

DERLEME

REVIEW

ASEMPTOMATİK KAROTİS ARTER DARLIĞININ KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

Fatma Nazlı DURMAZ ÇELİK, Özlem AYKAÇ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

ÖZET

Hem serebrovasküler hastalıklar hem demans günlük yaşamı ve zihinsel yetileri bozan önemli klinik durumlardır. Karotis arter darlığı iskemik inmelerin %10-15'inin nedenidir. Hem hafif kognitif bozukluk hem de Alzheimer Hastalığını da dahil olmak üzere tüm demans nedenlerinin etyolojisinde semptomatik ve asemptomatik karotis arter darlığı az bilinen ama önemli bir risk faktörüdür. Bu derlemede asemptomatik karotis darlığının kognisyona olan etkisinin tartışılması amaçlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Carotid artery stenosis, cognition, dementia, asymptomatic.

THE EFFECT OF ASYMPTOMATIC CAROTID ARTERY STENOSIS ON COGNITIVE FUNCTIONS

ABSTRACT

Both cerebrovascular diseases and dementia are important clinical conditions that disrupt daily life and mental abilities. Carotid artery stenosis is the cause of 10-15% of ischemic strokes. Symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis is a little-known, but important risk factor in the etiology of all causes of dementia, including both mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. In this review, the effect of asymptomatic carotid artery stenosis on cognition is discussed.

Key Words: Carotid artery stenosis, cognition, dementia, asymptomatic.

GİRİŞ

Asemptomatik karotis arter darlığı (KAD) iskemik inmenin en önemli risk faktörlerinden biridir. Hafif kognitif bozukluk, demans gibi bilişsel bozuklukların gelişmesi ve ilerlemesinde vasküler risk faktörlerinin etkisi son yıllarda araştırılan önemli konulardan biridir. Bu derlemede asemptomatik karotis darlığının kognisyona olan etkisinin tartışılması amaçlanmaktadır.

Epidemiyoloji

Tüm inmelerin yaklaşık %85'i iskemiktir. İskemik inmelerin ise %10-15'inin nedeni karotis arter darlığıdır (1, 2). KAD'nın derecesi arttıkça inme riskinin de arttığı bilinmektedir (3). Geçici iskemik atak ile başvuran hastaların ise %8-13'ünde KAD mevcuttur (4).

KAD'nın saptanması ve derecelendirilmesinin önemi NASCET (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), ECST (The

European Carotid Surgery Trial) ve ACAS (The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) çalışmalarıyla gösterilmiştir (5-7). Hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları, sedanter yaşam, diyabet bilinen en sık KAD risk faktörleridir. KAD olan, ancak inme semptomlarına neden olmayan lezyonlar 'asemptomatik' olarak tanımlanır. Prevalans çalışmalarında asemptomatik KAD yaklaşık % 4.2-6 oranında bulunmuştur. Prevalansı 70 yaşın üzerinde erkeklerde %12.5, kadınlarda %6.9 olarak bildirilmiştir (8,9). Primer asemptomatik KAD olan hastaların %6'sında geçici iskemik atak gibi minör iskemik olaylar görülmektedir. Asemptomatik KAD'nın beyin yapısında ve özellikle kognitif fonksiyonlarda yaratabileceği hasarlar ile ilgili tartışmalar halen süregelmektedir.

Demans, bilinç bulanıklığı olmaksızın lisan, dikkat, yürütücü işlevler, praksi gibi bilişsel alanlarda günlük yaşamı etkileyecek düzeyde bozulma olarak tanımlanır. Hafif kognitif bozukluk

Sorumlu Yazar: Dr. Öğretim Üyesi Fatma Nazlı Durmaz Celik. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

Telefon: 02222392979

E-posta: doktornazli@hotmail.com

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Durmaz Celik F.N, Aykaç Ö. Asemptomatik karotis arter darlığının kognitif fonksiyonlara etkisi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2019; 25(3): 140-144. doi:10.5505/tbdhd.2019.14890

(HKB) ise bilişsel yeti bozukluğunun günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyecek düzeyde olmasıdır (10). Demansın prevalansı 65 yaş üzerinde %5-10 iken her dekatta iki kat arttığı bilinmektedir. 80 yaş üzerinde ise her üç kişiden birinde demans bulgularına rastlanmaktadır (10). Dünyada demans prevalansının 2030 yılında iki, 2050 yılında üç katına çıkması öngörülmektedir (11). Önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan kognitif bozukluk içinde en sık görülen Alzheimer hastalığıdır. HKB prevalansı yapılan çalışmalarda %5-%36,7 arasında değişmektedir, tanıda kullanılan nörokognitif bataryanın değişkenliği prevalanstaki değişkenliğin nedeni olarak düşünülmektedir (12).

Karotis Arter Aterosklerozuna Kısa Bir Bakış

İntima media kalınlığının artışı ve aterosklerotik plaklar karotis arterin homojenitesinin kaybına ve arteriyel kan akımında değişimlere yol açmaktadır. Karotis arter bifurkasyonu ve proksimal internal karotid arter aterosklerotik karotis arter hastalığında en sık tutulan bölgelerdir. Aterosklerotik plakların artışı lümeninde daralmaya neden olur. Tromboembolik ve hemodinamik mekanizmalarla iskemik inme veya geçici iskemik ataklar meydana gelir. Aterosklerotik plak yüzeyinde ülserasyon, plak boyutu, darlığın derecesi ve plak içi hemoraji nörolojik semptomların oluşmasında belirleyicidir (13).

Karotis Arter Darlığı ve Kognitif Bozukluklar

KAD ateroembolik inmenin iyi bilinen nedenleri arasındadır. Kognitif yetmezlik ise diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi vasküler risk faktörleriyle veya inmeyle birlikte görülebilir (9). İnme sonrası beyin hasarına bağlı gelişen, bilişsel fonksiyonlarda kayıpla giden klinik tabloya vasküler demans (VaD) denir. Tüm iskemik ve hemorajik inme nedenleri VaD'ye neden olabilir. VaD, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci demans nedenidir (14).

Vasküler kognitif bozukluk (VKB) ise Bowler ve Hachinski tarafından tüm serebrovasküler hastalık nedenlerine bağlı oluşabilecek kognitif yetersizliğin en erken dönemlerinden itibaren tüm seviyelerini içerebildiği klinik durum olarak tanımlanmıştır (15). Vasküler kognitif bozukluğun

potansiyel mekanizmasının unstabil karotid plaklarından mikroembolilerin ve serebral hemodinamik yetersizliğin olduğu düşünülmektedir (9).

Karotis arter hastalıkları ile bilişsel bozuklukların ilişkisini araştıran pek çok çalışma vardır (16,17). Hem semptomatik hem de asemptomatik KAD'nın sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında kognitif testlerde kötüleşmeye yol açtığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (9,18-21).

Johnston ve arkadaşlarının 65 yaşından büyük 4006 hastada yaptıkları bir çalışmada her iki karotis arterde doppler ultrason ile plak, intima media kalınlığı, luminal darlık varlığı değerlendirilmiştir. MMDD testi ile kognitif değişiklikler incelenmiştir. Özellikle sol karotis arterde ileri derece darlığı (\geq %75) olan asemptomatik hastalarda kognitif bozulma anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (22).

Wei ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada akut iskemik inme hastalarında da ileri derecede KAD olan hastalarda kognitif bozukluğu daha sık bulmuşlardır (23).

Diğer bir çalışmada ise 60 yaş üzerindeki 91 kadın hasta 12 sene takip edilmiş ve karotis arter intima media kalınlığının bellek fonksiyonlarındaki bozulmada bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (24).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir fonksiyonel MR çalışmasında asemptomatik KAD hastaları incelenmiş ve kontrol grubuyla kıyaslandığında global kognisyon, bellek ve işlevsellik alanında önemli ölçüde daha geride oldukları tespit edilmiştir (18). Wendell ve arkadaşları ise 60 yaş üzeri 364 hastayı 14 yıl takip etmiş ve KAD'nın demans için prospektif risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (11). Yaş, ırk, cinsiyet, eğitim düzeyi, yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol, koroner arter hastalığı, diyabet ve sigara risk faktörleri düzeltildiğinde de KAD'nın demans ve Alzheimer hastalığı riskini 2-2.5 kat arttırdığını bildirmişlerdir. İki yüz on hasta ile yapılmış bir popülasyon çalışmasında 60 yaş üzeri asemptomatik karotis stenozu olan hastalar değerlendirilmiş ve karotiste plak varlığında kognitif fonksiyonlarda bozulma tespit edilmiştir (25). Karotiste %75'in üzerinde darlığı olan hastaların MMDD testinde daha düşük puan aldığı da gösterilmiştir (16).

Karotis arter darlığının ipsilateral kortikal

kalınlıkta azalmaya ve takiplerde progresif beyin atrofisine neden olduğu bildirilmiştir (26,27). Dikkat, bellek ve lisan testleri de dahil olmak üzere kognitif testlerin kortikal kalınlığın azalması ile kötüleştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (28,29). Beyaz cevher lezyonları ile kognitif kötüleşmenin korele olabileceği de düşünülmektedir (30). Nickel ve arkadaşları, iskemik beyin lezyonu olmayan ve unilateral asemptomatik karotis stenozu olan 25 hastayı kortikal kalınlık ve kognitif yetiler açısından 25 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve kortikal kalınlıklar arasında fark gözlemezken hasta grubunda kognitif testlerde (demans tarama testi, saat çizme ve iz sürme testinde) bozulmalar saptamıştır (8).

Bilişsel bozulma, serebral hipoperfüzyon ile ilişkilendirilmiş ve yapılan etyolojik çalışmalar glutamat eksitotoksitesisi ve nöronların progresif ölümünün nörodejenerasyonun bir parçası olduğunu göstermiştir (25,31). Global serebral hipoperfüzyon belirgin infarkt götüntüsü olmadan da iskemik hasara yol açar ve kognitif bozulmalara neden olabilir (32). Kollateral dolaşımın yetersizliğinin de kognitif kayba etki ettiği düşünülmektedir (8).

Hem HKB ve Alzheimer Hastalığını da içeren tüm demans nedenlerinin etyolojisinde hem de KAD hastalarının etyolojisinde kardiyovasküler risk faktörleri önemli rol oynamaktadır (11,33, 34). Tüm inme ve geçici iskemik atak hastalarının değerlendirilmesinde risk faktörlerinin araştırılmasının yanı sıra kognitif kaybın sorgulanması da önemle vurgulanmaktadır. Ancak yapılan bazı çalışmalar asemptomatik KAD hastalarında vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak vasküler kognitif bozukluk geliştiğini bildirmişlerdir. Altta yatan mekanizmanın ise yetersiz kollateral dolaşım varlığına bağlı hipoperfüzyon ve buna bağlı serebrovasküler rezervin azalmasıyla hemodinamik yetersizlik olduğu açıklanmıştır (9).

Kognitif Durumun Değerlendirilmesi

Kognitif yetmezliğin değerlendirilmesinde pek çok yöntem kullanılmaktadır. Kognitif kaybın günlük yaşama etkisinin sorgulanması çok önemlidir. Mini mental durum değerlendirme (MMDD) testi en sık kullanılan kognitif değerlendirme testi olmasına karşın demans, HKB

ve delirium değerlendirmesinde ve tanısında yetersizdir ancak iyi bir tarama testi olup hızlı uygulanması, birden çok kognitif alanı taraması ve ileri testlerin yapıp yapılmaması konusunda fikir vermesi nedeni ile halen güncelliğini korumaktadır (35). Kognitif durumun değerlendirilmesinde kullanılan nöropsikolojik testlerin çoğu sözel ve sözel olmayan bellek, dikkat ve konsantrasyon, motor beceriler, muhakeme, yürütücü işlevler ve vizyospasyal işlevleri inceler (9). Depresyon, anksiyete bozukluğu gibi kognisyona etkileyebilecek hastalıklar da değerlendirilmelidir.

Karotis Arter Hastalığının Değerlendirilmesi

Asemptomatik KAD, semptomatik hastalara göre daha nadirdir. Tesadüfen veya boyunda bir üfürüm duyulması nedeniyle tespit edilir. Karotis arter doppler ultrasonu (USG), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), magnetik rezonans anjiyografi (MRA) gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilebilir (36). Ancak işlem sırasında %0.1-0.5 inme riski taşınmasına rağmen halen altın standart olan tanı yöntemi, konvansiyonel dijital substraksiyon anjiyografidir (DSA) (37).

İleri derece KAD olan hastalarda medikal tedavinin yanında karotis balon anjioplasti, karotis arter stentleme (KAS) ve karotis endarterektomi (KEA) olmak üzere tedavi seçenekleri bulunmaktadır. KAD hastaları için tedavi tercihi, nörolojik semptom varlığı, darlığın derecesi, vasküler ve lokal anatomik özellikler gibi komorbid durumlara göre yapılır. Revaskülarizasyon kararı, vasküler nöroloğu da içeren multidisipliner bir ekip tarafından olgu bazlı verilmelidir.

İlk tercih KEA olsa da KAS'de benzer etkinlik ve komplikasyon oranlarıyla uygun bir alternatif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (36). KAS, özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda tercih edilebilir ve endarterektomi kadar etkin ve güvenli bulunmuştur (38).

SONUÇ

Hem serebrovasküler hastalıklar hem demans günlük yaşamı ve zihinsel yetileri bozduğu için önemli klinik durumlardır. Kognitif fonksiyonların bozulduğu asemptomatik karotis darlığı hastalarında risk faktörlerinin belirlenmesi,

önlenmesi, erken tanı konarak uygun tedavi edilmesiyle işlevselliğin azalmasına neden olan kognitif bozukluğun da önüne geçilecektir.

KAYNAKLAR

1. Cui L, Han Y, Zhang S, Liu X and Zhang J. Safety of stenting and endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2018; 55: 614-24.
2. White CJ. Carotid artery stenting. *Journal of the American college of Cardiology* 2014; 64: 722-31.
3. Gaba K, Ringleb PA and Halliday A. Asymptomatic Carotid Stenosis: Intervention or Best Medical Therapy? *Current neurology and neuroscience reports* 2018; 18: 80.
4. Coutts SB, Simon JE, Eliasziw M, et al. Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society 2005; 57: 848-54.
5. Collaborators* NASCET. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 445-53.
6. Group ECSTC. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*. 1991; 337: 1235-43.
7. Collaborators A. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
8. Nickel A, Kessner S, Niebuhr A, et al. Cortical thickness and cognitive performance in asymptomatic unilateral carotid artery stenosis. *BMC cardiovascular disorders* 2019; 19: 154.
9. Lal BK, Dux MC, Sikdar S, et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment. *Journal of vascular surgery* 2017; 66: 1083-92.
10. Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B and International AD. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia* 2013; 9: 1-11. e3.
11. Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, O'Brien RJ, Strait JB and Zonderman AB. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia. *Stroke* 2012; 43: 3319-24.
12. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. *PLoS one* 2015; 10: e0142388.
13. Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R and Yao JS. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *Journal of vascular surgery* 1996; 23: 755-66.
14. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. *Annals of neurology* 1991; 30: 817-24.
15. Bowler JV. The concept of vascular cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences* 2002; 203: 11-5.
16. Ahmadi R, Willfort A, Lang W, et al. Carotid artery stenting: effect of learning curve and intermediate-term morphological outcome. *Journal of Endovascular Therapy* 2001; 8: 539-46.
17. Mlekusch W, Schillinger M, Sabeti S, et al. Hypotension and bradycardia after elective carotid stenting: frequency and risk factors. *Journal of Endovascular Therapy* 2003; 10: 851-9.
18. Wang T, Xiao F, Wu G, et al. Impairments in brain perfusion, metabolites, functional connectivity, and cognition in severe asymptomatic carotid stenosis patients: an integrated MRI study. *Neural plasticity* 2017; 2017.
19. Norling AM, Marshall RS, Pavol MA, et al. Is Hemispheric Hypoperfusion a Treatable Cause of Cognitive Impairment? *Current cardiology reports* 2019; 21: 4.
20. Alhusaini S, Karama S, Nguyen TV, et al. Association between carotid atheroma and cerebral cortex structure at age 73 years. *Annals of neurology* 2018; 84: 576-87.
21. Jackson DC, Sandoval-Garcia C, Rocque BG, et al. Cognitive deficits in symptomatic and asymptomatic carotid endarterectomy surgical candidates. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2015; 31: 1-7.
22. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Annals of internal medicine* 2004; 140: 237-47.
23. Yue W, Wang A, Zhu R, et al. Association between carotid artery stenosis and cognitive impairment in stroke patients: a cross-sectional study. *PLoS one* 2016; 11: e0146890.
24. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2007; 28: 207-13.
25. Mworozzi K, Ameda F, Byanyima RK and Nakasujja N. Carotid artery plaque detected on ultrasound is associated with impaired cognitive state in the elderly: A population-based study in Wakiso district, Uganda. *Journal of Clinical Neuroscience* 2019.
26. Marshall RS, Asllani I, Pavol MA, Cheung Y-K and Lazar RM. Altered cerebral hemodynamics and cortical thinning in asymptomatic carotid artery stenosis. *PLoS one* 2017; 12: e0189727.
27. Avelar WM, D'Abreu A, Coan AC, et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with gray and white matter damage. *International Journal of Stroke* 2015; 10: 1197-203.
28. Kim H, Ye B, Yoon C, et al. Cortical thickness and hippocampal shape in pure vascular mild cognitive impairment and dementia of subcortical type. *European journal of neurology* 2014; 21: 744-51.
29. Muller M, Appelman AP, van der Graaf Y, Vincken KL, Willem PTM and Geerlings MI. Brain atrophy and cognition: interaction with cerebrovascular pathology? *Neurobiology of aging* 2011; 32: 885-93.
30. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB and Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human brain mapping* 1999; 8: 272-84.
31. Relja M. Pathophysiology and classification of neurodegenerative diseases. *EJIFCC* 2004; 15: 97.
32. Román GC. Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia. *Neurological research* 2004; 26: 454-8.
33. Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ, et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Alzheimer's & Dementia* 2013; 9: 572-9.

34. Hazzouri AZA, Haan MN, Neuhaus JM, et al. Cardiovascular Risk Score, Cognitive Decline, and Dementia in Older Mexican Americans: The Role of Sex and Education. *Journal of the American Heart Association* 2013; 2: e004978.
35. Mitchell AJ. The Mini-Mental State Examination (MMSE): update on its diagnostic accuracy and clinical utility for cognitive disorders. *Cognitive Screening Instruments*. Springer 2017, p. 37-48.
36. Naylor A, Ricco J-B, De Borst G, et al. Editor's choice—management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2018; 55: 3-81.
37. Dharmakidari S, Bhattacharya P and Chaturvedi S. Carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, and stenting. *Current neurology and neuroscience reports* 2017; 17: 77.
38. Ahmadi R, Schillinger M, Lang W, Mlekusch W, Sabeti S and Minar E. Carotid artery stenting in older patients: is age a risk factor for poor outcome? *Journal of Endovascular Therapy* 2002; 9: 559-65.