

Original Paper

Silent stroke and related risk factors

Iranmanesh F (MD)*¹, Salehi M (MD)², Bakhshi H (MSc)³, Arab R (MD)⁴

¹Associate Professor, Department of Neurology, Neurology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. ²Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ³MSc in Biostatistics, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran. ⁴General Physician.

Abstract

Background and Objective: The silent brain infarctions are common in first-ever stroke. Some recent studies show the possible role of silent brain infarction in ischemic stroke. The aim of this study was to evaluate the frequency of silent brain infarction in acute first-ever ischemic stroke and its association with stroke risk factors.

Materials and Methods: This descriptive - analytical study was carried out on 203 (94 males, 109 females) patients with acute first-ever ischemic stroke in Shafa hospital in Kerman, Iran during 2010. The diagnosis of ischemic stroke was made by physical examination and was confirmed by MRI and CT Scan. A questionnaire containing demographic information and risk factors including hypertension, diabetes, hyperlipidemia, cigarette smoking, ischemic and non-ischemic heart disease for stroke as well as presence of silent stroke was completed for each patient. Data were analyzed using SPSS-16 and logistic regression test.

Results: The mean age of patients was 62.56±17.35 years. Among our patients history of hypertension, hyperlipidemia, cigarette smoking, diabetes, history of ischemic heart disease, history of other cardiac disease and silent stroke were observed in 66 (32.5%), 26 (12.8%), 16 (7.9%), 40 (19.7%), 27 (13.3%), 16 (7.9%) and 31 (15.3%), respectively. The probability of silent stroke among patient with hyperlipidemia, was 3.7 times more than those without hyperlipidemia (95%CI: 1.556-12.780, P<0.05). There was no significant correlation between silent stroke and the above risk factors.

Conclusion: Silent stroke was found in 15% of patients with ischemic stroke. Control of hyperlipidemia can have a vital role in the prevention of silent stroke.

Keywords: Silent Stroke, Hypertension, Diabet, Hyperlipidemia, Cigarette smoking, Ischemic heart disease, Non-ischemic heart disease

* Corresponding Author: Iranmanesh F (MD), E-mail: fpp_farhad@yahoo.com

Received 28 January 2012

Revised 30 May 2012

Accepted 24 June 2012

عوامل خطر سکته مغزی خاموش در مبتلایان به سکته مغزی ایسکمیک

دکتر فرهاد ایرانمنش*^۱، دکتر محمد صالحی^۲، حمید بخشی^۳، دکتر رعنا عرب^۴

۱- دانشیار بیماری‌های مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان. ۲- استادیار گروه داخلی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد.

۳- کارشناس ارشد آمار پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان. ۴- پزشک عمومی.

چکیده

زمینه و هدف: سکته مغزی خاموش در افرادی که برای اولین بار دچار سکته مغزی می‌شوند؛ شایع است. برخی از مطالعات بر نقش احتمالی ضایعات خاموش در موارد سکته مغزی ایسکمیک تاکید می‌کنند. این مطالعه به منظور تعیین عوامل خطر سکته مغزی خاموش در مبتلایان به سکته مغزی ایسکمیک انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۲۰۳ بیمار (۹۴ مرد و ۱۰۹ زن) مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک بستری (اولین دفعه)، در بیمارستان شفا کرمان طی سال ۱۳۹۰ انجام شد. تشخیص بیماری با معاینه بالینی و سی‌تی‌اسکن و MRI مغزی انجام شد. برای هر بیمار پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک و عوامل خطری نظیر پرفشاری خون، دیابت، هیپرلیپیدمی، مصرف سیگار، بیماری‌های ایسکمیک و غیرایسکمیک قلبی و نیز وجود سکته مغزی خاموش تکمیل شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و آزمون رگرسیون لجستیک تک متغیره و چندمتغیره مدل رو به جلو تجزیه تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $62/56 \pm 17/35$ سال با دامنه سنی ۲۲-۹۹ سال بود. ۶۶ بیمار (۳۲/۵ درصد) سابقه پرفشاری خون، ۲۶ بیمار (۱۲/۸ درصد) سابقه هیپرلیپیدمی، ۴۰ بیمار (۱۹/۷ درصد) سابقه بیماری دیابت، ۲۷ بیمار (۱۳/۳ درصد) سابقه ایسکمیک قلبی و ۱۶ بیمار (۷/۹ درصد) سابقه بیماری قلبی داشتند. همچنین ۱۶ بیمار (۷/۹ درصد) سیگاری بودند و ۳۱ بیمار (۱۵/۳ درصد) سکته مغزی خاموش داشتند. احتمال ابتلا به سکته مغزی خاموش در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی $3/7$ برابر افرادی بدون عارضه هیپرلیپیدمی بود ($P < 0/05$ ، $95\%CI: 1/556-12/780$). بین سکته مغزی خاموش و عوامل خطر ساز سکته مغزی رابطه آماری معنی داری یافت نشد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که سکته مغزی خاموش در ۱۵/۳ درصد از بیماران مبتلا به سکته ایسکمیک مغزی وجود دارد. کنترل هیپرلیپیدمی می‌تواند نقش موثری در پیشگیری از بروز سکته مغزی خاموش داشته باشد.

کلید واژه‌ها: سکته مغزی خاموش، پرفشاری خون، دیابت، هیپرلیپیدمی، سیگار، بیماری ایسکمیک قلبی، بیماری غیرایسکمیک قلبی

* نویسنده مسؤول: دکتر فرهاد ایرانمنش، پست الکترونیکی fpp_farhad@yahoo.com

نشانی: کرمان، بیمارستان شفا، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب، تلفن ۰۳۴۱-۲۱۱۵۷۸۰، نمابر ۲۱۱۵۸۰۳

وصول مقاله: ۹۰/۱۱/۸، اصلاح نهایی: ۹۱/۳/۱۰، پذیرش مقاله: ۹۱/۴/۴

مقدمه

ارتباط بوده و شاید بتوان با شناسایی و کنترل آنها به کاهش بروز این عارضه کمک نمود (۱-۴). در مطالعه Oh و همکاران در کشور کره بروز سکته مغزی خاموش در افراد مبتلا به پرفشاری خون بیشتر بود (۵). در مطالعه Corea و همکاران سکته مغزی خاموش در افراد با سن بالاتر و سیگاری بیشتر بود (۶). وجود چنین ضایعاتی بایستی توجه متخصصین مغز و اعصاب را به وجود بیماری‌های زمینه‌ای همچون فیبریلاسیون دهلیزی (۷)، تنگی عروق کاروتید (۴) و هایپروفی بطن چپ (۸) بیشتر جلب کند. این مطالعه به منظور تعیین عوامل خطر سکته مغزی خاموش در مبتلایان به سکته مغزی ایسکمیک انجام شد.

سکته مغزی شایع‌ترین بیماری اعصاب محسوب می‌گردد (۱) و شایع‌ترین علت ابتلا و مرگ در بین بیماران مغز و اعصاب را نیز شامل می‌گردد (۲). با روش‌های عکس‌برداری جدید مانند MRI که دقت و حساسیت بالایی دارد؛ ضایعات کوچک مغزی نظیر سکته مغزی خاموش (subclinical) قابل شناسایی است. سکته مغزی خاموش به یافته‌های سکته مغزی پیدا شده اتفافی در جریان بررسی‌های تشخیصی عکس‌برداری مانند سی‌تی‌اسکن یا MRI گفته می‌شود که بدون علامت هستند (۳ و ۴). به نظر می‌رسد که بروز سکته مغزی خاموش با برخی از عوامل خطر ساز سکته مغزی بیشتر در

جدول ۱: برآورد ضرایب مدل رگرسیون لجستیک در ارزیابی عوامل مرتبط با سکنه مغزی خاموش در بیماران مبتلا به سکنه مغزی ایسکمیک بستری در بیمارستان شفا کرمان طی سال ۱۳۹۰

فاصله اطمینان	نسبت شانس چندمتغیره	نسبت شانس تک متغیره	تعداد (درصد)	کمتر از ۴۰	سن (سال)
-	-	۱	۲۴ (۱۱/۸)	۴۰-۶۰	
۰/۴۳۱-۵/۶۲۴	۱/۵۵۶	۱/۲۶۸	۶۴ (۳۱/۵)	بیشتر از ۶۰	
۰/۵۹۹-۶/۹۹۴	۲/۰۴۷	۱/۷۵۴	۱۱۵ (۵۶/۷)	مرد	جنس
۰/۷۸۸-۴/۲۰۶	۱/۸۲۰	۱/۴۹۸	۹۴ (۴۶/۳)	زن	
۰/۱۳۸-۲/۵۰۶	۰/۵۸۷	۱/۳۱۰	۱۶ (۷/۹)	بلی	سیگاری بودن
			۱۸۷ (۹۲/۱)	خیر	
۰/۳۸۶-۲/۴۰۷	۰/۹۳۷	۱/۳۸۰	۶۶ (۳۲/۵)	بلی	سابقه پرفشاری خون
			۱۳۷ (۶۷/۵)	خیر	
۱/۵۵۶-۱۲/۷۸۰ *	۴/۴۶۱	۳/۷۳۰	۲۶ (۱۲/۸)	بلی	سابقه هیپرلیپیدمی
			۱۷۷ (۸۷/۲)	خیر	
۰/۵۷۲-۳/۹۲۳	۱/۴۹۸	۱/۸۶۱	۴۰ (۱۹/۷)	بلی	سابقه دیابت
			۱۶۳ (۸۰/۳)	خیر	
۰/۷۷۹-۶/۵۱۴	۲/۲۸۱	۲/۲۱۷	۲۷ (۱۳/۳)	بلی	سابقه ایسکمی قلبی
			۱۷۶ (۸۶/۷)	خیر	
۰/۰۶۵-۴/۵۲۴	۰/۵۴۳	۰/۳۴۹	۱۶ (۷/۹)	بلی	سابقه بیماری قلبی

* P < ۰/۰۵

بود (۱۱).

برای هر بیمار پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک و عوامل خطری نظیر پرفشاری خون، دیابت، هیپرلیپیدمی، مصرف سیگار، بیماری‌های ایسکمیک و غیرایسکمیک قلبی و نیز وجود سکنه مغزی خاموش تکمیل شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و با روش‌های آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار، درصد و فراوانی) و آزمون رگرسیون لجستیک تک متغیره و چندمتغیره مدل رو به جلو تجزیه تحلیل شدند. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران ۶۲/۵۶±۱۷/۳۵ سال با دامنه سنی ۲۲-۹۹ سال بود. ۴۶/۳ درصد بیماران مرد و ۵۳/۷ درصد زن بودند. ۶۶ بیمار (۳۲/۵ درصد) سابقه پرفشاری خون، ۲۶ بیمار (۱۲/۸ درصد) سابقه هیپرلیپیدمی، ۴۰ بیمار (۱۹/۷ درصد) سابقه بیماری دیابت، ۲۷ بیمار (۱۳/۳ درصد) سابقه ایسکمی قلبی و ۱۶ بیمار (۷/۹ درصد) سابقه بیماری قلبی داشتند. همچنین ۱۶ بیمار (۷/۹ درصد) سیگاری بودند و ۳۱ بیمار (۱۵/۳ درصد) سکنه مغزی خاموش داشتند.

احتمال ابتلا به سکنه مغزی خاموش در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی ۳/۷ برابر افرادی بدون عارضه هیپرلیپیدمی بود (جدول یک و نمودار یک). (95%CI: ۱/۵۵۶-۱۲/۷۸۰, P<۰/۰۵). بین سکنه مغزی خاموش و عوامل خطر ساز سکنه مغزی شامل

روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی ۲۰۳ بیمار (۹۴ مرد و ۱۰۹ زن) مبتلا به سکنه مغزی ایسکمیک بستری در بیمارستان شفا کرمان طی سال ۱۳۹۰ انجام شد. بیماران برای اولین بار دچار سکنه مغزی شده بودند.

تشخیص بیماری با معاینه متخصص مغز و اعصاب و نیز استفاده از روش‌های تصویربرداری مغزی شامل سی تی اسکن (مدل XVID توشیا ژاپن) و MRI (مدل MAGNETOM زیمنس آلمان) صورت گرفت. انجام سی تی اسکن اولیه برای رد موارد خونریزی و انجام MRI برای تایید موارد ایسکمیک و بررسی وجود ضایعات خاموش مغزی انجام شد. در صورت لزوم از ماده کنتراست برای تایید تشخیص کمک گرفته شد. برای همه بیماران اکوکاردیوگرافی (مدل MYLAB60 ساخت ایران شرکت تهران سینا)، گرفتن نوار قلبی و مشاوره با متخصص قلب صورت گرفت.

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد قرار گرفت. معیار خروج از مطالعه شامل موارد خونریزی و مشکوک، مصرف دارو، وجود بیماری زمینه‌ای (به جز دیابت، پرفشاری خون و هیپرلیپیدمی و بیماری قلبی) بود.

سکنه مغزی خاموش به ضایعاتی اطلاق گردید که ارتباطی با علائم بالینی بیمار نداشتند و اندازه ضایعات بزرگ‌تر یا مساوی ۳ میلی‌متر با اینتنتیسی بالا در نمای T2 و با اینتنتیسی پایین در نمای T1

پرفشاری خون، دیابت، مصرف سیگار، بیماری‌های ایسکمیک و غیرایسکمیک قلبی رابطه آماری معنی داری یافت نشد.



و به نظر می‌رسد که چندعاملی باشد (۱۶-۱۴). در مطالعه Adachi و همکاران و فور این ضایعات در موارد سکته مغزی لاکونر بیشتر بود و ممکن است ماهیت هر دو ضایعه مشترک یعنی ناشی از واسکلوپاتی عروق کوچک‌تر باشد (۱۱)؛ یافته‌ای که برخی از مطالعات دیگر نیز بر آن تکیه دارند (۲۰ و ۲۱) و با نتایج آسیب‌شناسی نیز هم‌خوانی دارد (۲۲).

در این مطالعه هیپرلیپیدمی به‌طور معنی‌داری با بروز سکته مغزی خاموش همراه بود؛ ولی هیچ ارتباط معنی‌داری بین سایر عوامل خطر ساز سکته مغزی با بروز ضایعات خاموش دیده نشد. هر چند موارد سکته مغزی خاموش در افراد با سابقه پرفشاری خون، دیابت و مصرف سیگار بیشتر بود. این یافته تا حد زیادی مشابه مطالعه Vermeer و همکاران (۳) بود. گرچه در آن مطالعه نیز هیپرلیپیدمی بی‌اثر بود.

بحث

در این مطالعه فراوانی موارد سکته مغزی خاموش ۱۵/۳ درصد تعیین شد. این یافته با مطالعات انجام شده قبلی مشابهت دارد (۱۴-۱۱).

در مطالعه Adachi و همکاران نیز نتایج مشابه مطالعه حاضر بود؛ با این تفاوت که در مطالعه Adachi و همکاران پرفشاری خون با این ضایعات رابطه معنی‌داری داشت و بیانگر اثر احتمالی پرفشاری خون در بروز این ضایعات بود. هر چند رابطه به‌دست آمده در در مطالعه Adachi و همکاران شاید به دلیل عدم استفاده از آزمون آماری که به کنترل اثر عوامل مخدوش کننده می‌پردازد؛ باشد (۱۱). لذا به نظر می‌رسد که استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر باشد. به‌رحال این دو عامل خطر ساز بالقوه با اقدامات مناسب قابل کنترل نسبی بوده و می‌توان با کنترل آنها به ارتقای میزان سلامت افراد مبتلا کمک کرد.

در مطالعه Kobayashi و همکاران در ژاپن فراوانی این ضایعات از ۱۰/۶ درصد تا ۱۳ درصد گزارش شده است (۱۲). در مطالعه Sato و همکاران در ژاپن فراوانی این ضایعات ۱۰/۶ درصد گزارش شد (۷). در مطالعه Ong و همکاران در تایوان فراوانی ۲۰ درصدی برای سکته مغزی خاموش گزارش شد (۱۴). در مطالعه Adachi و همکاران ۵۶/۷ درصد بیماران دارای ضایعه خاموش بودند (۱۱). در مطالعه Corea و همکاران در ایتالیا ۳۸/۷ درصد بیماران دارای ضایعه خاموش بودند و اندازه آن بر میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به سکته مغزی حاد اثر منفی داشت (۶). علت برخی از تفاوت‌ها ناشی از روش بررسی (سی‌تی‌اسکن یا MRI) است. به‌طوری که در مطالعه‌ای برحسب استفاده از سی‌تی‌اسکن یا MRI موارد سکته مغزی خاموش از ۱۱ درصد تا ۶۸ درصد گزارش شد (۱۱). همچنین اعلام نتایج برحسب کورتیکال یا ساب‌کورتیکال بودن ضایعات خاموش نیز در ایجاد تفاوت در نتایج موثر بوده است (۱۱). علت دیگر تفاوت در نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت فراوانی علل ایجاد کننده این ضایعات در جوامع گوناگون باشد. گرچه هنوز همه این عوامل به‌درستی شناسایی نشده‌اند (۱۲-۳).

برخی از مطالعات دیگر بیانگر تاثیر سایر عوامل خطر ساز سکته مغزی مانند دیابت، مصرف سیگار و سن در بروز این ضایعات می‌باشند (۱۲ و ۲۳). همچنین برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که وجود چنین ضایعاتی با وفور بیشتر بیماری‌های زمینه‌ای نظیر تنگی شریان رتین (۱۴)، فیبریلاسیون دهلیزی (۱۳)، تنگی عروق کاروتید (۱۰) و هایپرتروفی بطن چپ (۴) همراه است. لذا بایستی برای مبتلایان ارزیابی بیشتری انجام شود.

به دلیل منع قانونی مصرف الکل در ایران کم بوده و در صورت مصرف معمولاً ابراز نمی‌گردد؛ لذا در این مطالعه مورد ارزیابی قرار نگرفت و از محدودیت‌های این مطالعه است.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه سکته خاموش مغزی به میزان ۱۵/۳ درصد در بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک دیده شد. هیپرلیپیدمی به عنوان یکی از عوامل خطر بروز سکته مغزی خاموش تعیین شد که می‌توان با غربالگری مبتلایان و درمان به موقع از حوادث عروقی مغزی کاست.

مطالعات نشان می‌دهند که وجود سکته مغزی خاموش در یک بیمار مبتلا به سکته مغزی حاد ارزش پروگنوستیک داشته و ضمن افزایش شانس بروز بیشتر عود سکته مغزی (۱۴-۱۲) مبتلایان را در معرض اختلال بیشتر عملکرد مغزی و زوال عقل قرار می‌دهد (۱۸-۱۵) و در برخی از ژنوتیپ‌ها استعداد ابتلا بیشتر است (۱۹). هنوز در مورد علت بروز سکته مغزی خاموش اتفاق نظر وجود ندارد

بر خود لازم می دانیم که مراتب تشکر و سپاس خود را به بیماران شرکت کننده در این مطالعه ابراز نماییم.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه خانم رعنا عرب برای اخذ دکتری عمومی در رشته پزشکی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد بود.

References

1. Simon PR. Stroke. In: Aminoff M, Greenberg DA, Simon PR. Clinical Neurology, 7th. Philadelphia: McGraw-Hill. 2009; pp:334-74.
2. Elkind SV, Sacco R. Vascular diseases. In: Rowland LP, Pedley TA. Merritts Neurology. 12th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010; pp: 250-340.
3. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. Stroke. 2003 May;34(5):1126-9.
4. Yatsu FM, Shaltoni HM. Implications of silent strokes. Curr Atheroscler Rep. 2004 Jul;6(4):307-13.
5. Oh SH, Kim NK, Kim SH, Kim JK, Kim HS, Kim WC, et al. The prevalence and risk factor analysis of silent brain infarction in patients with first-ever ischemic stroke. J Neurol Sci. 2010 Jun; 293(1-2):97-101.
6. Corea F, Tambasco N, Luccioli R, Ciorba E, Parnetti L, Gallai V. Brain CT-scan in acute stroke patients: silent infarcts and relation to outcome. Clin Exp Hypertens. 2002 Oct-Nov;24(7-8):669-76.
7. Sato H, Koretsune Y, Fukunami M, Kodama K, Yamada Y, Fujii K, et al. Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Circ J. 2004 May;68(5):410-6.
8. Selvetella G, Notte A, Maffei A, Calistri V, Scamardella V, Frati G, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. Stroke. 2003 Jul;34(7):1766-70.
9. Iranmanesh F. Post-stroke depression and hospital admission. A need for nursing care partition according to the clinical condition. Neurosciences (Riyadh). 2010 Jan;15(1):33-6.
10. Halkes PH, Kappelle LJ, van Gijn J, van Wijk I, Koudstaal PJ, Algra A. Large subcortical infarcts: clinical features, risk factors, and long-term prognosis compared with cortical and small deep infarcts. Stroke. 2006 Jul;37(7):1828-32.
11. Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. Intern Med. 2002 Feb;41(2):103-8.
12. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical

stroke. Stroke. 1997 Oct;28(10):1932-9.

13. Boon A, Lodder J, Heuts-van Raak L, Kessels F. Silent brain infarcts in 755 consecutive patients with a first-ever supratentorial ischemic stroke. Relationship with index-stroke subtype, vascular risk factors, and mortality. Stroke. 1994 Dec;25(12):2384-90.

14. Ong CT, Chen WP, Sung SF, Wu CS, Hsu YC. Silent infarction in patients with first-ever stroke. Acta Neurol Taiwan. 2007 Dec;16(4):221-5.

15. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med. 2003 Mar 27;348(13):1215-22.

16. Masuda J, Nabika T, Notsu Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor. Curr Opin Neurol. 2001 Feb;14(1):77-82.

17. Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ Jr. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. Stroke. 2004 Aug;35(8):1821-5.

18. Nagaratnam N, Bou-Haidar P, Leung H. Confused and disturbed behavior in the elderly following silent frontal lobe infarction. Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2003 Nov-Dec;18(6):333-9.

19. Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Niino N, Miki T, Shimokata H; NILS-LSA Study. 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 May; 34(5):1130-5.

20. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. Neurology. 1965 Aug;15:774-84.

21. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. Neurology. 1995 Aug; 45(8):1483-7.

22. Mitsuyama Y, Thompson LR, Hayashi T, Lee KK, Keehn RJ, Resch JA, Steer A. Autopsy study of cerebrovascular disease in Japanese men who lived in Hiroshima, Japan, and Honolulu, Hawaii. Stroke. 1979 Jul-Aug;10(4):389-95.

23. 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 May; 29(5):913-7.