Tihi moždani udar

Jurić, Ana Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:825420

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana-Marija Jurić

Tihi moždani udar

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana-Marija Jurić

Tihi moždani udar

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Neurološkoj klinici Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Branka Malojčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

MU – moždani udar

MR – magnetska rezonancija

CADASIL - Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CRP – C-reaktivni protein

IL-6 – interleukin 6

SVD – small vessel disease

WML – white matter lesions

CT – kompjuterizirana tomografija

SNP – single nucleotide polymorphysm

ASPIS – The Austrian Polyintervention Study to Prevent Cognitive Decline After Ischemic Stroke

STRIVE - STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging

SPRINT-MIND - The SPRINT Memory and cognition IN Decreased hypertension

SADRŽAJ

1. **SAŽETAK**
2. **SUMMARY**
3. **UVOD.....1**
    - **3.1. Moždani udar.....2**
    - **3.2. Mehanizam nastanka MU.....2**
    - **3.3. Epidemiologija tihog MU.....5**
4. **RIZIČNI ČIMBENICI I PATOGENEZA.....7**
    - **4.1.Bolest malih krvnih žila kao uzrok tihog MU.....10**
5. **DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....13**
6. **FAKTORI KOJI OBJAŠNJAVAJU ODSUTNOST SIMPTOMA.....18**
7. **POSLJEDICE TIHOG MOŽDANOG UDARA.....19**
8. **PREVENCIJA.....21**
9. **ZAKLJUČAK.....23**
10. **ZAHVALE.....24**
11. **LITERATURA.....25**
12. **ŽIVOTOPIS.....29**

1. SAŽETAK

Tihi moždani udar je čest nalaz na modernim radiološkim pretragama mozga. Čak do 30% osoba bez povijesti moždanog udara na slikovnim pretragama rađenim u sklopu brojnih epidemioloških studija ima znakove moždanog udara. Termin „tihi“ podrazumijeva nedostatak jasne kliničke slike uz slučajni pronalazak ishemijskih lezija metodama magnetske rezonancije ili CT-a. Ipak, danas je sve jasnije da ova vrsta moždanog udara uopće nije „tiha“, već u velikom broju slučajeva postoji pitanje slušamo li dovoljno pažljivo. Naime, niz je posljedica ovih lezija, koje su prije smatrane potpuno benignima: neurokognitivni te psihijatrijski poremećaji, povećan rizik klinički manifestnog moždanog udara, povećana smrtnost te smanjena kvaliteta života općenito. Rizični čimbenici su dijelom poznati te dijelom povezani sa klinički manifestnim moždanim udarom uz postojanje niza razlika. DWI pozitivnost (restrikcija difuzije) na magnetskoj rezonanciji je tipična za infarkte (obično manifestni MU) uz činjenicu da ih je idalje nemoguće potpuno odijeliti od lezija bijele tvari poznatijih kao leukoaraioza. Interes za ovu vrstu cerebrovaskularne bolesti se javio tek nedavno, a unatoč velikoj učestalosti idalje postoji niz problema vezanih uz nedovoljno definirane dijagnostičke kriterije, neosjetljivost postojećih kriterija na suptilne i kognitivne simptome, nejasni podatci o incidenciji te prevalenciji te patofiziološkim mehanizmima nastanka bolesti, a posljedično tome i prevencija nije adekvatna.

13. SUMMARY

Silent brain infarction is a common finding by modern cerebral imaging methods. Up to 30% patients without a history of stroke shows radiological findings of infarction in different epidemiological studies. The term „silent“ refers to the lack of clear symptoms combined with accidentaly found ischemic lesions on MRI or CT. However, it becomes clearer today that this type of stroke is not „silent“ at all, and the question is are we listening careful enough. A series of consequences of these lesions, formaly considered benighn, such as: neurocognitive and psychiatric declines, heightened risk of clinically apparent stroke, heightened mortality and reduced quality of life in general. The risk factors are partialy known and associated with clinically apparent stroke but with many differences. DWI positivity (or diffusion restriction) on MRI is typical for infarct (especially clinically apparent) still admitting the fact that they are still incompletely separable from the white matter lesions better known as leucoaraiosis. Interest for this type of cerebrovascular disease appeared just recently and, despite its frequency, it still undergoes many problems related with poorly defined diagnostic criteria, insensitivity of commonly used diagnostic criteria, unclear incidence or prevalence data as well as relatively unknown pathophysiological mechanisms of silent brain infarction resulting in inadequate prevention possibilities.

3.UVOD

Tihi moždani udar podrazumijeva ishemijske lezije mozga kod kojih nema prethodnih ili trenutno postojećih kliničkih simptoma. Čest je nalaz na radiološkim pretragama mozga (prije svega na MRI). U preko 30% osoba bez kliničkih simptoma MU, možemo naći slikovnim dijagnostičkim metodama znakove tihog MU. Sadašnja klinička definicija moždanog udara je neosjetljiva za kognitivne poremećaje koji su često posljedica ove vrste MU, te bi umjesto termina „tihi“ možda bilo točnije koristiti termin „prikriveni“.

Većina tihih moždanih infarkata smještena je u subkortikalnoj bijeloj tvari, ali ipak oko 10% se nalazi kortikalno. Rizični čimbenici koji uzrokuju klinički manifestni moždani udar se mogu povezati i s tihim moždanim udarom, međutim uz postojanje određenih razlika koje je potrebno još dodatno istražiti. Tihi MU je otprilike 5 puta češći od klinički manifestnog, te je njegova pojava u starijoj populaciji gotovo uobičajena.

Definiran je točno određenim MRI kriterijima te bi njihovo praćenje u budućnosti moglo doprinjeti mogućoj prevenciji klinički manifestnog moždanog udara kao i kognitivnih te psihijatrijskih poremećaja posljedično tihom MU.

3.1. Moždani udar

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji MU je klinički sindrom definiran kao naglo nastali žarišni, ili rijeđe, globalni neurološki deficit koji traje dulje od 24 sata ili dovodi do smrti, a može se objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem. Ovisno o mehanizmu nastanka, MU dijelimo na infarkt (ishemijski moždani udar), intracerebralno krvarenje (hemoragijski moždani udar) i subarahnoidalno krvarenje (Malojčić & Brinar, 2009) . Prema trajanju, MU dijelimo na tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), MU u razvoju ili progresivni MU te dovršeni MU.

Svake druge sekunde u svijetu netko doživi moždani udar, a svakih šest sekundi netko od njega i umre. U jednoj godini moždani udar u prosjeku doživi 2400 od milijun stanovnika. Za njih 75% to će biti prvi moždani udar, a ostatak čine recidivi prijašnjih udara. Tako da se radi o vodećem uzoku invalidnosti te trećem na ljestvici uzroka smrtnosti odraslih osoba što predstavlja ujedno i značajan javnozdravstveni i socioekonomski problem.

Prije se smatralo da žarišni gubitak cerebralne ili monookularne funkcije uzrokovan poremećajem cirkulacije koji traje manje od 24 sata ne uzrokuje oštećenje parenhima te je tako predlažena nova definicija TIA-e kao „kratke epizode neurološke disfunkcije uzrokovane žarišnom moždanom ili retinalnom ishemijom gdje klinički simptomi tipično traju manje od 1h bez postojanja dokaza infarkta“. (Malojčić & Brinar, 2009)

Postojeća varijabilnost intrakranijalne cirkulacije između različitih pojedinaca otežava korelaciju točno određene kliničke slike sa točno određenom anatomskom podlogom, međutim grubo možemo MU sindromski podijeliti na: lakunarne sindrome, sindrome prednje(karotidne) te sindrome stražnje (vertebrobazilarne) cirkulacije. Lakunarni MU-i većinom nastaju zbog okluzije malih perforantnih krvnih žila. Većinom su klinički „tihi“ zbog

njihovog smještaja u funkcionalno neznačajnim područjima. Karotidni sindromi se različito manifestiraju ovisno o tome je li zahvaćena prednja ili srednja cerebralna arterija. Ako je zahvaćena srednja arterija pacijent pokazuje kontralateralnu hemiplegiju(parezu), gubitak osjeta, ispad vidnog polja te poremećaje viših moždanih funkcija. Ako je pak zahvaćena prednja arterija pacijent pokazuje izraženiju slabost nogu u odnosu na ruke. (Malojčić & Brinar, 2009) Poremećaji stražnje cirkulacije pokazuju najveću varijabilnost što se tiče kliničke slike.

Rizični čimbenici koji se povezuju sa moždanim udarom i na koje možemo utjecati metodama primarne prevencije su: arterijska hipertenzija, pušenje, konzumacija droga, pretilost, fizička neaktivnost, dislipidemija, dijabetes, bolesti srca i krvnih žila, hiperkoagubilna stanja i mnoga druga. Upravo zato, modifikacija životnog stila može biti vrlo učinkovit način borbe protiv rastuće učestalosti MU.

Usprkos spoznaji da je MU jedan od najčešćih uzroka smrti i invalidnosti u odrasloj populaciji, znanje javnosti o moždanom udaru je dosta oskudno. Često prevladava fatalistički stav kako je MU nešto što se ne može izbjeći. Takav nihilistički pristup zaostaje još iz prošlosti kad se smatralo da je dijagnostika i terapija moždanog udara samo od akademske važnosti i da nema praktičnu primjenjivost. (Demarin 2014)

Ukoliko je osoba već preboljela jedan MU, treba znati da je rizik za ponovljeni MU najveći u prvih 90 dana (iznosi oko 20%) te se potom smanjuje. Sekundarna prevencija stoga započinje prepoznavanjem etioloških mehanizama koji su do njega i doveli. Liječenje hipertenzije, kardijalne dekompenzacije, dijabetesa, davanje Aspirina i prestanak pušenja su bitne sastavnice sekundarne prevencije moždanog udara te pogoduju smanjenju rizika za sve oblike ishemijskog MU. (Malojčić & Brinar, 2009)

3.2. Mehanizam nastanka MU

U 80% slučajeva uzrok MU je ishemija. U 95% slučajeva ishemije osnovni mehanizam nastanka je: makroangiopatija (aterotromboembolija), mikroangiopatija (lakunarni infarkti) i kardioembolija.

Aterokleroza uzrokuje 50% cerebralnih ishemija. Zahvaća velike krvne žile najčešće na mjestima grananja i tortuoznosti. Proces ateroskleroze traje godinama i omogućava razvitak kolateralne cirkulacije distalno od mjesta oštećenja te upavo zahvaljujući tome mnogi bolesnici ostaju asimptomatski.

Bolest malih krvnih žila (small vessel disease) obuhvaća lipohijalinozu, mikroaterome te amiloidnu angiopatiju. Sve te promjene su tipično izraženije kod pacijenata sa dijabetesom te hipertenzijom. Fibrilacija atrija je najčešći uzrok kardioembolijskog MU. Epidemiološke studije su pokazale da rizik razvoja kardioembolijskog MU raste s trajanjem fibrilacije atrija, istodobnim postojanjem hipertenzije i zatajenja srca (Malojčić & Brinar, 2009). Od rijeđih uzroka ishemijskog MU vrijedi spomenuti: trombozu cerebralnih vena i venskih sinusa, arteritise, autosomno dominantnu arteriopatiju koja zahvaća male krvne žile (CADASIL), Anderson-Fabryjevu bolest, disekciju aorte te hematološke bolesti.

U 10% slučajeva sindroma MU radi se o primarnoj intracerebralnoj hemoragiji koja nastaje zbog hipertenzivnih promjena na malim krvnim žilama (lipohijalinoza) ili zbog cerebralne amiloidne angiopatije.

3.3. Epidemiologija tihog MU

Tihi moždani udar čest je nalaz u raznim radiološkim pretragama u odsutnosti kliničke simptomatologije. Relativno je nov pojam zbog nedavnog napretka tehnologije koja je omogućila njegovu detekciju. prije dolaska CT-a i MR-a mogli su biti samo slučajni nalazi na obdukciji. Prvi put ih spominje 50-tih godina prošlog stoljeća Fisher te ih danas više ne smatramo benignim lezijama već se njihova prisutnost povezuje s kasnijom kognitivnom disfunkcijom, neurološkim deficitom, psihijatrijskim poremećajima te klinički manifestnim moždanim udarom. Zbog različitih dijagnostičkih kriterija korištenih u raznim populacijskim studijama, dobiveni su vrlo varijabilni podatci o incidenciji, prevalenciji i rizičnim čimbenicima za tihi MU.

Tihi moždani udar nije nipošto rijedak entitet, pogotovo u starijoj populaciji te populaciji „pod rizikom“. U kohortnim studijama prevalencija varira od 5% do 62% te pritom većina istraživanja pokazuje prevalenciju oko 10 do 20%. Longitudinalne studije su pokazale da godišnja prevalencija iznosi od 2 do 4% (Fanning JP, 2014).

Analizom podataka dobivenih iz više kohortnih studija se sa sigurnošću može reći kako prevalencija tihog MU raste s dobi, te tako dob možemo smatrati sigurnim čimbenikom rizika.

Hipertenzija, karotidna stenoza, kronično bubrežno zatajenje i metabolički sindrom se smatraju sigurno povezanima sa većim rizikom od tihog MU, dok se srčano zatajenje, koronarna bolest, hiperhomocistinemija i opstruktivna apneja u snu smatraju vjerojatno značajnim rizičnim čimbenicima. Utjecaj dobi, spola, pušenja i konzumacije alkohola, pretilosti, atrijske fibrilacije te dijabetesa ostaje nejasan (Fanning et al. 2014).

Istraživanja incidencije pokazuju veće probleme te su rijetka zbog puno veće cijene takvih istraživanja i dugog longitudinalnog tijeka. Dvije velike geografske studije su pokazale da incidencija iznosi 3-4% godišnje u pacijenata iznad 60 godina, a preko 6.5% u starijih od 80 godina (Fanning JP, 2014).

Zaključno, velike razlike u kohortnim istraživanjima daju naslutiti moguće čimbenike rizika, ali i naglašavaju velike razlike u korištenim dijagnostičkim kriterijima te patofiziološku razliku koja očito postoji između klinički manifestnih i tihih moždanih udara

4. RIZIČNI ČIMBENICI I PATOGENEZA

Pod rizičnim čimbenicima za tihi MU se većinom misli na one rizične čimbenike koji su dokazani za klinički manifestne slučajeve MU. Najviše dokaza postoji oko utjecaja dobi i povišenog krvnog tlaka. Drugi rizični čimbenici su: karotidna bolest, koronarna bolest, kronično renalno zatajenje te metabolički poremećaji. Moguća je povezanost tihog MU i sa: srčanim zatajenjem, hiperhomocistinemijom, opstruktivnom apnejom u snu, migrenom, imunološkim te hematološkim (hiperkoagubilnim) poremećajima. Zbog mnoštva mogućih rizičnih čimbenika, nužne su daljnje mutivarijatne analize kako bi se procijenio nezavisni utjecaj pojedinih čimbenika, ali također i njihov zajednički doprinos pojavi MU. Za brojne čimbenike se još sa sigurnošću ne može utvrditi jesu li uzrok ili posljedica tihog MU. Također, nemoguće je za sve slučajeve MU pretpostaviti da podliježu istom patogenetskom mehanizmu što je jasno i iz raznolikosti anatomske prezentacije lezija, te povezanosti ili s bolestima malih krvnih žila ili pak velikih (Fanning JP, 2014). U skladu s rečenim, može se zaključiti kako je povezanost različitih patogenetskih faktora i posljedičnog tihog MU, za sada još samo spekulativna.

Jedan od faktora koji se povezuje s povećanom učestalošću tihog MU je oksidativni stres te se pretpostavlja da mnogi rizični čimbenici upravo preko mehanizma oksidativnog stresa uzrokuju nastanak tihog MU. Također, postoje istraživanja koja su pokazala kako na pojavu tihog MU utjecaj mogu imati promijenjena svojstva krvno-moždane barijere koja postaje propusna za molekule za koje inače nije. Yoshida i suradnici su pokazali kako kombinacija povišenog akroleina i upalnih paramatara može biti prediktivna za pojavu tihog MU sa visokom specifičnošću i osjetljivošću . Pokazano je također da postoji znatno viša razina CRP-a te IL-6 u pacijenata sa tihim MU nego u onih bez infarkta, viši nivo adhezivnih

molekula, npr. E-selektina te vaskularnih adhezivnih molekula (Yoshida, i dr., 2009). Međutim, i dalje postoji mogućnost da ove pojave nastaju sekundarno tihom MU, kao i činjenica da brojne druge velike studije nisu našle tako jasnu povezanost.

U drugim studijama pokazalo se kako bi endotelijalna disfunkcija mogla imati značajnu ulogu u asimptomatskim moždanim udarima, za razliku od onih klinički manifestnih (Knotterus et al. 2010). Postoje dokazi o povezanosti povišene razine homocisteina sa tihim moždanim udarom, međutim nužne su daljnje studije kako bi se utvrdio točan mehanizam.

Genetički faktori čine poznati rizik za klinički manifestni MU, a pretpostavlja se da su značajno povezani i sa tihim MU. Iako ne postoji dovoljno dokaza o utjecaju gena, o njihovom utjecaju na pojavu tihog MU se može naslutiti iz činjenice da obiteljska anamneza prestavlja nezavisni rizični čimbenik za pojavu MU u ranijoj dobi i s većom učestalošću u djece roditelja koji su doživjeli MU (Knotterus et al. 2011). Specifični polimorfizmi gena za metilentetrahidrofolat reduktazu i endotelnu sintetazu dušičnog oksida, koji su nađeni kao nezavisni rizični čimbenici, se podudaraju sa dokazima o povezanosti povišene razine homocisteina te oksidativnim stresom i tihim MU (Han IB et al. 2010). Mutacije Notch 3 gena na kromosomu 19q12 koje rezultiraju abnormalnim nakupljanjem Notch 3 proteina u glatkoj muskulaturi vode arteriopatiji malih arterija . Ovo predstavlja najčešći nasljedni autosomno dominantni uzrok subkortikalnih infarkata i leukoaraioze koji se prezentira rekurentnim MU te demencijom, posljedično brojnim tihim lezijama (Joutel et al. 1996).

Osnovni događaj u tihom MU je ishemija, a važan faktor koji je okidač ishemije u ovom slučaju je bolest malih krvnih žila. Već otprije je poznato kako je jedna od glavnih razlika između lakunarnih i klinički manifestnih MU u veličini zahvaćenih krvnih žila. Fisherova studija iz 1991. pokazala je razliku između postmortalno nađenih infarkata na krvnim žilama promjera 40-200 nm nasuprot onima na krvnim žilama većeg promjera 400-800 nm koje su

bile povezane sa simptomatskim lezijama (Fisher 1991). Ovoj teoriji u prilog ide također to što se većina lakunarnih infarkata (>90%) i nalazi u dubokoj bijeloj tvari gdje krvne žile i jesu manje (Vermeer et al. 2002). Glavni patohistološki nalaz koji se povezuje sa lakunarnom infarkcijom je lipohijalinoza, odnosno zadebljanje stijenke malih krvnih žila što dovodi do suženja lumena i posljedične infarkcije.

Velik dio incidencije tihog MU se povezuje sa sklonošću i nastankom embolije tijekom operativnih zahvata na aorti i aortnoj valvuli kod kojih se ateromatozni, kalcificirani ili endotelijalni materijal otrgne od bolesne aorte. Moguća embolizacija se javlja i kod zdravih osoba u sklopu paradoksne embolije (Van Mieghem et al. 2013).

Brojna istraživanja pokazuju kako se dosta, ako ne i najveći broj, slučajeva tihog MU mogu povezati sa vazospazmom i posljedičnom hipoperfuzijom.

4.1. Bolest malih krvnih žila kao uzrok tihog MU

Najčešća stanja koja se povezuju sa moždanim udarom su hipertenzivna bolest malih krvnih žila i cerebralna amiloidna angiopatija. Bolest malih krvnih žila (eng SVD, Small Vessel Disease) je sindrom kliničkih, kognitivnih, neuropatoloških i neuroimaging pronalazaka koji nastaje zbog oštećenja malih arterija, arteriola, kapilara, malih vena i venula u mozgu (Moody et al. 1995). Najčešće su zahvaćene krvne žile bazalnih ganglija, periferne bijele tvari, leptomeningealne, talamičke i cerebelarne arterije te krvne žile produljene moždine. Kortikalne krvne žile najčešće nisu zahvaćene (Thal et al. 2003).

Bolest malih krvnih žila se smatra uzrokom 20% moždanih udara u svijetu, ali i također najčešćim uzrokom vaskularne i Alzheimerove demencije (Gorelick et al 2011). Pokazalo se da pacijenti s Alzheimerovom demencijom imaju značajno veću prevalenciju vaskularnih oštećenja kao i veću incidenciju moždanog udara, međutim patofiziološki mehanizam kojim ovi događaji vode do kognitivnih poremećaja idalje ostaje nepoznat.

Kao posljedice SVD-a nabrojane su brojne subkortikalne lezije: lakunarni infarkti, lezije bijele tvari (WML), i duboka krvarenja i mikrokrvarenja. U jednoj studiji nađeno je da čak 68% sudionika iz opće populacije sa SVD-om ima na MRI-u prisutan mikroskopski moždani udar (Launer et al. 2011). Nažalost, za ovaj relativno česti uzrok moždanog udara ne postoji adekvatna terapija, osim regulacije krvnog tlaka te terapije statinima koji mogu eventualno suzbiti daljnju progresiju bolesti.

Duboki moždani infarkt je termin koji se često koristi kako bi se opisali mali subkortikalni infarkti promjera 3-20 mm pronađeni na MR ili CT-u (Wardlaw et al. 2013). U literaturi je za ovakve lezije čest naziv lakunarni infarkt koji čini 20-30% svih podtipova infarkta i ima stopu incidencije od 33 na 100,000 osoba/godina (Sudlow i Wardlaw 1997). Kod dijela dubokih

moždanih infarkata predložen je mogući genetički mehanizam u pozadini. Tako je u velikoj populacijskoj studiji nađen SNP na kromosomu 20p12 lociran na 3. intronu MACROD2 gena i nizvodno regiji FLRT3 gena. Navedene regije uključene su u regulaciju signala faktora rasta, angiogenezu, neurogenezu i povezani su sa smanjenim rizikom od MU. (Debette et al 2010)

O lezijama bijele tvari (WML) bit će više govora u sklopu dijagnostike, a što se tiče mikrokrvarenja, riječ je o malim krvarenjima promjera 2-10 mm koja su vidljiva na magnetskoj rezonanciji. Lezije odgovaraju malim nakupinama hemosiderina i makrofaga oko malih perforantnih krvnih žila (Greenberg et al. 2009). Identificirana su dva tipa cerebralnih mikrokrvarenja; jedan tip je subkortikalno smješten te povezan sa većim rizikom dubokog moždanog infarkta te pojavom lezija bijele tvari (WML), a drugi tip je lobarno smješten i povezan sa amiloidnom angiopatijom i ApoE4 genotipom (Vernooij et al. 2008). Prevalencija mikrokrvarenja u općoj populaciji iznosi oko 5%, ali u populaciji koja je doživjela ishemični MU čak 23-44% (Cordonnier et al 2007). U slučaju pojave akutnog MU bi intravenski apliciran rekombinantni tkivni aktivator plazminogena bio učinkovita terapija (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rtPA Stroke Study Group 1995). Ipak kontraindikaciju za ovu terapiju predstavlja prethodni ishemični MU, a upravo ti pacijenti imaju veći rizik cerebralnih mikrokrvarenja (Charidimou et al. 2013).

Bolest malih krvnih žila (SVD) predstavlja važan uzrok tihog MU kao i vaskularne demencije. Trenutno traje studija SPRINT-MIND (SPRINT Memory and cognition IN Decreased hypertension) koja će pokušati dati odgovor može li sniženje krvnog tlaka utjecati na smanjenje učestalosti vaskularne demencije te općenito ishemijske bolesti malih krvnih žila. U tijeku su također brojne studije koje razmatraju mogući protektivni učinak dnevne primjene aspirina te klopidogrela u starijih osoba (Study of the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes). ASPIS (The Austrian Polyintervention Study to Prevent Cognitive Decline After Ischemic Stroke) studija koristi intenzivnu kontrolu nakon MU, motivaciju za

redovno sudjelovanje u terapiji, redovna mjerenja tlaka, promjenu prehrane, nasuprot standardnoj terapiji MU kako bi se ustvrdio učinak na kasniju kognitivnu funkciju. Odgovori koje će ove studije dati su samo prvi korak u boljem razumijevanju patofiziologije SVD-a te terapiji posljedičnog MU.

5. DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Najveći problem u točnom utvrđivanju incidencije tihog moždanog udara, predstavlja činjenica da je većina dijagnoza tihog moždanog udara postavljena retrospektivno proučavanjem medicinskih podataka pacijenata. Samim time, ti podatci su podložni pojavi pogreške zbog različitosti u prisjećanju, prezentaciji bolesti i samom dijagnostičkom postupku. Slično tome, različitosti u tehnikama oslikavanja mozga, dovode do različitih podataka o incidenciji i prevalenciji.

Danas je MRI priznat kao metoda izbora u dijagnozi tihog moždanog udara, ali idalje postoji problem radi različite definicije tihog moždanog udara, različitog pristupa u primjeni ove tehnologije te ograničenoj sposobnosti isključivanja slikovno preklapajućih stanja (Fanning et al. 2014) .

Magneti slabije snage te veće debljine rezova znatno smanjuju osjetljivost ove tehnike. U prošlosti je najveći problem bio to što je debljina rezova i razmaka među rezovima bila puno veća od same veličine infarkta. Danas međutim, magneti redovno imaju jakost iznad 1.5 T te omogućuju puno veću rezoluciju. Nedavno preporučene smjernice STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging) omogućuju praktičnu standardizaciju u dijagnozi SBI. (Wardlaw et al. 2013)

Većina studija jasno definira kriterije za dijagnozu kroničnih subkortikalnih infarkta s kavitacijom zbog gubitka neurona i glije. Međutim, tihi MU nije nužno kronična lezija, niti nužno postoji kavitacija, niti mora biti ograničen na subkortikalno područje. Prvo što nam MRI omogućuje je razlikovanje akutnih te neakutnih zbivanja. Zlatni standard u dijagnozi akutnog MU predstavlja DWI MRI koji je puno osjetljivija metoda od klasične magnetske rezonancije na rane promjene u infarktu. Akutno prikazuje prolaznu restrikciju difuzije tj.

visok signal na DWI MRI. Ove promjene pojavljuju se otprilike 4 sata poslije nastanka infarkta te perzistiraju do 14 dana. Simultano će na T2 fast spin echo snimkama postojati visok signal, a nizak signal na T1 snimkama 6 sati nakon infarkcije. (Allen et al. 2012) Poslije akutne faze i nakon normalizacije difuzijskog koeficijenta, na DWI snimkama perzistira visok signal do 57 dana. (Moreau et al. 2012) Međutim, dosta velik broj stanja se također prezentira restrikcijom difuzije i visokim signalom na DWI (aktivni plakovi multiple skleroze, herpes encefaltis, Creutzfeld Jacobova bolest, piogeni intrakranijalni apsces, limfom i dr), ali olakotna okolnost je da većinom ta stanja nisu klinički „tiha".

Subakutno većina infarkata podliježe koagulativnoj nekrozi sa intermedijarnim T2 hiperintenzivnim i T1 hipointenzivnim izgledom te dalje progredira u kronične lezije karakterizirane gubitkom volumena i kavitacijom zbog nastanka encefalomalacije. Nedavna studija je pokazala da simptomatski lakunarni infarkti pokazuju u 97% slučajeva kavitaciju unutar 90 dana. Kada se zbivaju u bijeloj tvari, ove lezije se opisuju kao tip I lakune prema Poirieru i Deruoesseu. Imaju karakteristike signala cerebrospinalnog likvora, oblik reza i nepravilne rubove. Ako su takve lezije smještene u korteksu, pokazuju slične karakteristike, osim što nisu u cijelosti okružene netaknutim tkivom. (Moreau et al. 2012) Najčešća stanja koja se mogu zamjeniti sa kroničnom lezijom tihog MU su dilatirani perivaskularni prostori (Virchow-Robinovi prostori) koji predstavljaju normalan nalaz na MR-u i učestalost se povećava s dobi. Virchow-Robinovi prostori imaju glatke rubove, ovalnog su ili linearnog izgleda ovisno o orijentaciji, a ako su multiple, pokazuju simetričan bilateralan smještaj, najčešće na bazi mozga uz bazalne ganglije ili anteriornu komisuru. (Groeschel et al. 2006) Tipično su manji od lakunarnih infarkata, međutim postoje i veći od 3 mm. Predstavljaju uobičajen uzrok pogrešne dijagnoze tihog MU (čak 10-20% slučajeva).
Kavitacija nije univerzalno zbivanje kod tihog MU, te u 30-80% slučajeva se uopće ne pojavljuje te lezija ostaje kao T2 hiper-/1 hipointenzivna. (Koch et al. 2011) Takve lezije su

najmanje specifične za tihi MU uz postojanje puno stanja koja se slično prezentiraju. Najznačajnije takvo stanje, zbog svoje učestalosti koja se povećava s dobi je nekoć poznato kao leukoaraioza, a danas kao lezije bijele tvari (WMLs). Prevalencija leukoaraioze u dobi iznad 60 godina iznosi čak 80% i to češće u žena (de Leeuw et al. 2001). To stanje predstavlja T2 hiperintenzivne lezije karakteristično smještene periventrikularno u bijeloj tvari ili subkortikalno u dubokoj bijeloj tvari i ponsu. Histopatološki se radi o lipohijalinozi, arteriosklerozi malih krvnih žila ili venskoj kolagenozi. Patofiziološki je mehanizam nepoznat te se pretpostavlja da se radi o kombinaciji kronične ishemije i hipoksije, hipoperfuzije zbog poremećene autoregulacije krvnog protoka i upale. U uznapredovalim slučajevima, leukoaraioza daje kontinuirane lezije periventrikularno, što se lako razlikuje od tihog MU, za razliku od početnih fokalnih lezija kod kojih je to razlikovanje teže. (van Straaten et al 2006) Kroz povijest su se ove lezije smatrale incidentalnim pronalascima bez kliničkog značaja, međutim nedavne studije su ih povezale s kognitivnim poremećajima te u kombinaciji s dubokim moždanim infarktom vode do izraženijih kognitivnih deficita (Miyao et al 1992). I konačno, velika meta-analiza 46 opservacijskih studija je pokazala kako pacijenti s ovim lezijama imaju veći rizik od budućeg moždanog udara, demencije te smrti (Debette et al. 2010).

Drugi izvor pogrešne dijagnoze, može biti i lezija bijele tvari u sklopu migrene. Takve lezije su smještene predominantno frontalno i parijetalno, te su češće kod migrena s aurom i osoba s čestim migrenskim napadajima. (Dinia et al. 2013) Također, moguću zabunu predstavljaju asimptomatske lezije multiple skleroze, međutim često kod takvih pacijenata postoji prijašnji relaps multiple skleroze. Od drugih stanja moguće su rijetke nasljedne leukoencefalopatije, toksični uzroci te postinfekcijska stanja.

Sumarno, kriterije za dijagnozu tihog MU možemo podijeliti na slikovne MRI dokaze infarkcije (Tablica) te uz to prisutnu kliničku „tišinu“. Slikovno, ovisno o akutnoj ili

kroničnoj prezentaciji razlikujemo 3 vrste lezije: DWI pozitivnu leziju – kao fokus restrikcije difuzije, kavitatornu leziju i manje specifično fokus T2 hiperintenzivnog i T1 hipointenzivnog izgleda. Što se tiče veličine, predložen je minimum od 3mm veličine za razlikovanje od, u pravilu, manjih dilatiranih perivaskularnih prostora. Gornju granicu je teže postaviti jer postoje iznimno veliki infarkti koji su ipak klinički tihi. Ako postoji lezija suspektna na tihi MU, ali ipak ne možemo postaviti dijagnozu sa sigurnošću, predlaže se period od 3 mjeseca do ponovnog slikanja koji bi omogućio nastanak eventualne kavitacije te tako potvrdio dijagnozu. (Fanning et al. 2014)

Spomenute smjernice STRIVE, definiraju ove lezije kao entitete karakterizirane hiperintenzitetom u bijeloj tvari s pretpostavljenim vaskularnim podrijetlom, te tako uključuju i moguću leukoaraiozu i infarkte kod kojih ne nastane kavitacija, koje idalje ne možemo isključiti sa sigurnošću. (Wardlaw et al. 2013)

Što se tiče kriterija kliničke „tišine“ kao alat se koristi The National Institutes of Health Stroke Score, te zbroj bodova 0, predstavlja tihi MU. Ipak, ovaj score je slabije osjetljiv za posteriorne i desnostrane infarkte te suptilne znakove MU (npr. distalna slabost u rukama). Puno je teže pomoću ovog scorea razlikovati neakutni tihi MU od klinički manifestnog time što se osjetljivost ovih smjernica smanjuje s vremenom od pojave MU. (Fink et al. 2002)

Tablica Predloženi dijagnostički kriteriji za tihi moždani udar

Prema: Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA & Fraser JF (2014)

DWI POZITIVNE LEZIJE	
Uključni kriteriji	Svaki klinički tih fokus smanjene difuzije (visok DWI signal) koji se nalazi ili u bijeloj ili sivoj tvari, u velikom mozgu, cerebelumu ili produljenoj moždini
Isključni kriteriji	Povezane lezije koje zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za MS. DWI pozitivne MS lezije označavaju aktivne lezije te su često simptomatske
KAVITATORNE LEZIJE	
Uključni kriteriji	Lezije ≥ 3 mm veličine koje su visoko T2 intenzivne, nisko/uopće na FLAIR-u, i niskog signala na T1, reznog ili klinastog oblika sa iregularnim rubom. Glijalni FLAIR hiperintenzivni signal je visoko sugestivan te s većom sigurnošću možemo zaključiti da se radi o infarktu
Isključni kriteriji	Lezije ≤ 3 mm ili ≥3 mm veličine koje su glatke i longitudinalno smještene uz rub krvne žile; multiple i bilateralno raspoređene su visoko sugestivne da se radi o dilatiranim perivaskularnim prostorima
T2W HIPERINTENZIVNE/T1W HIPOINTENZIVNE LEZIJE	
Uključni kriteriji	Fokalna lezija visokog T2 signala i niskog T1 signala kod koje imamo dokaz smanjene difuzije, ili je prisutna u kortikalnoj sivoj tvari ili dubokoj sivoj tvari jezgara; ili lezija koja je nova uspoređujući sa MR-om učinjenim prije 3 mjeseca
Intermedijarni kriteriji	T2 hiper/T1 hipointenzivne lezije u bijeloj tvari, koje su disontinuirane ali povezane sa klasičnom konfluentnom periventrikularnom T2 intenzivnom promjenom leukoaraioze
Isključni kriteriji	Povezane lezije koje zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za MS. Značajna povijest traume, zračenja, toksičnosti lijekova ili otrovanja CO

6. FAKTORI KOJI OBJAŠNJAVAJU ODSUTNOST SIMPTOMA

Dva najčešća i najviše prihvaćena razloga za „tišinu“ kliničke slike se odnose na veličinu i lokaciju lezija. Pošto se pretpostavlja zahvaćanje malih krvnih žila u pozadini ovog stanja, logično je da su i ovi infarkti ograničene veličine. Ipak, razlog zašto zahvaćanje neke veće regije može proći asimptomatski, nasuprot zahvaćenoj manjoj regiji koja je praćena burnim simptomima, leži u različitoj lokaciji navedene dvije vrste lezija. Ovu teoriju podupire sklonost tihih moždanih udara da se javljaju na točno određenim lokacijama. Na primjer, asimptomatske lezije su najčešće smještene u opskrbnom području lentikulostrijatnih perforantnih arterija, dok su simptomatske lezije povezane sa opskrbnim područjem prednje koroidne arterije. (de Jong et al. 2002)

Sljedeći mehanizam koji može objasniti odsutnost tipične simptomatologije je tzv. ishemijsko prekondicioniranje. Ishemijsko prekondicioniranje predstavlja adaptivni i neuroprotektivni odgovor na prijašnju subletalnu ishemiju i podrazumijeva adaptaciju neurona i glije koja omogućava ubrzan oporavak od ishemije te utišani odgovor na sljedeću ishemiju. Rezultat je genomskog reprogramiranja i ubrzane posljedične de novo sinteze proteina. Pretpostavlja se da bitnu ulogu ovdje igraju intracelularni signali preživljenja (aktivator transkripcije kojeg inducira hipoksija koji onda potiče aktivnost gena za eritropoetin, angiogenetskih faktora, te čimbenika uključenih u energetski metabolizam). (Liu et al. 2009)

7. POSLJEDICE TIHOG MOŽDANOG UDARA

Brojne studije su uspoređivale zdravlje osoba sa preboljelim tihim MU nasuprot zdravlju osoba koje ga nisu preboljele. Postoje jasni dokazi o povezanosti tihog MU s posljedičnim klinički manifestnim MU, neurokognitivnim i neuropsihijatrijskim poremećajima te povećanom smrtnošću općenito.

Nedavno provedene kontrolirane studije su pokazale da postoji povećan rizik prvog moždanog udara nakon preboljelog tihog MU od čak 10% godišnje, što je čak pet puta veći rizik u odnosu na osobe koje nisu imale tihi MU. Najveća takva prospektivna studija pratila je 2684 neurološki zdrava pojedinca kroz 6.5 godina, kod kojih je na početku studije MRI-em isključen ili dokazan tihi MU. Studija je pokazala da osobe s početnom tihom lezijom pokazuju puno veću incidenciju klinički manifestnog MU (omjer šansi 3.66) (Bokura et al). Također, kod osoba koje su preboljele i klinički manifestni MU, a pronađen je tihi MU postoje veći izgledi za rekurentne lezije.

Neurokognitivni poremećaji posljedično tihom moždanom udaru pokazuju veliku varijabilnost, od globalnih kognitivnih poremećaja do blagih ispada koncentracije ili memorije. U pacijenata s demencijom, koji su imali u anamnezi i tihi MU, nađena je veća deteriorijacija u više kognitivnih funkcija (govor, semantika, prisjećanje). Logično, na neurokognitivnu funkciju utječe i lokalizacija infarkta, pa je tako kod frontalnih kortikalnih infarkata najviše pogođena kognitivna fleksibilnost, a kod dublje smještenih infarkta najviše je izražena psihomotorna tromost. Nedavno je otkriveno kako mali infarkti uzrokuju tzv. stratešku infarktnu demenciju (strategic infarct demention) (Tatemichi et al. 2009). Tako su lezije u talamusu povezane s globalnom kognitivnom disfunkcijom i niskom motoričkom aktivnošću, a lezije u palidumu i putamenu sa oštećenjem memorije (Benisty et al. 2009).

Jedna studija je povezala tihi MU s kasnijim ispadima vidnog polja, slabošću pri hodanju na petama, povremenim gubitkom memorije te lošijim rezultatima u testovima kognitivne funkcije. (Prince et al. 1997) U studiji je sudjelovalo 3660 sudionika koji su podvrgnuti MR-u kako bi se ustvrdilo postojanje tihog MU, nakon što su ispitane njihove kognitivne funkcije i učinjeni drugi neurološki testovi. Rezultati su potvrdili da „tihi" infarkti zapravo uopće nisu tihi te su povezani sa lošijim neurokognitivnim funkcijama.

Kod pacijenata iznad 60 godina koji boluju od depresije, prevalencija tihog MU iznosi čak 40-50%, a u bipolarnih pacijenata kod kojih je psihoza nastala iza 50-te godine 60%, nasuprot bipolarnim pacijentima kod kojih je psihijatrijski poremećaj nastao u mlađoj dobi kod kojih je prevalencija tek 25% (Fujikawa et al 1995). Ta otkrića pokazuju da bi preko 50% slučajeva manije koja se javlja iza 50-te godine života mogla biti sekundarna manija kao posljedica tihog MU-a. Ovi podatci daju nagovijestiti kako je moguće da se kod mlađih i starijih pacijenata naprosto radi o drugačijem mehanizmu nastanka bolesti, međutim potrebne su veće i populacijski bazirane studije kako bi se s većom sigurnošću mogla utvrditi povezanost. Također se da naslutiti, zbog toliko velikog broja osoba sa depresijom koji imaju na MRI-u pronađen tihi MU, kako bi vaskularne promjene u mozgu i događaji u sklopu tihog MU mogli uzrokovati depresiju kod starijih osoba. (Fujikawa et al 1993) Ovi rezultati potvrđuju da tihi MU ima mjerljiv i značajan efekt na kognitivnu funkciju i kvalitetu života. Ranija detekcija bi mogla omogućiti da se identificira populacija pod rizikom za razvitak postepenih neuroloških te kognitivnih deficita. (Schmidt et al. 2004)

I na kraju, gotovo sve studije su pokazale povećanu smrtnost kod osoba s dokazanim tihim MU u odnosu na osobe bez preboljelog tihog MU. U dvije velike longitudinalne studije je pokazano kako je smrtnost kod preboljelog tihog MU čak 3-4 puta veća.

8. PREVENCIJA

Kada govorimo o tihom MU, radi se o stanju o kojem su se dosad većinom podatci dobivali retrospektivno proučavanjem niza pronalazaka tijekom povijesti, tako da još uvijek nemamo točne podatke o incideciji, prevalenciji, a niti sa sigurnošću možemo govoriti o točnim patogenetskim mehanizmima koji se nalaze u pozadini. To je ujedno i razlog što ne postoje sigurni podatci o mogućnostima prevencije. U tijeku su brojne studije koje će možda dodatno osvijetliti problem tihog MU.

U prospektivnoj kohortnoj studiji Northern Manhattan Study (NOMAS) dokazana je povezanost između fizičke aktivnosti i tihog MU. Rezultati studije su pokazali da je povišen nivo fizičke aktivnosti povezan sa nižim rizikom od tihog MU (Willey et al 2011). U studiji su sudjelovale 1238 osobe koje nisu imale dosada MU te se promatrala incidencija tihog MU između onih koji su se bavili umjerenom fizičkom aktivnošću nasuprot onima koji nisu.

Trenutno traje studija SPRINT-MIND (SPRINT Memory and cognition IN Decreased hypertension) koja će pokušati dati odgovor može li sniženje krvnog tlaka utjecati na smanjenje učestalosti cerebrovaskularnih bolesti te vaskularne demencije. Studija će dati odgovor na pitanje može li se sniženjem sistoličkog krvnog tlaka na vrijednosti niže nego što je trenutna praksa kroz prosjek od 60 mjeseci smanjiti rizik cerebrovaskularne bolesti (www.nia.nih.gov).

U tijeku su također brojne studije koje razmatraju mogući protektivni učinak dnevne primjene aspirina te klopidogrela u starijih osoba. Study of the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) je randomizirani klinički pokus koji se provodi u 7 država. Pacijenti koji su doživjeli mali subkortikalni MU unazad 6 mjeseci i sa dokazanom lezijom na

MRI su randomizirani u 2 skupine: prva skupina je primala klopidogrel u kombinaciji s aspirinom, druga aspirin sa placebom. Primarni ishod je rekurentni MU, a kao sekundarni ishodi su praćeni pad u kognitivnoj funkciji i veći vaskularni poremećaji (Benavente et al 2011).

ASPIS (The Austrian Polyintervention Study to Prevent Cognitive Decline After Ischemic Stroke) studija koristi intenzivnu kontrolu nakon MU, motivaciju za redovno sudjelovanje u terapiji, redovna mjerenja tlaka, promjenu prehrane, nasuprot standardnoj terapiji MU kako bi se ustvrdio učinak na kasniju kognitivnu funkciju. Odgovori koje će ove studije dati su samo prvi korak u boljem razumijevanju patofiziologije SVD-a te terapiji posljedičnog MU.

9. ZAKLJUČAK

Klinički događaj moždanog udara nije uvijek dovoljan kriteriji kako bi zaključili da se radi o moždanom udaru. Poboljšanje i široka primjena tehnologije MR je pokazala kako jedna trećina pacijenata sa TIA-om i bez kliničkih znakova MU ima znakove moždanog udara. Ti pacijenti su pod još većim rizikom nadolazećeg moždanog udara. Posljedično tome, tihi MU je priznat kao dio velikog spektra kojeg čine cerebrovaskularne bolesti. (Rockwood & Gubitz, 2008)

Neurokognitivni poremećaji, psihijatrijska stanja, veći rizik klinički manifestnog moždanog udara te povećana smrtnost samo su neke od posljedica tihog moždanog udara, tako da bi svakako umjesto termina „tihi“ bilo prikladnije reći „prikriveni“. Stoga su točno definirani dijagnostički kriteriji samo početni korak u daljnjem razjašnjenju problema moždanog udara. Iako postoji povezanost sa klinički manifestnim moždanim udarom, zasigurno postoje mehanizmi koji ga razlikuju od tog stanja koji su idalje nedovoljno istraženi.

Dugo se smatralo kako je nedostatak kliničkih simptoma rezultat isključivo zahvaćanja nerelevantnih područja u mozgu, međutim danas postaje sve jasnije kako se radi o znakovima i simptomima koji su ignorirani te smatrani nebitnima za postavljanje dijagnoze moždanog udara. (Saini et al. 2012) Kognitivni simptomi često prođu nezamjećeni pošto se radi o starijim osobama kod kojih bi i oni sami kao i njihove obitelji smatrali kako se radi o normalnim simptomima starenja. Zbog toga je nužno poboljšanje prevencije te nove edukacijske strategije kako za zdravstvene profesionalce, tako i za starije osobe te članove njihovih obitelji.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Branku Malojčiću na svoj pomoći i savjetima pri pisanju ovog rada. Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima što su bili uz mene i bili mi velika podrška tijekom cijelog studija.

11. LITERATURA

1. Allen, L. M., Hasso, A. N., Handwerker, J., & Farid, H. (2012). Sequence-specific mr imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics*(32), 1285-1297.

2. Benavente OR, W. C., Benavente, O., White, C., Pearce, L., & Pergola, P. (2011). The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *Int J Stroke, 6*(2), 164-175.

3. Benisty, S., Guow, A., Porcher, R., Madureira, S., Hernandez, K., Poggesi, A., i dr. (2009). Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disablet subjects with age-related white matter changes: the LADIS study. *J. Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 80,* 478-483.

4. Bokura, H., Kobayashi, S., Yamaguchi, S., Iijima, K., Nagai, A., Toyoda, G., i dr. (2006). Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis, 15,* 57-63.

5. Charidimou, A., & Werring, D. J. (2007). Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update. *J Neurol. Sci., 322,* 50-55.

6. Cordonnier, C., Al-Shahi Salman, R., & Wardlaw, J. (2007). Spontaneous brain microbleeds: systematic review subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain, 130,* 1988-2003.

7. de Jong, G., Kessels, F., & Lodder, J. (2002). Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. *Stroke, 22,* 2072-2076.

8. de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M., Heijboer, R., i dr. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. *J. Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 70,* 9-14.

9. Debette, S., Bis, J. C., Fornage, M., Schmidt, H., Ikram, M., & Sigurdson, S. e. (2010). Genome-wide associatio nstudies of MRI-defined braininfarcts: meta-analysis from the CHARGE Consortium. *Stroke, 41,* 210-217.

10. Demarin, V. (n.d.). *http:/www.stampar.hr/SvjetskiDanMozdanog*.

11. Dinia, L., Bonzano, L., Albano, B., Finocchi, C., Del Sette, M., Saitta, L., i dr. (2013). White matter lesions progression in migraine with aura: a clinical and MRI longitudinal study. *J Neuroimaging, 23,* 47-52.

12. Fanning JP, W. A. (2014). The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Medicine, 12*, 119.

13. Fanning, J., Wesley, A. J., Wong, A. A., & Fraser, J. F. (2014). Emerging spectra of silent brain infarction. *Stroke, 45*, 1361-1371.

14. Fink, J. N., Selim, M. H., Kumar, S., Silver, B., Linfante, I., Caplan, L. R., i dr. (2002). Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke, 33*, 954-958.

15. Fisher, C. (1991). Lacunar infarcts—a review. *Cerebrovasc. Dis., 1*, 311-320.

16. Fujikawa, T., Yamawaki, S., & Touhouda, Y. (1993). Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke, 24*, 1631-1634.

17. Fujikawa, T., Yamawaki, S., & Touhouda, Y. (1995). Silent Cerebral Infarctions in Patients With Late-Onset Mania. *Stroke, 26*, 946-949.

18. Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., & et al. (2011). Vascular contributions tocognitive impairment and dementia:a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke, 42*, 2672-2713.

19. Greenberg, S. M., Vernooij, M. W., Cordonnier, C., Viswanathan, A., Al-Shahi, S. R., Warach, S., i dr. (2009). Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol., 8*, 165-174.

20. Groeschel, S., Chong, W. K., Surtees, R., & Hanefeld, L. (2006). Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation and a review of the literature. *Neuroradiology, 48*, 745-754.

21. Han, I., Kim, O., Ahn, J., Oh, D., Hong, S., & Huh, R. (2010). Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C>T and 1298A>C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homohomocysteine levels in Korean population. *Yonsei Med J, 51*, 253-260.

22. http://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/systolic-blood-pressure-intervention-trial-memory-and-cognition-decreased. (n.d.).

23. Joutel, A., Coprechot, C., Ducros, A., Vahedi, K., Chabriat, H., Mouton, P., i dr. (1996). Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature, 383*, 707-710.

24. Knotterus, I., Govers-Riemslag, J., Hamuluyak, K., Rouhl, R., Staals, J., & Spronk, H. (2010). Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke, 41*, 1617-1622.

25. Knottnerus, I., Gielen, M., Lodder, J., Rouhl, R., Staahls, J., & Vlietnick, R. (2011). Family history of stroke is an independent risk factor for lacunar stroke subtype with asymptomatic lacunar infarcts at younger ages. *Stroke, 42*, 1196-1200.

26. Koch, S., McClendon, M. S., & Bhatia, R. (2011). Imaging evolution of acute lacunar infarction: leucoaraiosis or lacune? *Neurology, 71*, 1091-1095.

27. Launer, L. J., Hughes, T. M., & White, R. L. (2011). Microinfarcts, brain atrophy and cognitive function: the Honolulu Asia Aging Study Autopsy Study. *Ann. Neurol., 70*, 774-780.

28. Liu, X. Q., Sheng, R., & Quin, Z. H. (2009). Prevalence, incidence, and risk factors of lacunar infarcts in a community sample. *Neurology, 73*, 266-272.

29. Malojčić, B., & Brinar, V. (2009). Cerebrovaskularne bolesti. U V. Brinar, & et al., *Neurologija za medicinare* (str. 167-192). Zagreb: Medicinska naklada.

30. Miyao, S., Takano, A., Teramoto, J., & Takahashi, A. (1992). Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke, 23*, 1434-1438.

31. Moody, D., Brown, W., Challa, V., & Anderson, R. L. (1995). Perivenricular venous collagenosis: asociation with leukaraiosis. *Radiology, 194*, 469-476.

32. Moreau, F., Patel, S., Lauzon, M. L., McCeary, C. R., Goyal, M., Frayne, R., i dr. (2012). Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time location, and MRI sequence. *Stroke, 43*, 1837-1842.

33. Prince, T. R., Manolio, T. A., Kronmal, R. A., & et al. (1997). Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke, 28*, 1158-1164.

34. Rockwood, K., & Gubitz, G. (2008). Silent cerebra infarction. Are we listening? *Stroke, 39*, 2019-2020.

35. Saini, M., Ikram, K., Hilal, S., Qui, A., Venketasubramanian, N., & Chen, C. (2012). Silent stroke. Not listened to rather than silent. *Stroke, 43*(11), 3102-3104.

36. Schmidt, W. P., Roesler, A., Kretzschmar, K., Ladwig, K. H., Junker, R., & Berger, K. (2004). Functional and Cognitive Consequences of Silent Stroke Discovered Using Brain Magnetic

Resonance Imaging in an Elderly Population. *Journal of the American Geriatrics Society, 52*, 7.

37. Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Cross, D. T., Prohovnik, I., Gropen, T. I., Mohr, J. P., i dr. (1992). Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology, 42*, 1946-1979.

38. Thal, D. R., Ghebremedhin, E., Orantes, M., & Wiestler, O. D. (2009). Capillary cerebral amyloid angiopathy is associated with vessel occlusion and cerebral blood flow disturbances. *Neurobiol. Aging, 30*, 1936-1948.

39. Van Mieghem, N., Schipper, M., Ladich, E., Faqiri, E., van der Boon, R., Randjgari, A., i dr. (2013). Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation, 127*, 2194-2201.

40. Vermeer, S., Koudstaal, P., Oudkerk, M., Hofman, A., & Breteler, M. (2002). Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke, 33*, 21-25.

41. Vernooij, M. W., van der Lugt, A., Ikram, M. A., Wielopolski, P. A., Niessen, W. J., & Hofman, A. e. (2008). Prevalence and risk factors od cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology, 70*, 1208-1214.

42. Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., & Frayne, R. e. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol., 12*, 822-838.

43. Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., i dr. (2013). STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging(STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet, 12*, 822-838.

44. Willey, J., Moon, Y., Paik, M., Yoshita, M., DeCarli, C., Sacco, R., i dr. (2011). Lower prevalence of silent brain infarcts in the physically active - The Northern Manhattan Study. *Neurology, 76*(24), 2112-2118.

45. www.nia.nih.gov. (n.d.). Dohvaćeno iz http://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/systolic-blood-pressure-intervention-trial-memory-and-cognition-decreased.

46. Yoshida, M., Tomitori, H., Machi, Y., Katagiri, D., Ueda, S., Horiguchi, K., i dr. (2009). Acrolein, IL-6 and CRP as markers of silent brain infarction. *Atherosclerosis, 303*, 557-562.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.studenog 1989. u Osijeku. Osnovnu i srednju školu završila sam u Osijeku. Školske godine 2008/2009 upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Diplomski rad izradila sam na Klinici za neurologiju KBC Zagreb.

Za vrijeme studija bila sam demonstrator na vježbama iz medicinske kemije i biokemije.

Aktivno govorim i napredno poznajem engleski i njemački jezik, te osnove talijanskog i španjolskog jezika.

Ana-Marija Jurić

DIPLOMSKI RAD

2015.