

Originalni naučni rad

Analiza kognitivnog deficita u subakutnoj fazi insulta: korelacija sa anatomskom lokalizacijom lezije

Zlatan Stojanović¹, Sanja Vukadinović Stojanović²,
Goran Spasojević¹

¹Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Klinika za psihijatriju, Klinički centar Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Prema radovima pojedinih autora 10% bolesnika razvija demenciju nakon prvog insulta, a u slučaju ponovljenog insulta 30% bolesnika. Cilj ovog rada je da se ispita zavisnost intenziteta kognitivnog deficita i morfo-anatomske lokalizacije lezije kod bolesnika u subakutnom stadijumu insulta.

Metode. Istraživanje je obuhvatilo 118 osoba oboljelih od cerebrovaskularnog insulta. Lokalizacija lezije određivana je na nekontrastnim kompjuterizovanim tomografskim (CT) snimcima debljine sloja 5 mm, a površina i obim lezije primjenom AutoCAD digitalne planimetrije. Psihometrijsko ispitivanje pomoću skale za orijentaciju kognitivnog deficita (Mini Mental State Examination - MMSE) izvedeno je metodom slučajnog odabira 11-40 dana nakon insulta. Korelaciona analiza vršena je prostom linearnom/nelinearnom regresijom, i Cox-ovim hazardnim regresionim modelom.

Rezultati. Prema našim nalazima cerebrovaskularni insult se kod žena, u odnosu na muškarce, javlja u kasnijim dobnim skupinama ($p=0,003$). Površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije kod žena je veća u odnosu na muškarce ($p=0,046$). Učestalost kognitivnog deficita iznosila je 51,7%. Cox-ovim regresionim modelom utvrđen je veći rizik osoba ženskog pola ($p=0,031$), osoba starije dobi ($p=0,004$) kao i zavisnost kognitivnog deficita od veće površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularnih lezija ($p=0,001$). Učestalost i intenzitet kognitivnog deficita nije bila u korelaciji sa anatomskom lokalizacijom i lezijama čeonog režnja (čeonni režanj/ drugi regioni prosencephalona: $p=0,846$).

Zaključak. Kao faktore rizika za pojavu kognitivnog deficita kod bolesnika sa insultom utvrdili smo: ženski pol, stariju dob i veću površinu najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije. Nepostojanje korelacije između atomske lokalizacije lezije i pojave kognitivnog deficita govori u prilog uticaju nespecifičnih efekata lezije na pojavu kognitivne deteriorijacije tj. narušavanja opšteg somatskog stanja, smanjenja globalne moždane aktivnosti i metaboličkih promjena mozga kod pacijenata u subakutnoj fazi insulta.

Ključne riječi: kognicija, procjena, insult, lokalizacija lezije, korelacija

Adresa autora:
Doc. dr Zlatan Stojanović
Bulevar Vojvode
Stepe Stepanovića 175
78000 Banjaluka,
szlatan@blic.net

Uvod

Cerebrovaskularna lezija predstavlja oštećenje moždanog tkiva nastalo kao posljedica oboljenja krvnih sudova mozga, dok termin cerebrovaskularni insult podrazumijeva i kliničke manifestacije vaskularnih oštećenja mozga. Osnovne patološke promjene u vaskularnoj mreži mozga, a koje dovode do pojave cerebrovaskularnih lezija, su arterioskleroza i ateromatoza. Do vaskularnih poremećaja u mozgu mogu dovesti i zapaljenski procesi kod infektivnih bolesti, sistemske bolesti vezivnog tkiva, traume, bolesti srca i sl. Smatra se da 10% bolesnika razvija demenciju nakon prvog insulta, dok u slučaju ponovljenog insulta, 30% bolesnika [1].

Cilj ovog rada je da se ispita zavisnost intenziteta kognitivnog deficita od morfo-anatomske lokalizacije lezije kod bolesnika u subakutnom stadijumu insulta. Prva radna hipoteza je da postoji statistički značajna korelacija između veličine cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficita, a druga da lokalizacija lezije u zavisnosti od zahvaćenih morfoanatomskih struktura (zahvaćenost lobus frontalis, corpus striatum, diencephalon) uslovljava razlike u pojavi i intenzitetu kognitivnog deficita.

Metode rada

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 118 osoba oboljelih od cerebrovaskularnog insulta (ishemijskog i hemoragijskog porijekla), a koje nisu imale ranije dijagnostikovana psihijatrijska oboljenja: 59 osoba muškog i 59 osoba ženskog pola, starosti 44-87 godina. Bolesnici su pregledani na Neurološkom odjeljenju Zavoda za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i ortopedsku hirurgiju Dr Miroslav Zotović, Banja Luka. Studija je uključivala bolesnike sa prvim insultom i makroskopskim lezijama *prosencephalona* na nekontrastnim kompjuterizovanim tomografskim (CT) snimcima. CT snimci su rađeni u periodu do 72 h od insulta, a psihometrijsko ispitivanje 11-40 dana nakon insulta. Bolesnici su pregledani jedanput u posmatranom periodu, a tačan dan psihometrijskog ispitivanja je određivan metodom slučajnog odabira. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Banja Luka, a bolesnici su dali pismeni prista-

nak za učestvovanje u studiji.

Zbog značajnog miješanja uticaja, iz studije su isključeni bolesnici sa težim komorbidnim stanjima (srčana dekompenzacija, nestabilna angina pektoris, infarkt u prethodnoj i godini ispitivanja, infektivne bolesti, maligna i hronična imunološka oboljenja). Takođe, u studiju su uključivani samo bolesnici sa "baseline" NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) skorom u trenutku psihološkog testiranja $2 \leq X \leq 10$. Ukupni skor na NIHSS skali se kreće u rasponu od 0-42 pri čemu više vrijednosti odražavaju veću težinu cerebralnog oštećenja. Prema Brott-u i sar. [2] NIHSS skor manji od 10 uključuje pacijente sa "mild" i "adequately severe" neurološkim deficitom. Od bolesnika sa blagim neurološkim deficitom uključivani su oni kod kojih je "proba tonjenja" bila pozitivna na oba istostrana ekstremiteta (NIHSS 1+1) ili je NIHSS skor imao vrijednost najmanje 2 na jednom od ekstremiteta. Kriterijumi za isključivanje su bili i teška disfazija i disleksija budući da u velikoj mjeri otežavaju izvođenje testova koji su korišteni za neuropsihološka testiranja u ovoj studiji.

Morfometrijsko ispitivanje obuhvatilo je perakutne (do 24 sata) i akutne ishemijske/hemoragijske lezije (24 sata do 3 dana). Senzitivnost CT skenera u detekciji ranih ishemijskih lezija je ograničena, i samo polovina svih insulta se vizualizuje unutar 48 sati od insulta [3,4]. Akutni stadijum infarkta (prva nedjelja nakon insulta) karakteriše se pojačavanjem hipodenziteta zahvaćenog moždanog tkiva (sive i bijele mase). Moždani edem i efekat mase dostižu maksimum obično 3-5 dana nakon insulta. Budući da se u ovom slučaju patološki proces sve više širi u zdravo tkivo, u našoj studiji morfološko ispitivanje bilo je ograničeno na lezije do 72 h nakon insulta. Određivana površina hemoragijskih lezija (kod 13 pacijenata) uključivala je i zonu citotoksičnog edema.

Lokalizacija lezije podrazumijevala je jasno navođenje afekcije specifičnih morfoanatomskih struktura: kora i supkortikalne strukture čeonog režnja, bazalne ganglije – corpus striatum, strukture međumozga. Određivana je na nekontrastnim CT snimcima (debljine sloja 5 mm) na površini najvećeg poprečnog presjeka lezije. Za određivanje dubinskih frontalnih lezija granicu čeonog lobusa u nivou sekcije cortex insulae i para-inzularnih struktura činila je ortogonalna linija povučena kroz prednji

kraj sulcusa circularisa insulae na osovini neuroaxisa (mediosagitalne ravni), obuhvatajući na taj način prekaudatne strukture. Površina i obim lezije određivani su primjenom *AutoCAD digitalne planimetrije* (Slika 1) prethodnim prevođenjem CT snimaka u digitalni format digitalnom kamerom rezolucije 8 Mpx. *AutoCAD 2004* za PC Windows (razvijen od Autodesk, Inc. San Rafael, California, U.S., <http://usa.autodesk.com/autocad>) pripada grupi programskih paketa namijenjenih crtanju, projektovanju i drugim vidovima primjene računara u inženjerskoj praksi. Ovaj programski paket se može koristiti i za mjerenje površina nepravilnih geometrijskih figura, kao što su strukture centralnog nervnog sistema [5].

Sljedeći psihometrijski testovi su korišteni za procjenu ispitivanih psihičkih funkcija:

1. Skala za orijentaciju kognitivnog deficita [Mini Mental State Examination (MMSE)]. Vrijednosti 21-24 upućuju na blagi kognitivni deficit; 10-20 umjereni kognitivni deficit; i vrijednosti 0-9 teški kognitivni deficit [6].
2. Za procjenu dominantnosti hemisfere u obavljanju senzorno-motornih funkcija tj. fenomena lateralizacije funkcija korišten je "Handedness Questionnaire" [7,8].

Podaci koji se odnose na obrazovni nivo

pacijenta (osnovno, srednje i više obrazovanje), a koji su korišteni u statističkoj analizi utvrđivani su autoanamnestički.

Metodama deskriptivne statistike određivane su mjere centralne tendencije: aritmetička sredina, mediana, mod. Veličina žarišne lezije primjenom Pearson-ovog koeficijenta linearne korelacije dovedena je u vezu sa intenzitetom kognitivnog deficita (osnovne pretpostavke modela: linearnost i homoskedastičnost reziduala su testirane). Da bi se napravila razlika da li je simptomatologija reakcija na samu bolest ili na specifičnu morfoanatomsku lokalizaciju lezije, ispitivana je signifikantnost razlike u zavisnosti od zahvaćenih struktura centralnog nervnog sistema / signifikantne razlike ukazivale bi na specifične - lokus deficite psihičkih funkcija/. Signifikantnost razlike ispitivana je upotrebom neparametrijskog Fisher-ovog egzaktnog testa. Zavisnost psihopatološkog reagovanja od površine lezije također je ispitivana jednostrukom nelinearnom regresijom kao i Spearman-ovom rang korelacijom. Za procjenu rizika psihopatološkog ispoljavanja, pored klasičnih parametara kao što su "odds ratio" (OR) i "relative risk" (RR), korišten je Kaplan-Meier-ov i Cox-ov hazardni model. Zbog toga je određivana učestalost kognitivnog deficita kod bolesnika sa insultom, a rizik ispitivan upoređivanjem između dvije grupe bolesnika, onih sa pozitivnim i negativnim



Slika 1. AutoCAD digitalna planimetrija cerebrovaskularne lezije koja zahvata potiljačni i sljepoočni režanj. Površina lezije 1453,55 mm², obim lezije 20,68 cm.

psihijatrijskim nalazom. Statistički zaključci izneseni su na osnovu dvosmjernog $P < 0,05$. Podaci su obrađivani u SPSS 16.0 programskom paketu.

Rezultati

Na ispitivanom uzorku bolesnika sa insultom ($n=118$, 59 muškaraca) utvrdili smo veću prosječnu starost kod osoba ženskog pola (žene 70,14 godina, muškarci 65,22 godine) (Tabela 1). Utvrđeno je da se cerebrovaskularni insult kod žena statistički značajno javlja u kasnijim dobnim skupinama (Mann Whitney U test: $p=0,003$). Osobe ženskog pola su pretežno osnovnog nivoa obrazovanja (Fisher-ov test: $p=0,001$). Prosječna površina najvećeg poprečnog presjeka lezije kod muškog pola je bila 547,34 mm², a kod osoba ženskog pola 590,64 mm² (Tabela 1). Ustanovljena je statistički značajno veća površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularnih lezija kod žena (Mann Whitney U test: $p=0,046$). Kod ispitanika češće je bila zahvaćena dominantna hemisfera mozga (56,78% ili $n=67$ slučajeva). Frontalni režanj je bio zahvaćen kod 35 (29,66%) bolesnika. Prugasto tijelo u odnosu na strukture prosencephalona kod pacijenata je bilo zahvaćeno u 33 (27,97%) slučaja, a međumozak u 15 (12,71%) bolesnika.

Srednja vrijednost MMSE skora kod bo-

lesnika oboljelih od cerebrovaskularnog insulta iznosila je 24,07 (Tabela 1). Regresionom analizom koeficijenta determinacije (R^2) ustanovljena je statistički značajna linearna zavisnost površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficita ($p < 0,05$) (Tabela 2). Opservirane vrijednosti MMSE skora značajno odstupaju od normalne raspodjele. Prisutna je bila i heteroskedastičnost MMSE skora. Zbog narušavanja osnovnih pretpostavki linearnog regresionog modela (normalnosti i homoskedastičnosti) za procjenu intenziteta i smjera korelacije korištena je Spearman-ova rang korelacija. Potvrđena je negativna korelacija površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije i vrijednosti MMSE skora (Spearman $r = -0,372$, $p < 0,001$).

Rezultati rizika pojave kognitivnog deficita tj. pozitivnog MMSE skora (< 25) kod bolesnika sa insultom od varijabli od interesa prikazani su u Tabeli 3. Ispitivanje signifikantnosti razlike vršeno je primjenom Fisher-ovog egzaktnog testa. Utvrđen je veći rizik pojave kognitivnog deficita kod osoba ženskog pola ($p < 0,001$), osoba nižeg obrazovnog statusa ($p < 0,001$), i kod ispitanika sa depresijom ($p=0,014$). Kaplan-Meier-ovom analizom utvrđen je veći rizik pojave kognitivnog deficita kod osoba ženskog pola (Log Rank test: $p < 0,001$), i osoba nižeg obrazovnog statusa (Log Rank test: $p < 0,001$).

Rezultati Cox-ove analize kojom je ispitan

Tabela 1. Intenzitet kognitivnog deficita i površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije u odnosu na pol i godine starosti ispitanika

Pol	Broj ispitanika	Prosječna godina starosti	Prosječna površina poprečnog presjeka lezije, mm ²	Prosječna vrijednost MMSE skora
Žene	59	70,14 ± 8,11	590,64 ± 376,86	22,59 ± 2,89
Muškarci	59	65,22 ± 8,93	547,34 ± 567,18	25,54 ± 3,20
Ukupno	118	67,68 ± 8,85	568,99 ± 479,94	24,07 ± 3,38

Tabela 2. Koeficijent determinacije (R^2) površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficita

Jednačina	R^2	p	Konstanta	Regresioni koeficijent b1
Linearna	0,045	0,022	24,914	-0,001
Logaritamska	0,111	< 0,001	33,313	-1,523
Stepenovanje	0,114	< 0,001	35,593	-0,066
Eksponencijalna	0,049	0,016	24,743	-0,00007

Nezavisna varijabla: površina lezije (mm²)

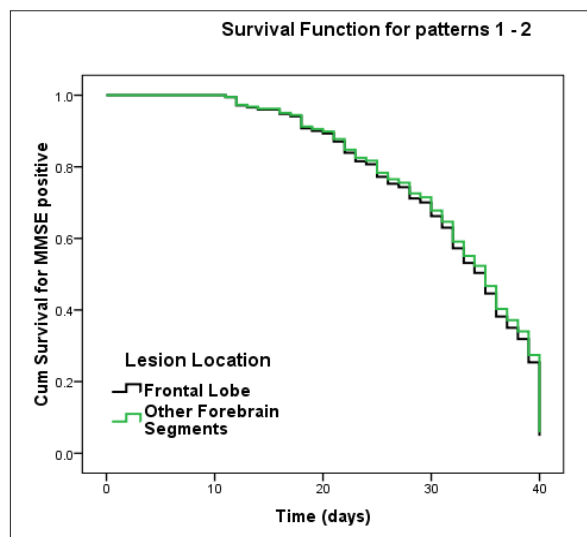
Linearna: $-0,00148 * x + 24,914$

Stepenovanje: $35,5928 * x^{**} - 0,06613$

Tabela 3. Omjer vjerovatnoće (odds ratio - OR) i relativni rizik (RR) pojave kognitivnog deficita kod pacijenata sa insultom

Obilježje	OR	RR	p*
Pol (žene/muškarci)	4,442	2,050	< 0.001
Obrazovanje (osnovno/ drugo)	5,625	2,373	< 0.001
Depresija (da/ne)	3,049	1,603	0,014
Dominantna hemisfera (da/ne)	0,916	0,959	0,854
Čeoni lobus/Drugi regioni prednjeg mozga	2,270	1,435	0,069
Corpus striatum (da/ne)	1,172	1,078	0,838
Diencephalon (da/ne)	1,471	1,188	0,585
Hemoragijska lezija (da/ne)	2,293	1,398	0,243

* Za ispitivanje signifikantnosti razlike korišćen je Fisher-ov egzaktan dvosmjerni test.

**Grafikon 1.** Cox-ova analiza hazarda pojave kognitivnog deficita u zavisnosti od zahvaćenosti struktura prosencephalona bolesnika oboljelih od cerebrovaskularnog insulta.

rizik za pojavu kognitivnog deficita kod lezija čeonog režnja u odnosu na druge regione prednjeg mozga (prosencephalona) prikazani su Tabeli 4 i na Grafikonu 1. Cox-ovom analizom utvrđen je veći rizik pojave kognitivnog deficita kod osoba starije dobi ($p < 0,01$), osoba ženskog pola ($p < 0,05$) i onih sa većom površinom presjeka cerebrovaskularne lezije ($p < 0,01$). Nije utvrđena zavisnost sa afekcijom čeonog lobusa ($p > 0,05$). Ovi rezultati su potvrđeni uvođenjem samo varijabli pola, starosti i veličine cerebrovaskularne lezije u Cox-ov regresioni model. Takođe, primjenom Cox-ovog modela sa istim nezavisnim varijablama korištenim u Tabeli 4 (izuzev varijable oštećenje čeonog lobusa) nije utvrđena zavisnost pojave kognitivnog deficita sa afekcijom corpus striatuma ($p = 0,921$).

Diskusija

Skala za orijentaciju kognitivnih deficita (Mini Mental State Examination: MMSE) pokazala se kao pouzdan instrument za dijagnostikovanje organskih kognitivnih poremećaja, naročito u gerijatrijskoj populaciji. MMSE ne pripada grupi visoko-specifičnih testova za procjenu zavisnosti intenziteta kognitivnog deficita od oštećenja anatomskih struktura. Ono što u velikoj mjeri utiče na senzitivnost i specifičnost MMSE testa je granični (*cut-off*) skor, odnosno ona vrijednost testa koja najbolje ukazuje na specifični kognitivni deficit. Yang et al. [9] stoga preporučuju niži granični skor MMSE-a za dijagnostikovanje demencije kod gerijatrijskih pacijenata. Sa druge strane, O'Bryant et al. [10]

Tabela 4. Cox-ova regresiona analiza pojave kognitivnog deficita kod pacijenata oboljelih od cerebrovaskularnog insulta (afekcija struktura prosencephalona)

	B	p	Exp(B)	95% CI za Exp(B)	
				Donji	Gornji
Starost (godine)	0,054	0,004	1,056	1,017	1,096
Obrazovanje (osnovno/ drugo)	0,346	0,445	1,413	0,583	3,426
Depresija (da/ne)	0,105	0,707	1,111	0,641	1,925
Pol (ženski/muški)	0,904	0,031	2,469	1,087	5,608
Površina lezije (mm ²)	0,001	0,001	1,00087	1,0003	1,001
Dominantna hemisfera (da / ne)	-0,206	0,443	0,814	0,481	1,377
Čeoni režanj/Drugi regioni prosencephalona	0,058	0,846	1,060	0,590	1,905

kod visoko obrazovanih pacijenta preporučuju granični skor 27, dok Rakuša et al. [11] preporučuju niži vrijedonosni skor tj. 26.

Kod bolesnika sa cerebrovaskularnim oboljenjima, MMSE se pokazao pouzdanim u dijagnostikovanju umjerenih kognitivnih deficita, dok mu je senzitivost kod blažih formi upitna. Bour et al. [12] ukazuju da niske vrijednosti MMSE-a mjesec dana nakon insulta imaju značajnu prediktivnu vrijednost, ali da povoljnije vrijednosti ne ukazuju nužno na manju deteriorijaciju kognitivnih funkcija tokom vremena.

Smatra se da 10% pacijenata razvija demenciju nakon prvog insulta, dok u slučaju ponovljenog insulta i do 30% bolesnika [1]. Pendlebury et al. [1] dijagnostikuju kognitivne poremećaje u oko 9-10% bolesnika šest do četrnaest mjeseci nakon insulta. Treba naglasiti da su u toj studiji uključivani bolesnici sa blažim neurološkim deficitom/nesposobnošću (Rankin 0-2, 20-point Barthel index 20), kao i da se ovaj postotak odnosi na vrijednosti MMSE-a < 24. Patel et al. [13] utvrđuju MMSE skor < 24 u 38% slučajeva tri mjeseca nakon prvog insulta, dok Paker et al. [14] u subakutnoj fazi insulta (8-21 dan) MMSE < 21 pronalaze u 63,6% slučajeva. Sa druge strane, House et al. [15] mjesec dana nakon insulta pronalaze pozitivan MMSE skor kod 26% bolesnika, dok je nakon šest i dvanaest mjeseci MMSE bio pozitivan u 21% bolesnika. Isti autori ukazuju na zavisnost kognitivnog deficita od veličine lezije, kao i na korelaciju nižeg MMSE skora i izraženijeg intenziteta depresivnog reagovanja.

Kognitivni deficit najčešće se javlja kod frontalnih lezija: kortikalne atrofije, lezija supkortikalnih bijelih masa, a kod kojih je utvrđena i volumetrijska zavisnost [16-18]. Takođe je utvrđena udruženost poremećaja kognitivnih funkcija i redukcije volumena corpus amygdaloideuma osoba oboljelih od cerebrovaskularnog insulta [19]. Petty et al. [20] opisuju poremećaje izvršnih ("executive") funkcija nakon bilateralnih infarkcija nc. caudatusa, dok Fukutake et al. [21] kognitivne deficite udružene sa poremećajima ponašanja uočavaju kod paramedijalnih talamičkih infarkcija. Kognitivni deficit (MMSE pozitivan, granični skor 25) u našem istraživanju bio je prisutan u 51,7% slučajeva. Ovaj nalaz se nalazi na sredini nalaza studija Paker et al. [14] od 63,6%, i nalaza studije House et al. [15] od 26%, a koji su, takođe,

ispitivali kognitivni deficit u subakutnoj fazi insulta. Niža učestalost kognitivnog deficita naše studije u odnosu na rezultate Paker et al. [14] objašnjava se kasnijim periodom testiranja naših bolesnika sa pratećim zdravstvenim oporavkom (test 11-40 dana nakon insulta u našem istraživanju naspram 8-21 dan kod Paker et al). Takođe, mi nismo ispitali MMSE skor pacijenata sa teškim insultom. Kao što je ranije napomenuto, ulazni kriterijum našeg istraživanja bio je NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) skor 2-10.

Srednja vrijednost MMSE skora kod bolesnika oboljelih od cerebrovaskularnog insulta u našem istraživanju iznosila je 24,07 (Tabela 1). Komparativnom analizom i prostom linearnom regresijom zavisnosti površine cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficita utvrđen je koeficijent determinacije $R^2=0,045$ ($p=0,022$). Uslijed narušavanja osnovnih pretpostavki linearnog modela: normalnosti i homoskedastičnosti, a što značajno utiče na valjanost inferencijalne statistike, ispitivana je signifikantnost koeficijenta rang korelacije. Spearmanov koeficijent iznosio je $r_s = -0,372$ ($p < 0,001$). Na ovaj način potvrđena je zavisnost veličine cerebrovaskularne lezije i intenziteta kognitivnog deficita tj. veća lezija \geq veći kognitivni deficit. Prednost Spearman-ovog modela je u tome da ocjenjuje prosti rast ili pad zavisno promjenljive ne uzimajući u obzir geometrijsku pravilnost forme (linearne ili nelinearne), čime se značajno smanjuje uticaj interferirajućih varijabli. Od nelinearnih regresionih (alometrijskih) modela, empirijskim podacima najbolje je odgovarala regresija stepenovanjem $R^2=0,114$; $p < 0,001$ (Tabela 2).

Pored veličine lezije, kao faktori rizika za pojavu kognitivnog deficita u našoj studiji utvrđeni su obrazovni status - primarno obrazovanje (OR=5,625; $p < 0,001$), ženski pol (OR=4,442; $p < 0,001$), i depresivno ispoljavanje (OR=3,049; $p=0,014$) (Tabela 3). Rizik za razvoj kognitivnog deficita kod afekcije čeonog lobusa iznosio je (OR=2,270; $p=0,069$). Iako se kognitivni deficit dovodi u vezu sa funkcionalnim poremećajima ekstrapiramidalnog sistema (npr. Dementia in Morbo Huntington F02.2, Dementia in Morbo Parkinson F02.3), nije utvrđen u našoj studiji značajniji rizik kod afekcije corpus striatuma (OR=1,172; $p=0,838$). Budući da je sam akt mišljenja praćen refleksnim - automatskim mišićnim akcijama [22],

kao i zbog značajnijeg radno-funkcionalnog deficita kod bolesnika sa insultom ispitivana je povezanost kognitivnih poremećaja i afekcije motorno-dominantne hemisfere. Ova studija nije potvrdila tu zavisnost.

Stroži kriterijum za procjenu rizika predstavlja Kaplan-Meier-ova analiza koja u obzir uzima i vremensku koordinatu, tim više što je u našoj studiji psihometrijsko ispitivanje vršeno metodom slučajnog odabira u periodu 11-40 dana nakon insulta. Kaplan-Meier-ova analiza potvrdila je uticaj osnovnog obrazovanja (Log Rank: $p < 0,001$), ženskog pola (Log Rank: $p < 0,001$), ali ne i depresivnog ispoljavanja na pojavu kognitivnog deficita. Da bi se isključilo miješanje uticaja (*confounding*) nezavisnih varijabli na zavisnu varijablu, učestalost kognitivnog deficita kod pacijenata oboljelih od cerebrovaskularnog insulta ispitivana je Cox-ovim multiplim regresionim modelom. Cox-ov model pripada grupi semiparametrijskih testova, i slično Kaplan-Meier-ovom modelu koristi analizu funkcija kumulativnih proporcija. Za varijable od interesa određene su afekcija struktura prosencephalona i corpus striatum. U oba slučaja potvrđena je zavisnost kognitivnog deficita od pola, godišta i površine najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije. Npr. u slučaju afekcije čeonog lobusa, rizik pojave kognitivnog deficita je 1,06 puta izraženiji nego u slučaju afekcije drugih regiona prosencephalona (Tabela 4). Kod osoba ženskog pola rizik je 2,47 puta veći nego kod muškaraca. Za osobu pet godina stariju rizik je $1,056^5$, odnosno 1,31 puta veći, a za 100 mm² veću površinu poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije 1,09 puta veći. Cox-ova analiza nije potvrdila statistički značajan rizik primarnog obrazovanja ($\text{Exp}(B)=1,413$; $p=0,445$). Inverzija statističke značajnosti Cox-ovog hazarda varijable primarnog obrazovanja u odnosu na prethodne parametre rizika (OR i Kaplan-Meier-ov hazard) može se objasniti manjom relacionom veličinom uzorka zbog korištenja većeg broja objašnjavajućih varijabli u Cox-ovom modelu, kao i faktorom miješanja uticaja (*confoundinga*). Kao što smo ranije naveli, osobe sa osnovnim obrazovanjem su pretežno ženskog pola. Kod ženskog pola takođe je utvrđena kasnija pojava cerebrovaskularnog insulta, kao i veća površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije. Veća apsolutna površina najvećeg

poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije kod žena dobija još više na značenju ukoliko se u obzir uzmu antropološke karakteristike i manji volumen encephalona u odnosu na muškarce. Na ovaj način lezija jednake površine oštećuje relativno veći dio moždanog tkiva kod žena. Stoga dio vrijednosti "odds ratio" (OR) i Kaplan-Meier-ovog hazarda primarnog obrazovanja potpada pod uticaj ženskog pola, godišta i veličine lezije.

Korekcijom za korištene varijable, kao u Tabeli 4 (izuzev varijable *oštećenje čeonog lobusa*), utvrđen je 3% manji rizik pojave kognitivnog deficita kod afekcije corpus striatum. Niske vrijednosti Cox-ovog hazarda za pojavu kognitivnog deficita (lobus frontalis: $\text{Exp}(B)=1,060$, i corpus striatum $\text{Exp}(B)=\dot{0},970$) ukazuju da se kod pacijenata u subakutnoj fazi insulta kognitivna onesposobljenost javlja bez obzira u kojem regionu mozga je lezija locirana. Ovdje možemo povući paralelu sa infarktom miokarda. Kao što lezija miokarda nezavisno od lokalizacije kao kranji efekat uzrokuje poremećaj funkcije tj. smanjenje minutnog volumena, tako i lezija mozga uzrokuje ispad funkcije, i to filogenetski najmlađe: kognicije.

Zaključak

Prema našim nalazima cerebrovaskularni insult se kod žena javlja u kasnijim dobnim skupinama. Površina najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije kod žena je veća u odnosu na muškarce. Učestalost kognitivnog deficita u subakutnoj fazi insulta iznosila je 51,7%. Kao faktore rizika za pojavu kognitivnog deficita kod bolesnika sa insultom utvrdili smo: ženski pol, stariju dob i veću površinu najvećeg poprečnog presjeka cerebrovaskularne lezije. Učestalost i intenzitet kognitivnog deficita nisu bili u korelaciji sa anatomskom lokalizacijom i lezijama čeonog režnja. Nepostojanje korelacije između anatomske lokalizacije lezije i pojave kognitivnog deficita govori u prilog uticaju nespecifičnih efekata lezije tj. narušavanja opšteg somatskog stanja, smanjenja globalne moždane aktivnosti i metaboličkih promjena mozga na pojavu kognitivne deteriorijacije kod bolesnika u subakutnoj fazi insulta.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Pendlebury S, Rothwell PM, Mariz J, Mehta Z, Baig F. Simple functional scales miss significant cognitive impairment: implications for assessing outcome after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(11):e68.
2. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
3. Rumbaugh CL, Wang AM, Tsai FY. Cerebrovascular disease: imaging and interventional treatment options. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers; 1995.
4. Daffner RH. Clinical radiology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993.
5. Spasojevic G, Stojanovic Z, Suscevic D, Malobabic S, Vujnovic S. Morphological variations of the limbic-lobar border cortex on the inner side of human brain hemisphere. *Period biol* 2010;112:89-95.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
7. Porac C, Coren S. Lateral preferences and human behavior. New York: Springer-Verlag; 1981.
8. Coren S. The left-hander syndrome: the causes and consequences of left-handedness. New York: Vintage; 1993.
9. Yang CH, Hwang JP, Tsai SJ, Liu CM. The clinical applications of Mini-Mental State Examination in geropsychiatric inpatients. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(3):277-85.
10. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, et al. Detecting dementia with the Mini-Mental State Examination (MMSE) in highly educated individuals. *Arch Neurol* 2008;65(7):963-7.
11. Rakuša M, Granda G, Kogoj A, Mlakar J, Vodušek DB. Mini-Mental State Examination: standardization and validation for the elderly Slovenian population. *Eur J Neurol* 2006;13(2):141-5.
12. Bour A, Rasquin S, Boreas A, Limburg M, Verhey F. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol* 2010;257(4):630-7.
13. Patel MD, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CD. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(4):700-6.
14. Paker N, Buğdaycı D, Tekdöş D, Kaya B, Dere C. Impact of cognitive impairment on functional outcome in stroke. *Stroke Res Treat* 2010;2010:652612. doi: 10.4061/2010/652612.
15. House A, Dennis M, Warlow C, Hawton K, Molyneux A. The relationship between intellectual impairment and mood disorder in the first year after stroke. *Psychol Med* 1990;20(4):805-14.
16. Mok V, Wong KK, Xiong Y, et al. Cortical and frontal atrophy are associated with cognitive impairment in age-related confluent white-matter lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(1):52-7.
17. Mok VC, Wong A, Lam WW, et al. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(4):560-6.
18. Mok VC, Liu T, Lam WW, et al. Neuroimaging predictors of cognitive impairment in confluent white matter lesion: volumetric analyses of 99 brain regions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(1):67-73.
19. Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wen W, Brodaty H. Amygdala in stroke/transient ischemic attack patients and its relationship to cognitive impairment and psychopathology: the Sydney Stroke Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(6):487-96.
20. Petty RG, Bonner D, Mouratoglou V, Silverman M. Acute frontal lobe syndrome and dyscontrol associated with bilateral caudate nucleus infarctions. *Br J Psychiatry* 1996;168(2):237-40.
21. Fukutake T, Akada K, Ito S, Okuda T, Ueki Y. Severe personality changes after unilateral left paramedian thalamic infarct. *Eur Neurol* 2002;47(3):156-0.
22. Fenichel O. Psihoanalitička teorija neuroza. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1961.

Analysis of cognitive deficit in subacute phase of stroke: a correlation with anatomical localization of lesion

Zlatan Stojanović¹, Sanja Vukadinović Stojanović², Goran Spasojević¹

¹Department of Anatomy, Faculty of Medicine Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Psychiatry Clinic, Clinical Center Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Recent studies found dementia in 10% of patients after the first stroke and in 30% of patients after the repeated strokes. The aim of the present study was to investigate the correlation between cognitive deficits and morpho-anatomical localization of lesions in patients during subacute phase of stroke.

Methods. The study included 118 patients with stroke. Lesion localization was defined on noncontrast computerized axial tomography (CAT) records of 5 mm layer thickness, whereas the area and perimeter of lesions were measured by AutoCAD 2004 software. Psychometric testing using Mini Mental State Examination (MMSE) was carried out by the method of random selection 11 to 40 days after stroke. Correlation analysis was done by simple linear/nonlinear regression and Cox's hazard regression model.

Results. Stroke occurred in females of older age compared to males ($p = 0.003$). The largest cross-sectional area of cerebrovascular lesions was larger in female than in male patients ($p = 0.046$). The frequency of cognitive deficit was 51.7%. Cox's regression model found higher risk for cognitive deficit in females ($p = 0.031$) and older patients ($p = 0.004$), as well as the association of cognitive deficit with the larger cross-sectional area of cerebrovascular lesions ($p = 0.001$). Frequency and intensity of cognitive deficit was not associated with anatomic localization of lesions and frontal lobe lesions (frontal lobe/other prosencephalon segments: $p = 0.846$).

Conclusion. Female gender, older age and larger cross sectional area of cerebrovascular lesions were selected as significant risk factors for cognitive deficit in patients after stroke. No association between cognitive deficit and anatomical localization of lesion indicates the significance of nonspecific lesion effects. Impaired general medical condition, decrease in global cerebral activity and the metabolic changes in brain could have a strong influence on the development of cognitive deterioration of patients in subacute phase of stroke.

Keywords: cognition, assessment, stroke, lesion localization, correlation