRI findings in migraine. Rev Neurol (Paris) 2005;161(6–7):661–5.
35. van Dijk E.J., Prins N.D., Vermeer S.E. et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. Circulation 2005;112(6):900–5.
36. Hoshi T., Kitagawa K., Yamagami H. et al. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. Stroke 2005;36(4):768–72.
37. Fassbender K., Bertsch T., Mielke O. et al. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. Stroke 1999;30(8):1647–50.
38. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. Brain 2003;126(Pt 2):424–32.
39. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. Trends Neurosci 1999;22(9):391–7.
40. Park K., Yasuda N., Toyonaga S. et al. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(6):719–21.
41. Serizawa M., Nabika T., Ochiai Y. et al. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. Atherosclerosis 2008;199(2):340–5.
42. Kimberly W.T., Gilson A., Rost N.S. et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2009;72(14):1230–5.
43. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. J Am Coll Cardiol 2001;37(3):871–7.
44. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003;348(13):1215–22.
45. Zhefeng Q., Bokura H., Iijima K. et al. The influences of silent cerebral infarction and hypertension on brain atrophy in normal adults. Nihon Ronen Igakkai Zasshi 2008;45(2):175–81.
46. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. Neurology 2001;57(7):1222–9.
47. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. Intern Med 2002;41(2):103–8.
48. Kobayashi S., Okada K., Koide H. et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 1997;28(10):1932–9.