DOI: 10.5937/pramed1502041F

STRUČNI RADOVI

UTICAJ LEUKOARAJOZE NA KOGNITIVNI STATUS PACIJENATA SA LAKUNARNIM INFARKTOM MOZGA

KORESPONDENT

SNEŽANA FILIPOVIĆ DANIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica
snezanadanic@hotmail.com

AUTORI

Filipović Danić S., Mitrović V., Biševac B., Milošević N., Ljušić D.
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Klinika za neurologiju, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Leukoarajoza je promena bele mase mozga koja ima karakterističan prikaz na CT ili MR mozga. Osnovni faktori rizika za pojavu leukoarajoze su starenje i arterijska hipertenzija. Četvrtina simptomatskih ishemijskih infarkta pripada grupi bolesti malih krvnih sudova koje mogu da se prikažu kao lakunarni infarkti. Ovo su dva suštinska patofiziološka mehanizma koja stoje u osnovi kognitivnog poremećaja vezanog za bolesti malih krvnih sudova mozga. Ispitano je 60 pacijenata sa lakunarnim infarktom mozga i utvrdjeni parametri u grupi sa i bez prisustva leukoarajoze. Utvrdili smo da je leukoarajoza bila najprisutnija u grupi žena preko 70 godina starosti Neurološki nalaz skorovan je prema NIH-NINDS skali (Skala moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje), funkcionalni status Barthelovim indexom, a kognitivni status određen na osnovu upotrebe Mini Mental State Examination (MMSE) i Alzheimer Disease Assessment Scale Late (ADAS-L). Korelaciona analiza ovih parametara na nivou signifikantnosti *p<0.05, **p<0.01 govori u prilog lošijem neurološkom status i lošijem kognitivnom postignuću.

Ključne reči: leukoarajoza, lakunarni infarkti mozga, kognicija

UVOD

Leukoarajoza je neuroradiološki koncept koji podrazumeva oštećenje bele mase mozga u predelu oko moždanih komora, a podrazumeva hipodenzitet periventrikularne bele mase vidljive na CT, ili hiperintenzitet signala istih na T2-sekvenci MR. Patohistološku osnovu ovih promena čine demijelinizacija, gubitak aksona i oligodendrocita sa pratećom gliozom. Do nastanka leukoarajoze dolazi tek posle oštećenja malih krvnih sudova mozga. Bolesnici sa leukoarajozom su pod većim rizikom od mogućnosti pojave moždanog udara i razvoja vaskularne demencije [1]. Medjutim, pitanje relacija izmedju stepena leukoarajoze i neuropsiholoških disfunkcija još uvek nije rešeno [2].

Lakunarni infarkti su mali duboki infarkti maksimalnog dijametra 1.5cm i volumena 0.2-3.4cm3 [3] a obliterisani penetrantni krvni sudovi koji daju lakunarne infarkte imaju dijametar 100-400 nm. Upotreba novih imaging tehnika, u prvom redu, kompjuterizovane tomografije (CT scan) i MRI (magnetna rezonanca) je omogućila detektovanje lakuna in vivo. Za lakunarne infarkte važi opšteprihvaćeni stav da je prognoza povoljnija u odnosu na nelakunarne infarkte. Prema različitim studijama,stopa preživljavanja je aproksimativno oko 100%, a pacijenti sa lakunarnim moždanim udarom, nakon godinu dana u oko 80% slučajeva su funkcionalno nezavisni. Međutim, kada je u pitanju vaskularno kognitivno oštećenje, bolest malih krvnih sudova i lakunarni infarkti imaju najznačajniji uticaj na razvoj istog [4]. Leukoarajoza deli slične faktore rizika i patofiziološke mehanizme sa lakunarnim infarktima. Osnovni faktori rizika su starenje i arterijska hipertenzija [5]. U opštoj populaciji lakunarni moždani udar i leukorajoza su udruženi sa visokim rizikom za ponavljani moždani udar i kognitivnu deterioraciju.

CILJ RADA

Utvrditi razlike između određenih domena: epidemioloških karakteristika, neurološkog statusa i postojanja kognitivnih poremećaja u grupi bolesnika sa lakunarnim infarktom mozga u poređenju sa grupom ispitanika kod kojih je ustanovljeno i prisustvo leukoarajoze.

MATERIJAL I METODE

U istraživanje je bilo uključeno 60 bolesnika, hospitalizovanih na Neurolškoj klinici KBC Priština sa sedištem u Gračanici. Uključeni su samo ispitanici kod kojih nije postojala istorija ranijih moždanih udara , već postavljena dijagnoza prvog, klinički verifikovanog, lakunarnog infarkta. Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke simptomatologije i neuroradiološkog korelata dobijenog na kompjuterizovanoj tomografiji (KTi/ ili MRI). Takodje, neuro imaging tehnikom utvrdjeno je postojanje leukoarajoze. Neurološki nalaz skorovan je prema NIH-NINDS skali (Skala moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje), funkcionalni status Barthelovim indexom, a kognitivni status određen na osnovu upotrebe Mini Mental State Examination (MMSE) i Alzheimer Disease Assessment Scale Late (ADAS-L).

Sagledavanje osnovnih kliničko-epidemioloških karakteristika lakunarnog infarkta sa ili bez prisustva leukoarajoze, omogućilo je ispitivanje razlike između određenih domena: epidemioloških karakteristika, neurološko-funkcionalnog statusa i postojanja kognitivnih poremećaja u grupi naših bolesnika.

REZULTATI

Naša studija je utvrdila epidemiološke parametre koji se odnose na godine starosti i polnu strukturu ispitanika.U ispitivanoj grupi pacijenata najmanji broj ispitanika (do 25%) bio je starosne dobi od 50 do 60 godina,

Tabela 1. Raspodela po polu i starosti

Podaci	Muški pol				Ženski pol			
	Min	Maks	Sr	Sd	Min	Maks	Sr	Sd
Starost	50	88	68.1	10.24	50	84	69.2	9.26

Tabela 2. Prisustvo leukoarajoze u odnosu na pol

Prisustvo leukoarajoze	Pol			
	Muški pol		Ženski pol	
	N	%	N	%
Nema	24	**75.0**	19	**67.9**
početna leukoarajoza	6	18.8	5	17.9
Leukoarajoza izraženjeg stepena	2	6,2	4	14,2
UKUPNO	32	100.0	28	100.0

Tabela 3. Prisustvo leukoarajoze u odnosu na pol i godine starosti

Godine starosti	Leukorajoza			
	Muški pol		Ženski pol	
	N	%	N	%
50 - 60	1	12,5	0	0
61 - 70	3	37,5	3	33,3
preko 70	4	50,0	6	66,7
UKUPNO	8	100.0	9	100.0

Tabela 4. Broj infarktnih lezija na osnovu KT/MRI

Broj infarkta	Ispitivana grupa	
	N	%
Jedna infarktna lezija	20	33.3
Dve infarktne lezije	7	11.7
Tri infarktne lezije	6	10.0
Multiple lezije	27	45.0
UKUPNO	60	100.0

Tabela 5.Distribucija pojedinih lokalizacija lakunarnog infarkta

LOKALIZACIJA	Ispitivana grupa	
	N	%
Subkortikalno	6	10.0
Parijetalno	7	11.7
Periventrikularno (i ostale lokalizacije-do tri)	21	**35.0**
Temporoparijetalno	1	1.7
Temporookcipitalno	2	3.3
Kapsula interna	8	13.3
Bazalne ganglije	8	13.3
Talamus/korona radijata	4	6.7
Fronto-temporalno/fronto- parijetalno	1	1.7
Pons/cerebelum	2	3.3
UKUPNO	60	100.0

Tabela 6. Korelaciona matrica parametara kliničkog, funkcionalnog, neurološkog i kognitivnog statusa pacijenata sa lakunarnim infarktom

Parametar		Godine	MMSE	NINDS	Barth_in	ADAS	Deo1	deo2	Deo3	Deo4	Leukoar.
godine	kk	1.000	**-0.767****	0.185	**-0.597****	**0.765****	**0.710****	**0.692****	**0.675****	**0.610****	**0.309***
	r	.	0.000	0.161	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.017
MMSE	kk	-0.767**	1.000	-0.143	**0.562****	**-0.904****	**-0.883****	**-0.800****	**-0.798****	**-0.692****	**-0.306***
	r	0.000	.	0.280	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.019
NINDS	kk	0.185	-0.143	1.000	**-0.601****	0.196	0.060	0.176	**0.270***	**0.303***	-0.055
	r	0.161	0.280	.	0.000	0.136	0.652	0.181	0.038	0.020	0.677
Barth_in	kk	-0.597**	0.562**	-0.601**	1.000	**-0.558****	**-0.476****	**-0.451****	**-0.550****	**-0.632****	-0.031
	r	0.000	0.000	0.000	.	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.816
ADAS	kk	0.765**	-0.904**	0.196	-0.558**	1.000	**0.962****	**0.894****	**0.837****	**0.733****	**0.280***
	r	0.000	0.000	0.136	0.000	.	0.000	0.000	0.000	0.000	0.032

kk – Pearsonov-ov koeficijent korelacije * p <0.05, **p <0.01 - signifikantan kk

a najveći broj (od 40% do preko 50% slučajeva) imao je preko 70 godina, u oba pola, kako je prikazano na tabeli 1. Takodje, prosečna starost muškaraca je bila je niža u odnosu na ženski pol (68.1±10.2 kod muškaraca ,a 69.4±7.9 kod žena) (Tabela 1.).

Takodje, ustanovili smo prisustvo leukoarajoze kao značajnog činioca za procenu kognicije naših pacijenata (Tabela 2.).

Na Tabeli 3. predstavljena je raspodela pacijenata u odnosu na prisustvo leukoarajoze po grupama razvrstanih po polu i godinama starosti, te možemo videti da je ovaj domen ispitivanja prisutniji u grupi starijih preko 70 godina života i učestalije prisutna u žena.

Primenom kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance za vizualizaciju ishemičkih moždanih lezija, određen je i njihov broj u slučajevima lakunarnog infarkta, što je prikazano na Tabeli 4. Jedna infarktna lezija pronađena je u 33.3% slučajeva što se značajno ne razlikuje u odnosu na zastupljenosti multiplih lezija (četiri ili više) koje su otkrivene u 45% slučajeva. (X2-test r=0.307). Verovatnoća prisustva dve ili tri lezije lakunarnog infarkta signifikantno je manja (10%-12% slučajeva, r=0.012<0.05).

Distribucija pojedinih lokalizacija pokazuje priličnu rasprostranjenost na različitim lokalitetima, ipak u okviru ispitivane grupe pacijenata, primetna je veća zastupljenost lezija lakunarnog infarkta periventrikularne lokalizacije koja je u oko jedne trećine slučajeva bila udružena i sa drugim lokalizacijama, a najviše do tri (Tabela 4.). Primenom postupka statističkog testiranja se dokazuje da je unutar grupe pacijenata sa lakunarnim infarktom periventrikularna lokalizacija, značajno više zastupljena u odnosu na ostale. (r<0.001). Najčešće, lakune su lokalizovane samo periventrikularno (14 slučajeva od ukupno 21 ili 67%), a u ostalim slučajevima rasprostranjene su i na ostale lokalizacije (bazalne ganglije, subkortikalno, cerebelum).

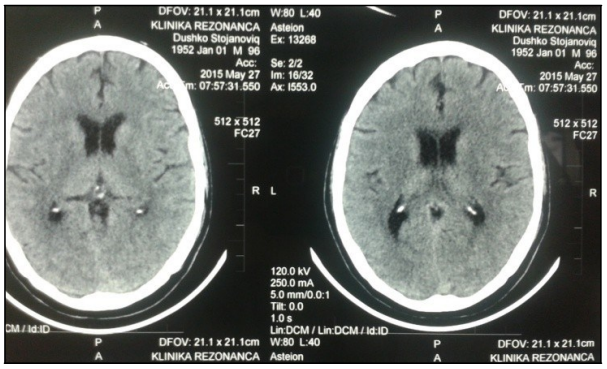
Funkcionalni, neurološki i kognitivni status prikazani su preko parametara koji su ih najbolje prezentovali: objektivni neurološki nalaz skorovan prema NIH-NINDS skali (Skala moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje), funkcionalni status procenjen Barthel-ovim indeksom (Barth_in), kognitivni status određen na osnovu upotrebe Mini Mental State Examination (MMSE) i Alzheimer Disease Assessmen Scale (ADAS).

Na osnovu većine parametara koji su prikazani na Tabeli 6. postoji signifikantna razlika u prosečnim vrednostima izmedju grupa pacijenata sa i bez prisustva leukoarajoze. Signifikantno niže prosečne vrednosti NIH-NINDS i ADAS-L skora, ukazuju da se razlikuju u zavisnosti od prisustva leukoarajoze, naročito značajno u stepenu neurološkog i kognitivnog oštećenja, odnosno da je ono veće kod grupe sa prisustvom laukoarajoze na osnovu Pearsonov-og koeficijenta na nivou značajnosti *p<0.05, **p <0.01

DISKUSIJA

Moderne radiološke tehnike vizuelizacije tkiva mozga omogućile su prepoznavanje onih promena koje pre uvođenja ove tehnike nije bilo moguće. Tako je najpre "in vivo" dokazano prisustvo lakunarnih infarkta mozga, a potom je 1992. uveden pojam leukoarajoze od strane Hachinskog i sar. Oni su opisali mrljaste ili difuzne promene bele mase u periventrikularnom regionu ili centrumu semiovale koje se od tada opisuju kao leukoarajoza. Uvođenjem NMR-a u kliničku praksu, lezije bele mase nađene su u kod velikog broja starijih, klinički „zdravih" osoba. Tako se nameće pitanje značaja ovih promena kako u kliničkom ispoljavanju,tako i u domenu mentalnog funkcionisanja [6]. Zbog toga je i u našem istraživanju stavljen akcenat, ne samo na klinički i funkcionalni, već i na kognitivni status ispitanika nakon lakunarnih infarkta.

U svojoj studiji Miyao i sar. su pokazali da je nakon prvog lakunarnog infarkta učestalost demencije viša kod bolesnnika sa leukoarajozom [7]. Značaj leukoarajoze kao nezavisnog prediktora vaskularne demencije pokazanje i u studiji Henona i sar. U nekim savremenim studijama koje se bave psihološkim aspektom moždanog funkcionisanja ustanovljeno je npr. da je domen kognitivnih funkcija značajno povezan sa skupom varijabli koje se odnose pre svega, na lokalizaciju lezije ishemičkog moždanog udara, pri čemu se kao značajan parcijalni prediktor izdvojio broj lakunarnih infarkta. Takođe je moguće da je, zapravo, lakunarni infarkt samo "deklanširao" uticaj već postojeće moždane disfunkcije, omogućavajući na taj način da njen uticaj dođe u prvi plan. U datom slučaju, vaskularni incident u formi multiplih lakunarnih infarkta bi imao pre svega, ulogu "okidača" koji je doprineo da kumulativni efekat leukoarajoze i samog lakunarnog infarkta dođe do izražaja, utičući na postignuće u domenu kognitivnih funkcije [8,9].



Slika 1. Početna leukoarajoza

Što se tiče osnovnih epidemioloških parametara,u našem istraživanju nađeno je da oko 25 % pacijenata muškog pola i oko 32% pacijenata ženskog pola su pokazivali prisustvo leukoarajoze. To se podudara sa podacima iz literature, kao što je studija Dubasa i sar. iz 1985. god. gde je 30% ispitanika starijih od 65 godina pokazivalo promene ovakvog tipa od umerenog do teškog stepen.

Kada se dalje razmatra odnos između leukoarajoze i kognitivnih funkcija, svakako treba istaći da je odavno poznat uticaj godina starosti [10]. Kao deo prirodnog procesa starenja, leukoarajoza često dolazi do izražaja i među osobama koje nisu bolovale od cerebrovaskularnih oboljenja, utičući na pad opšte kognitivne efikasnosti [11]. Ukoliko je leukoarajoza dodatno podstaknuta i vaskularnim promenama, njen uticaj koji je verovatno i ranije bio prisutan, ali minimalan, počinje sada da dolazi do izražaja. Treba podsetiti da su u naše istraživanje uključeni ispitanici koji pre infarkta nisu imali istorijat bilo kakvih kognitivnih smetnji, bez obzira na, najverovatno, postojanje leukoarajoze, tako da je na taj

način značajno smanjena mogućnost da u uzorku budu prisutni ispitanici čije je kognitivno postignuće pre klinički potvrdjenog lakunarnog infarkta bilo značajnije narušeno [12]. Interesantno je istaći da su se kod pacijenata kao najznačajnije za lošije postignuće u domenu kognitivnih funkcija, ispoljile lakunarne infarktne supkortikalne ishemijske promene bele i sive mase [13].

ZAKLJUČAK

Postoje značajni dokazi uticaja povezanosti leukoarajoze i lakunarnih infarkta na kognitivni status ispitanika. Prisutnost subkortikalnih, multiplih i bilateralnih lakunarnih infarkta uz leukoarajozu i je pokazalo postojanje visoke statističke značajnosti kod bolesnnika sa kognitivnim smetnjama. Studije koje će omogućiti bolji uvid u patoifizologiju leukoarajoze su neophodne u cilju smanjenja uticaja na pojavu bolesti i mentalne onesposobljenosti.

LITERATURA

1. Inzitari D. Leukoaraiosis: An Independent Risk Factor for Stroke? Stroke 2003; 34: 2067-2071.
2. Breteler M, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE,Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam study. Neurology 1994; 44:1246–52.
3. Fisher CM: The arterial lesions underlying lacunes. Acta Neuropathol (Berl) 1968 Dec 18; 12(1): 1-15
4. Leys, D., Henon, H, Mackowiak-Cordoliani, M.A., Pasquier, F. (2005)Poststroke dementia. Lancet Neurology, 4, 752-759.
5. Filipovic Danic S., Mitrovic V., Milosevic N. Faktori rizika za nastanak lakunarnih infarkta mozga. Praxis medica 2012. Vol40 (1-2); 81-86
6. Streifl er JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotidartery stenosis. Stroke 2002;33:1651–5.
7. Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. Stroke 1992; 23:1434-1438
8. Rockwood, K., Moorhouse, P.K., Song, X. (2007) Disease progression in vascular cognitive impairment: cognitive, functional and behavioural outcomes in the Consortium to investigate vascular impairment of cognitin (CIVIC) cohort study. Journal of Neurological Sciences, 252, 106-112.
9. Rost NS, Fitzpatrick K, Biffi A, Kanakis A, DevanW, Anderson CD. White matter hyperintensity burden and susceptibility to cerebral ischemia Stroke 2010; 41(12):2807-11.
10. Miki Y, Sakamoto S.Age-related white matter lesions (leukoaraiosis): an update Brain Nerve. 2013 Jul;65(7):789-99
11. Pavlović, D. (1996) Neuropsihološka dijagnostika i neurobihevioralna procena. Beograd, Elit medica.
12. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, KraemerY, Haapaniemi E et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with fi rst-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry.Stroke 2009; 40:1195–1203.
13. O'Sullivan M. Leukoaraiosis. Pract Neurol 2008; 8:26–38.

ENGLISH

LEUCOARIAOSIS INFLUENCE ON COGNITIVE STATUS OF PATIENTS WITH LACUNAR BRAIN INFARCTS

Filipović Danić S., Mitrović V., Biševac B., Milošević N., Ljušić D.
Department of Neurology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY
Leukoaraiosis is a change in brain white matter with characteristic manifestation in MR and CT head scans. Common leukoaraiosis risk factors include aging and arterial hypertension. A quarter of symptomatic ischemic infarcts belongs to small blood vessel disease group and could be presented as lacunar infarcts. These two crucial pathophysiological mechanisms are in the root of cognitive dysfunction related to small blood vessel disease. 60 lacunar infarct patients were examined and parameters for groups with and with-

out leukoaraiosis were determined. It was found that leukoaraiosis incidence was highest in the group of women older than 70. Neurological assessment was scored on NIH-NINDS scale, functional status was scored with Barthelo index, and cognitive status was determined using Mini Mental State Examination (MMSE) and Alzheimer Disease Assessment Scale Late (ADAS-L). Correlation analysis of these parameters on significance level of *$p<0.05$, **$p<0.01$, suggests decrease in neurological status and cognitive performance.
Key words: leucoaraiosis, lacunar brain infarcs,cognition