

Lökoaraiozis ve Demans

Prof. Dr. Ali ÖZEREN*

Lökoaraiozis (LA), beyaz cevherde diffüz ya da bölgesel olarak görülen, sıklıkla simetrik, sınırları çoğunlukla iyi belirlenmemiş, periventriküler beyaz cevherde, özellikle lateral ventrikül boy-nuzlarına komşu bölgelerde ve sentrum semio-valedeki düşük dansiteli alanlardır. Kavramsal olarak klinik değil, tersine sadece radyolojik bir görünümü ifade eder. BBT (bilgisayarlı beyin tomografisi) ve MRG'nin (manyetik rezonans görüntüleme) pratik kullanıma yaygın olarak girmesiyle kolayca tanınabilmeye başlamıştır. İyi sınırlı olmayışı, sadece beyaz cevhere sınırlı kalışı, kortikal uzantısının bulunmaması ve ventriküller ve sulkuslarda genişlemeye yol açmaması gibi özellik-leri ile infarktlerden ayırdedilebilir (Hachinski ve ark. 1987, Steingart ve ark. 1987). LA terimi ye-rine literatürde 'lökoensefalopati', 'subkortikal iskemik lökoensefalopati', 'lökomalasi', 'perivent-riküler beyaz cevher hipodansitesi' ve 'perivent-riküler lucency' gibi terimler de kullanılmaktadır.

TARİHSEL ZEMİN

Konu ile ilgili tarihsel zemin gözden geçirilirken öncelikle Binswanger hastalığı kavramının tanımlanması ve LA kavramına geçişin tanıtılması uygun

olacaktır. İlk kez 1894'de Otto Binswanger, 'encephalitis subcorticalis chronica progressiva' adı altında klinikopatolojik bir tanımlama yapmıştır. Binswanger, hastalığın patolojisini 'ileri derecede genişlemiş ventriküller' ve 'normal bir beyin kor-teksi' olarak özetlemiş, beyaz cevherde saptanan dejenerasyonun ateroskleroza ve dolayısıyla yeter-siz kan akımına bağlı olduğunu ileri sürmüştür, ancak bu hipotezini histolojik bulgularla destekleye-memiştir. Klinik olarak 50-60 yaşlarında başlayan, akut ya da subakut başlangıçlı nörolojik defisitler, ilerleyici demans ve psikiyatrik bozukluklar söz konusudur. Bu patolojiden 1902'de Alois Alzheimer bir hastalık olarak söz etmiştir. Alzheimer, bu hastalığın senil demansın önemli bir nedeni olduğunu vurgulayarak, histolojik verilerle de arteriyosklerozun önemine vurgu yapmış, ayrı-ca kapsula interna, nukleus lentikularis, talamus ve ponsta çok sayıda lakünün bulunduğunu bildirmiştir. Pierre Marie ise 1901'de, otopsilerinde multipl lakün saptanan yaşlı hastalardan söz ederek, bu durumu 'etat lacunaire' (laküner durum) olarak adlandırmıştır (Roman 1987). Daha sonraları, bu iki patoloji arasındaki ilişkiye ve bir-likteliğe dikkat çeken yazarlar, Binswanger hastalığı ile laküner demansın tek ve aynı bozukluk olduğunu ileri sürmüşlerdir (Roman 1985). Olszewskide (1962), Binswanger'in orijinal tanımı ile birlikte, literatür bilgilerini ve kendi iki olgusunu

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

tanıttığı makalesinde, bu hastalığın serebral aterosklerozun bir formu olduğunu ve 'subkortikal arteriyosklerotik ensefalopati' olarak isimlendirilmesinin doğru olduğunu ileri sürmüştür.

BBT ve MRG gibi modern görüntüleme tekniklerinin beyaz cevherdeki değişiklikleri duyarlı bir şekilde ortaya koyabilmesi ile önceleri sadece patolojik bulgulara dayanarak konabilen Binswanger hastalığı tanısında adeta bir patlama yaşanmıştır. Bu gözlemden yola çıkan bazı araştırmacılar, BBT ve MRG ile tesbit edilen tüm beyaz cevher lezyonlarının her zaman Binswanger hastalığına işaret etmeyebileceğini düşünmüşlerdir. Bu araştırmacıların başında yer alan Hachinski ve arkadaşları (1986), literatürde patolojik olarak tanınmış 50'den az Binswanger olgusu bulunduğunu, BBT ile saptanan beyaz cevher değişikliklerinin tümünün bu hastalığa işaret edemeyeceğini, aksi takdirde çok sayıda hastanın olacağını, bunun da mümkün görünmediğini ileri sürmüşlerdir. Aynı yazarlar, BBT ile saptanan bu değişikliklerin sadece radyolojik bir tanı olduğunu, klinik bir izlenimi yansıtmadığını bildirmişler ve nötral bir terim olarak LA terimini önermişlerdir (Hachinski ve ark. 1986, Hachinski ve ark. 1987).

Günümüzde LA'nın iskemik kökenli olduğu ile ilgili hipotez geniş biçimde kabul görmüştür. Konu ile ilgili literatür bilgisini gözden geçiren Pantoni ve Garcia (1997), klinik, patolojik, fizyopatolojik ve deneysel çok sayıda verinin bu görüşü desteklediğini bildirmişlerdir. Tablo 1'de bu veriler özetlenmiştir.

LÖKOARİOZİS-İNME VE İNME RİSK FAKTÖRLERİ İLİŞKİSİ

LA'nın bazı inme risk faktörleri olan olgularda sık görülmesi, ayrıca inme geçirmiş ve vasküler tutuluşa bağlı bilişsel bozukluk gösteren olgularda yüksek oranda görülmesi iskemik tutuluş hipotezine önemli kanıtlar sağlamaktadır (Pantoni ve Garcia 1997, Özeren 2000). LA, gerek serebrovasküler gerekse de iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölüm riskini arttırmaktadır (Inzitari ve ark. 1997). Yaşlanma, kronik hipertansiyon ve diyabet gibi inme risk faktörleri beyaz cevherdeki ufak çaplı penetran arter ve arteriyollerde arteriyosklerotik değişiklikleri ortaya çıkarır. Düz kas hücreleri fibrohiyalin materyelle yer değiştirir ve bu da damar duvarının kalınlaşmasına ve lümenin daralmasına yol açar. Lökoaraiotik alanlarda hemen daima arteriyoskleroz, reaktif glioz ve demiyelinasyon saptanır. İskemik alanlar, kavitasyonlar ve diffüz rerefaksiyon alanları gelişir. '*Distal irrigasyon alanı*' olarak da adlandırılan periventriküler beyaz cevherdeki vasküler yapılar arteriyosklerozdan en erken dönemde etkilenmektedir (Pantoni ve Garcia 1997).

LA-inme risk faktörleri ilişkisi şimdiye değin üç popülasyon çalışmasında araştırılmıştır. Rotterdam Çalışmasında (1994), LA'nın yaşla birlikte sıklığının ve şiddetinin arttığı gösterilmiştir. 65-74 yaşlarındaki bireylerde hipertansiyonla LA arasında hafif, ancak anlamlı olmayan bir ilişki gözlenmiştir. Total kolesterol ve HDL düzeyleri ve vücut-kitle indeksi ile herhangi bir paralellik bulunamazken, geçirilmiş inme öyküsü, faktör VIIc, fibrinojen

Tablo 1. Lökoaraiozisin iskemik kökeni ile ilgili kanıtlar (Pantoni ve Garcia 1997)

| | |
|---|--|
| Klinik | Komplet infarkt sınırındaki lezyonlarla yapısal benzerliği. |
| Serebrovasküler hastalık geçiren olgularda sık görülmesi, | Fizyopatolojik |
| İnme risk faktörü bulunan olgularda sık görülmesi, | Sirkadiyen kan basıncı değişikliklerinin disregülasyonu, |
| İzleme çalışmalarında, lökoaraiozisi olan olgularda inme ve miyokard infarktüsü gibi vasküler hastalıkların sık görülmesi | Otoregülasyon bozukluğu, |
| Patolojik | İskemiyeye bağlı kan-beyin bariyerindeki bozukluklar. |
| İnsandaki hipoksik/iskemik lökoensefalopatiye histolojik olarak benzerliği, | Deneysel |
| Beyaz cevheri besleyen ufak çaplı damarlarda yapısal değişikliklerin gözlenmesi, | Siçanlarda oligodendrositlerin ve miyelinli aksonların iskemiyeye aşırı duyarlılığı, |
| Venüllerdeki değişiklikler, | Siçan ve gerbillerde oluşturulan kronik serebral hipoperfüzyonda oluşan patolojilere gösterdiği benzerlik. |

düzeyi ve karotid bifurkasyonundaki aterosklerotik plak varlığının LA için endikatör olduğu bildirilmiştir. Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında (1996), yaş, sessiz inme ve hipertansiyonun yanısıra, zorlu ekspirasyon volümünde azalmanın ve düşük gelir düzeyinin LA sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Buna karşın eğitim düzeyi, cinsiyet, geçirilmiş miyokard infarktüsü, klodikasyon, sigara kullanımı ve ekstrakraniyal karotid arter hastalığı ile LA arasında ilişki bulunmamıştır. İsveç Çalışmasında (1994) ise, arteriyel hipertansiyonun LA gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu, buna karşın sigara kullanımı ile böylesi bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir. Karotid ateroskleroza ile LA ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, bu risk faktörünün LA gelişimi için risk oluşturduğu (Özeren ve ark. 1998, de Leeuw ve ark. 2000) ve bunun da sıklıkla hemodinamik bozukluğa bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Yamauchi ve ark. 1999).

Klinikte inme-LA ilişkisini ayrıntılı olarak araştıran Hijdra ve arkadaşları (1990), tüm inmeli olguların %38'inde BBT ile LA saptamışlar ve bu bulguyu en sıklıkla küçük arter hastalığında ve intraserebral hemorajilerde gözlemişlerdir. Benzer bulgular, daha sonra yapılan diğer çalışmalarda da tesbit edilmiştir (Bogousslavsky ve ark. 1987, Hijdra ve Verbeeten 1991).

LÖKOARİOZİS-DEMANS İLİŞKİSİ

LA normal yaşlı bireylerin yanısıra, demanslı (vasküler demans ve Alzheimer hastalığı) olgularda da yüksek oranda görülmektedir. LA ile inme ve demans ilişkisini ilk kez ayrıntılı olarak araştıran Inzitari ve arkadaşları (1987), 140 demanslı olguyu incelemişler ve LA'yı geçirilmiş inme öyküsü olan olgularda, olmayanlara göre 4 kez fazla bulmuşlardır. Buna karşın 110 kontrol olgusu içinde, LA saptananlardaki geçirilmiş inme sıklığı LA saptanmayan olgulardan 12 kez yüksek bulunmuştur. Multi-infarkt demans tanısı alan olguların %100'üne yakınında LA saptanmıştır. Daha sonra yapılan diğer prospektif çalışmalarda da, LA'nın özellikle inme sonrası demans gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Miyao ve ark. 1992, van Kooten ve ark. 1997). Bununla birlikte, Alzheimer hastalığında da MRG bulgusu olarak %50-93 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Fazekas ve ark. 1987, Mirsen ve ark. 1991). Alzheimer hastalığındaki LA'nın kortikal

nöron kaybına sekonder olarak gelişen wallerian dejenerasyon sonucu ya da bu hastalardaki amiloid anjiyopatiye bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür (Pantoni ve Garcia 1997). Bu verilerin ışığında, LA'nın vasküler demans ve Alzheimer hastalığı arasındaki ayırıcı tanıya katkı sağlamadığı söylenebilir.

Yukarıda sayılan verilere ek olarak, LA'nın klinik olarak kesin demans tanısı konmamış yaşlı kişilerde bazı spesifik bilişsel işlev bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir. Konu ile ilgili en kapsamlı çalışma olan Rotterdam Çalışmasında (1994), orta ve ileri derecede LA'sı olan olgularda uygulanan ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmede bellek, dikkat kapasitesi ve düşünce hızında azalma bulguları tesbit edilmiştir. Normal bireylerde yapılan diğer çalışmalarda, bozukluğun özellikle frontal lobla ilişkili işlevlerde belirginleştiği ve bu bozukluğun ilerleyici özellik gösterdiği bildirilmiştir (De Carli ve ark. 1995, de Groot ve ark. 1997). Yine de, LA'nın şiddeti ile bilişsel bozukluğun derecesi arasında kesin bir paralellik kesin olarak gösterilememiştir. Van Gijn (1998), LA'lı bireylerin çoğu kez yüzeysel bir ilişki sırasında nöropsikolojik defisitlerini göstermediklerini, ancak ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmede bu defisitlerin ortaya konabildiğini, dolayısıyla uzunca bir süre bu defisitinin 'sessiz' seyredildiğini ileri sürerek, Hachinski'nin (1992) bu bireyler için önerdiği 'dysmentia' terimine vurgu yapmıştır.

LÖKOARİOZİSİN KLİNİK ANLAMI

Yukarıdaki veriler dikkate alındığında, LA'nın bilişsel işlevleri etkilediği, ayrıca inme ve inme risk faktörleri ile sıkı bir ilişki içinde olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, inme risk faktörlerinin kontrolü önem kazanmaktadır. LA'nın demansın ayırıcı tanısına katkıda bulunmadığı da ayrıca vurgulanmalıdır.

LA'nın vasküler kökenine ait çok sayıda verinin bulunmasına karşın, LA'ya veya LA benzeri radyolojik görünümlere, klinik bulguları birbirlerinden çok farklı non-vasküler nedenlerin de yol açabildiği unutulmamalıdır (van Gijn 1998). Bunların başında dejeneratif doğadaki Alzheimer hastalığı gelmektedir. Bunun dışında örneğin, multipl skleroz ya da lökodistrofiler gibi primer beyaz cevher hastalıklarında tıpkı LA'daki gibi, bilateral

Tablo 2. Lökoariazisde ayırıcı tanı

| | |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| Multipl skleroz | Vaskülitik hastalıklar |
| Adrenolökodistrofiler | CADASIL |
| Progresif multifokal lökoensefalopati | Lyme hastalığı |
| Hidrocefali | Ara bölge infarktları |
| Postinfeksiyöz demiyelinasyon | Posthipoksik iskemik ensefalopati |
| Travma | Hipoperfüzyon sendromu |
| Radyasyon | Vitamin B ₁₂ yetmezliği |
| Kemoterapi | Fabry hastalığı |
| HIV ensefaliti | Proksimal miyotonik miyopati |
| Creutzfeldt-Jakob hastalığı | |

ve simetrik beyaz cevher tutulumları gözlenebilir. Progresif multifokal lökoensefalopatide perieto-okspital beyaz cevherde tutuluş belirgindir. Radyoterapi ve kemoterapi uygulamaları, olasılıkla vaskülopatiye ve atrofiye sekonder LA benzeri görünüme yol açabilir. Ara bölge (borderzone) infarktlar frontal ve/veya parietal beyaz cevheri tutabilirler. Normal basınçlı hidrocefalide LA benzeri görünüm gözlenebilir. 19q12 kromozomu ile ilişkili CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts with leukoencephalopathy) hastalığında subkortikal laküner infarktların yanısıra, subkortikal beyaz cevherde birbirleriyle birleşmiş ve simetrik lezyonlar

görülebilmektedir. Tablo 2'de LA ile karışabilecek şekilde beyaz cevher değişikliklerine yol açan hastalıkların listesi verilmiştir.

SONUÇ

İyi dizayn edilmiş çalışmalarla LA'nın bilişsel işlev bozukluklarına yol açtığı ortaya konmuştur. Bu nedenle, LA için risk faktörü olan hipertansiyon, diyabet, karotid arter hastalığı gibi inme risk faktörlerinin kontrolü ile, daha ileri yaşlarda gelişmesi muhtemel vasküler hastalıkların yanısıra, bilişsel işlev yetersizliklerinin de önüne geçilebilir. Bununla birlikte, LA'nın ayırıcı tanısında, daha ender de olsa, non-vasküler nedenler gözönünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Bogousslavsky J, Regli F, Uske A (1987) Leukoencephalopathy in patients with ischemic stroke. *Stroke*, 18:896-899.
- Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML ve ark. (1994) Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology*, 44:1246-1252.
- De Carli C, Murphy DGM, Tranh M ve ark. (1995) The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology*, 45:2977-2084.
- de Groot JC, de Leeuw FE, Achten E ve ark. (1997) Cerebral white matter lesions and cognitive function. *Cerebrovasc Dis*, 7 (Suppl 4):6.
- de Leeuw FE, de Groot JC, Bots ML ve ark. (2000) Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. *J Neurol*, 247:291-296.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A ve ark. (1987) MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR*, 8:421-426.
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H (1986) Leukoaraiosis: An ancient term for a new problem. *Can J Neurol Sci*, 13:533-534.
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H (1987) Leuko-araiosis. *Arch Neurol*, 44:21-33.
- Hachinski VC (1992) Preventable senility: A call for action against the vascular dementias. *Lancet*, 340:645-648.
- Hijdra A, Verbeeten B Jr, Verhulst JAPM (1990) Relation of leukoaraiosis to lesion type in stroke patients. *Stroke*, 21:890-894.
- Hijdra A, Verbeeten B Jr (1991) Leukoaraiosis and ventricular enlargement in patients with ischemic stroke. *Stroke*, 22:447-450.
- Inzitari D, Diaz F, Fox AF ve ark. (1987) Vascular risk factors and leukoaraiosis. *Arch Neurol*, 44:42-47.
- Inzitari D, Cadello M, Marranci ML ve ark. (1997) Vascular deaths in elderly neurological patients with leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:177-181.
- Mirsen TR, Lee DH, Wong CJ ve ark. (1991) Clinical correlates

of white matter changes on MRI scans of the brain. Arch Neurol, 48:1015-1021.

Miyao S, Takano A, Teramoto J ve ark. (1992) Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. Stroke, 23:1434-1438.

Olszewski J (1962) Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Review of the literature on so-called Binswanger's disease and presentation of two cases. World Neurol, 3:359-375.

Özeren A, Acartürk E, Koç F ve ark. (1998) Silent cerebral lesions on magnetic resonance imaging in subjects with coronary artery disease. Jpn Heart J, 39:611-618.

Özeren A (2000) Hipertansiyon ve demans. III. Milenyumda Nefroloji-Hipertansiyon ve Modern Tedavisi, Y Sağlıker (Ed), Adana, Akgün Matbaası, s.154-160.

Pantoni L, Garcia JH (1997) Pathogenesis of leukoaraiosis. A review. Stroke, 28:652-659.

Roman GC (1985) The identify of lacunar dementia and Binswanger disease. Med Hypotheses, 16:389-391.

Roman GC (1987) Senil dementia of Binswanger type. JAMA, 258:1782-1788.

Steingart A, Hachinski VC, Lau C ve ark. (1987) Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (Leuko-araiosis). Arch Neurol, 44:32-35.

Van Gijn J (1998) Leukoaraiosis and vascular dementia. Neurology, 51(Suppl 3):S3-S8.

van Kooten F, Maasland L, Dippel DWJ ve ark. (1997) Ct-scan abnormalities in relation to dementia in patients with stroke Cerebrovasc Dis, 7(Suppl):42.

Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y ve ark. (1999) Brain arteriolosclerosis and hemodynamic disturbance may induce leukoaraiosis. Neurology, 53:1833-1838.

Web sayfamız yayına girmiştir:

www.cty.com.tr

Yayınlarımıza bu siteden ulaşabilirsiniz.

Çizgi Tıp Yayınevi

Koza sok. No: 61/3 Gaziosmanpaşa - Ankara

Tel:0312 442 67 92, Faks: 0312 439 65 87, e-mail: info@cty.com.tr