

OBIM DIFUZNOG OŠTEĆENJA NEURONSKIH I NENEURONSKIH STRUKTURA U KORELACIJI SA KOGNITIVNOM DISFUNKCIJOM

AUTORI

Grbić S.¹, Nenadović M.², Grbić I.³, Marjanović J.¹, Nenadović N.⁴, Vićentić S.⁵, Stašević I.³, Jovičić S.³, Bogojević G.⁶

¹ Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, Srbija

⁴ Klinika za psihijatriju „Vojno-medicinska akademija“, Beograd, Srbija

⁵ Opšta bolnica Šabac, Odeljenje za psihijatriju, Šabac, Srbija

⁶ Specijalna zatvorska bolnica, Beograd

KORESPONDENT

SONJA GRBIĆ

Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ spasicdrsonja@gmail.com

SAŽETAK

Postavka našeg istraživačkog problema zasniva se na dokazivanju korelacije difuznog oštećenja neuronskih i neneuronskih supkortikalnih struktura oslabljenom vaskularizacijom u dužem premorbidnom periodu sa kliničkom manifestacijom kognitivne disfunkcionalnosti. Glavni cilj našeg istraživanja je vizualizacionim metodama (CT i MRI) dokazivanje atrofije supkortikalnih moždanih struktura i povezavanje sa kognitivnom disfunkcionalnošću po obimu do dementne mnestičke deteioracije. Istraživanje je sprovedeno u dve istraživane grupe bolesnika na bolničkom lečenju, A i B, koje su istovremeno sebi i kontrola. Obe grupe činilo je po 40 bolesnika oba pola životne dobi od 50 do 70 godina. Rezultati našeg istraživanja su potvrdili da je kognitivno funkcionisanje oštećenje kod svih bolesnika sa utvrđenom supkortikalnom moždanom ishemijom i redukcijom neuronskih i neneuronskih supkortikalnih struktura dijagnostikovanih vizualizacionim imidžing dijagnostičkim metodama. Disfunkcija kognicije po težini je recipročna psihometrijski potvrđenom obimu supkortikalna atrofije, tj. redukcije moždanih struktura.

Ključne reči: Kognitivna disfunkcija, supkortikalne strukture, neuronska redukcija, supkortikalna demencija

UVOD

Neponovljivost i savršenstvo psihičkog, kao ni približno postojanje analognog postignuća biosveta, definiše funkciju integralnog ljudskog mozga. Svaka lezija neuronske i neneuronske moždane strukture makro- ili mikroobima, kao i „lezija“ molekularnog nivoa ćelijskog metabolizma u mozgu, sa današnjih saznanjih mogućnosti pretpostavlja narušavanje skladnog mentalnog funkcionisanja.

Mozak, ljudski neuron, generator je čovekovog kognitivnog i s razlogom područje najvećeg naučnog interesovanja i istraživanja savremene medicine, posebno neuronauka, koje u pravom smislu objedinjuje i reprezentuje psihijatrija [1,2]. Psihijatrija je danas ne samo klinička disciplina već i istraživačka oblast u kontekstu neuronauka [2]. Savremena psihijatrija podrazumeva ovlađavanje kliničko-istraživačko dinamičke interakcije ljudske ličnosti, izučavanje i bolje razumevanje funkcije mozga kao organa, te istraživačko objašnjenje do nivoa ćelijskog - neuronskog funkcionisanja [3,4].

Difuzno i trajno oštećenje moždanih struktura (danas se iskazuje gubitkom kvantuma neurona) ima za posledicu poremećaj skladnog mentalnog funkcionisanja

a posebno kognitivnu disfunkcionalnost [3]. Difuzno i trajno smanjenje broja neurona naročito u supkortikalnim strukturama velikog mozga klinički je praćeno karakterističnim padom intelektualnih kapaciteta i sposobnosti u poređenju sa ranijim nivoom [5]. Povezanost difuznog oštećenja supkortikalne moždane mase sa kognitivnom deteioracijom dokazuje se vizuelizacionim imidžing dijagnostičkim metodama (CT, MR, PET) uz patohistološku verifikaciju post mortem. Poremećaj cirkulacije u supkortikalnoj masi mozga najčešće je posledica ishemije izazvane infarktom krvnog suda (tromboze ili embolije).

Broj neurona se tokom života smanjuje a ne povećava, te govorimo o normalnom procesu starenja. Danas je termin normalno starenje mozga relativan jer razlika između propadanja - gubitka neurona zbog „normalne starosti“ nije velika u odnosu na gubitak neurona zbog bolesti, trauma, oštećenja funkcije itd. Generalno uzev, starenje neurona predstavlja ne samo smanjenje njihovog broja već i smanjenje funkcionalnih kapaciteta [6,7]. Starenje je zato praćeno smanjenjem brzine reagovanja i globalnim smanjenjem verbalne i neverbalne inteligencije, a posledica je smanjenog protoka krvi kroz mozak - supkorteks [8]. Posle 60. godine CBF (Cerebral Blood Flow) u supkorteksu je bitno redukovan i to je normalna

pojava, a u korelaciji je sa smanjenim volumenom mozga - značajnim gubitkom neuronskog kvantuma [9,10].

CILJ RADA

Cilj našeg istraživanja je vizualizacionim metodama (CT i MRI) dokazivanje atrofije supkortikalnih moždanih struktura i povezavanje sa kognitivnom disfunkcionalnošću po obimu do dementne mnestičke deteoriracije.

MATERIJAL I METODE

Formirane su dve ispitivane grupe, koje su bile jedna drugoj kontrola. Svi ispitanici su bili na bolničkom lečenju. Istraživanu grupu A činilo je 40 bolesnika koji boluju od demencije i imaju neurološki deficit, odnosno lateralizaciju kao posledicu moždane ishemije (infarkta mozga), lečenih u Institutu za neurologiju Kliničkog centra Srbije, a istraživanu grupu B činilo je 40 bolesnika koji boluju od demencije bez motorne lateralizacije, odnosno neurološkog deficita, lečenih u Bolnici za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“ u Beogradu. Obe istraživane grupe obuhvatale su bolesnike u životnoj dobi od 50 do 70 godina, oba pola.

Podaci su statistički obrađeni metodama deskriptivne statistike, i to: mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška), određivanje relativnih brojeva, grupisanje i tabeliranje podataka. Za testiranje razlike, korišćen je za kategoričke varijable χ^2 -test egzaktno verovatnoće nulte hipoteze, a za kontinuirane varijable T-test. U nekim slučajevima zbog numeričkih ograničenja (rasipanja uzorka) nije bilo moguće uraditi navedene testove. Ispitanici obe grupe su potpisali saglasnost da se uključe u naše istraživanje ili je to u nekom slučaju opravdano učinio bliži član bolesnikove porodice. Dobijena je i saglasnost etičkog odbora Specijalne bolnice za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“ u Beogradu i Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije (ustanove u kojima je sprovedeno istraživanje).

REZULTATI

Analizu dobijenih rezultata istraživanja otpočeli smo od demografskih i socio podataka istraživanih grupa ispitanika, a istovremeno i komparativnih grupa A i grupa B.

Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu (%)



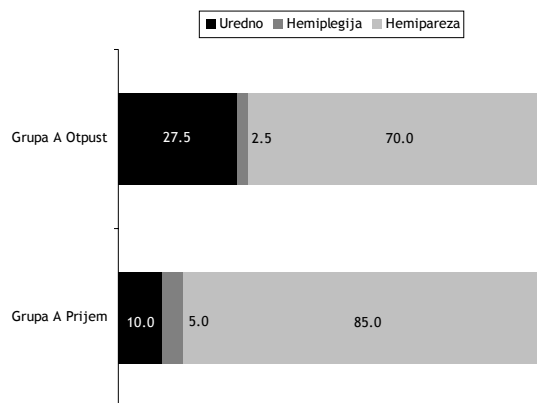
($\chi^2=0.201$, $df=1$, $p=0.654$)

Grafikon 1 prikazuje distribuciju bolesnika istraživanih grupa A i B prema polu. U grupi A je nešto manje muškaraca (18, tj. 45%), nego žena (22, tj. 55%), dok su u grupi B u istim procentima zastupljena oba pola (po 20, tj. 50%), te ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pola između ispitivanih grupa.

Ispitanicima grupe A i grupe B urađen je CT i MR endokranijuma. Svi su imali supkortikalnu redukciju moždane mase. Grupa A je imala i neurološki deficit većeg obima na prijemu a poboljšana pri otpustu, što je prikazano na Grafikonu 2.

Od pacijenata grupe A pri prijemu na bolničko lečenje 36 je imalo lateralizaciju, od kojih dvoje hemiplegiju. Dakle, 4 ispitanika grupe A bilo je bez lateralizacije, tj. motornog deficita. Pri otpustu sa klinike 28 ispitanika grupe A imalo je lateralizaciju, od kojih je jedan imao hemiplegiju. Svi pacijenti ispitivane grupe B su bez neurološkog deficita i pri prijemu na lečenje, i pri otpustu sa klinike (Grafikon 2).

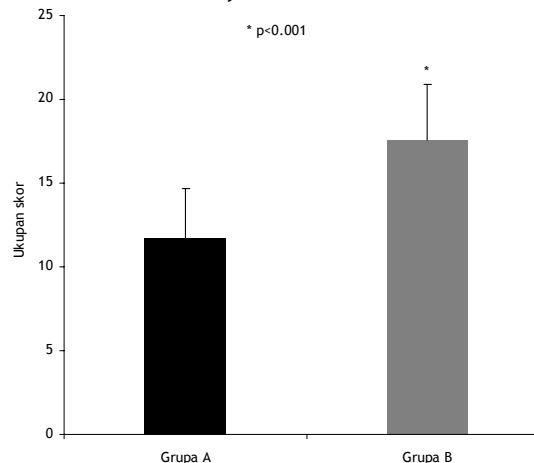
Grafikon 2. Lateralizacija (%)



Kognitivna disfunkcionalnost, a posebno mnestička deteoriracija ispitanika obe istraživane grupe je dokazana MMSE (Mini-Mental State Examination) testom i primenom skora Hačinskog

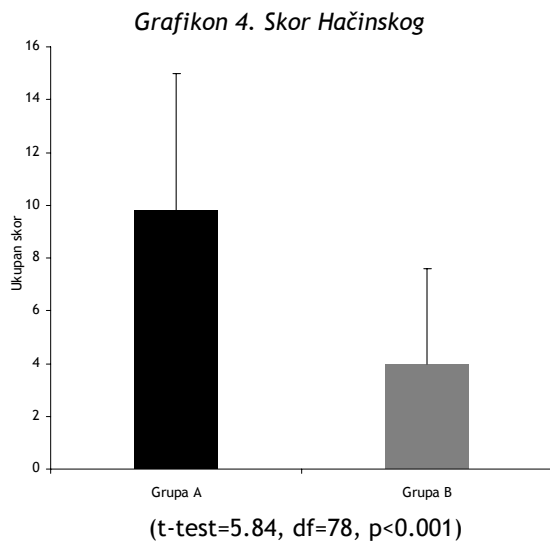
Prosečna vrednost ukupnog skora MMSE (Mini-Mental State Examination) ispitanika grupe A iznosi $11,75 \pm 2,92$, a prosečna vrednost ukupnog skora MMSE ispitanika grupe B iznosi $17,55 \pm 3,35$. Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti ukupnog skora MMSE između ispitivanih grupa A i B (Grafikon 3).

Grafikon 3. MMSE



(t -test= -8.26 , $df=78$, $p<0.001$)

Prosečna vrednost ukupnog skora Hačinskog kod ispitanika grupe A iznosi $9,8 \pm 5,17$, a grupe B $3,98 \pm 3,61$. Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti ukupnog skora Hačinskog između ispitivanih grupa (Grafikon 4).



DISKUSIJA

Procenjuje se da danas u svetu ima preko 30 miliona dementnih, a njihov broj se sve više uvećava sa starenjem svetske populacije. Nagli porast broja obolelih očekuje se sa starenjem svetske populacije, naročito u mnogoljudnim zemljama sa danas pretežno mladom populacijom. Demencija je sindrom (skup simptoma i znakova) koji se sastoji od kognitivnog propadanja i izmena ponašanja koji remete svakodnevnu aktivnost osobe, a koji je izazvan prvenstveno moždanim oboljenjima [10,11]. Sa godinama života, naročito posle šezdesete, prevalencija dramatično raste, znatno više nego kod moždanog udara ili Parkinsonove bolesti. Izdaci za demencije su ogromni i troškovi u svetu su na nivou prihoda jedne srednje razvijene zemlje.

Kognicija, kao jedna od tri dimenzije psihičkog, shematizovani je pokušaj lakšeg razumevanja čovekovog psihičkog u evropskoj tradiciji psihijatrijskog i psihološkog, u suštini posve deskriptivnog, mogućeg razumevanja normalnog (fiziološkog) i poremećenog (psihopatološkog) mentalnog funkcionisanja [6,12]. Istraživačko interesovanje smo u ovoj studiji ograničili na poremećaje kognicije bolesnika sa supkortikalnom redukcijom verifikovanom kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili pomoću MR endokranijuma, kao egzaktnim dijagnostičkim metodima [13]. Kognitivne poremećaje u skladu sa CT i MR verifikacijom kortikalnog, a posebno supkortikalnog, reduktivnog procesa pratili su i mnogo puta potvrdili brojni istraživači poslednjih oko dve decenije [14,15]. Poznata su ovakva istraživanja i na eksperimentalnim modelima [16]. Takođe su brojni i radovi iz oblasti posledičnih poremećaja kognicije, po obimu i u pojedinim saznajnim funkcijama (pažnja, memorija, učenje itd.) bolesnika posle infarkta mozga [17]. Poslednje decenije značajni su radovi i izučavanja kognitivnih poremećaja bolesnika sa multiinfarktnom demencijom (MID) i Alchajmerovom demencijom [18,19].

Postavka našeg istraživačkog problema zasniva se na dokazivanju korelacije difuznog oštećenja neuronskih i neneuronskih supkortikalnih struktura oslabljenom vaskularizacijom u dužem premorbidnom periodu sa kliničkom manifestacijom kognitivne disfunkcionalnosti, tj. već razvijenom kliničkom slikom demencije [20,21]. Zbog toga smo se odlučili da poremećaj kognicije verifikujemo psihometrijskim testovima standardizovanim i prihvaćenim kao instrumentima za detekciju mentalnih poremećaja prouzrokovanih organicitetom.

Primenom MMSE (Mini-Mental State Examination) očekivano smo dobili značajno različite rezultate između ispitivanih grupa jer je oštećenje orijentacije i snalaženja očekivano veće kod bolesnika sa razvijenom slikom demencije ako je ona praćena neurološkim deficitom kao sigurnim dokazom opsežne lezije moždane mase.

Primena skora Hačinskog kao tipičnog za procenu razvijenog dementnog stanja opravdana je za realizaciju ciljeva našeg istraživanja. Dobijeni rezultati kao prosečne vrednosti ukupnog skora Hačinskog veći su kod ispitanika grupe A dva i po puta od procenjenih vrednosti kod ispitanika grupe B. Demencija i kognitivna disfunkcionalnost posmatrana kroz izraženost oštećenja očekivano korelira sa verifikovanom redukcijom neuronske i neuronske moždane mase.

Brojnim istraživanjima u svetu do danas je dokazano da lezija mozga implicuje, nezavisno od uzroka, poremećaj kognicije, a disfunkciju po kvalitetu i obimu odlikuje ishemijska lezija. Dakle, i oštećenje i težina detoriracije kognicije nisu specifična u značajnoj meri za dementni klinički status udružen sa neurološkim deficitom ili bez njega [22,23].

ZAKLJUČAK

Istraživanjem smo potvrdili očekivano oštećenje kognicije kod ispitanika obe istraživane grupe i verifikovali ga primenom psiholoških i neuropsiholoških testova. Kognitivna disfunkcija je posledica oštećenog i/ili promenjenog neuronskog i neneuronskog metabolizma u supkorteksu izazvanog ishemijom.

Konačno, istraživanjem je potvrđena pretpostavka da supkortikalnu atrofiju kao posledicu ishemije uvek prati disfunkcija kognicije, dokazivana psihometrijskim dijagnostičkim testovima.

LITERATURA

1. Grbić S.: Kognitivne disfunkcije u stanjima supkortikalno komprotivoane cirkulacije [magistarska teza]. Kosovska Mitrovica: Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini; 2013.
2. Očić G, Stefanova E, Pavlović D, Nenadović MM. Neuropsihološki model istraživanja kognitivnih poremećaja izazvanih hroničnim alkoholizmom. *Alkoholizam*, 1994; 28(1-2): 21-5.
3. Nenadović MM. Propedeutika psihijatrije : psihijatrijske dijagnostike i terapije. Bigraf, Beograd, 2004.
4. Nenadović MM. Deterioracija kognicije - korelat biološke neuronske starosti. Jedanaesti kongres psihijatara Jugoslavije: zbornik rezimeaa, Beograd, 2000; str 61-2.
5. Aleksić A, Nenadović MM, Savić R. Nivo monoamina u likvoru i deterioracija mnestičkih funkcija u bolesnika sa infarktoma mozga. *Knjiga sažetaka petog kongresa neurologa Jugoslavije*, Beograd: Udruženje neurologa Jugoslavije, 2000; 233.
6. Stefanova E, Očić G, Pavlović D, Janičijević M, Nenadović MM. "Korsakoff-like" sindrom posle operacije rupturisanane aneurizme arteriae communicans anterior. *Alkoholizam*, 1993; 27(3-4): 5-12.
7. Nenadović MM, Mršulja BB. Biohemija likvora u bolesnika sa kognitivnim poremećajima. 95-100, U: *Neurobiologija sa kognitivnim poremećajima*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 1993.
8. Petrović M, Nenadović MM, Vasić D, Jovičić S. Neželjena dejstva antipsihotične terapije na kardiovaskularni sistem. *Engrami*, 2011; 33(4): 212-3.
9. Mršulja BB. Neurobiologija prevremenog starenja nervnih ćelija. 13-22, U: *Neurobiologija sa kongitivnaim poremećajima*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 1993.
10. Nenadović MM. Kognicija sa neurobioloskog aspekta. 69-77, U: *religija i dusevni život coveka*. Zavod za bolesti zavisnosti i Partennon, Štamparija Srpske pravoslavne crkve, Beograd, 1995.
11. Pavlović D. Demencije: klinička dijagnostika. D. Pavlović, Beograd, 2002.
12. Greene DJ, Schlaggar BL. Insights for treatment in Tourette syndrome from fMRI. *Trends Cogn Sci*, 2012; 16(1): 15-6.
13. Panksepp J, Solms M. What is neuropsychanalysis? Clinically relevant studies of the minded brain. *Trends Cogn Sci*, 2012; 16(1): 6-8.
14. Roffman JL, Marci CD, Glick DM, Dougherty DD, Rauch SL. Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychol.med*, 2005; 35(10): 1385-98.
15. Starchina luA, Parfenov VA, Chazova IE, Pustovitova TS, Iakhno NN. Cognitive disturbances in patients with arterial hypertension. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2008; 108(4): 19-23.
16. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Oravez WT. Leucariosis: correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy, and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1990; 11(2): 273-81.
17. Dean RL, Bartus RT. Behavioral models of aging in nonhuman primates. *Handbook of Psychopharmacology*, 1988; 20: 325-92.
18. Nishio Y, Ishii K, Kazui H, Hosokai Y, Mori E. Frontal-lobe syndromeand psychosis after damage to the brainstem dopaminergic nuclei. *J Neurol Sci*, 2007; 260(1-2): 271-4.
19. van Harten B, Laman DM, van Duijn H, Knol DL, Stam CJ, Scheltens P, Weinstein HC. The auditory oddball paradigm in patients with vascular cognitive impairment: a prolonged latency of the N2 complex. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006; 21(5-6): 322-7.
20. Pavlović D. Demencije: neurološki i psihološki vodič. Kaligraf, Beograd, 2008.
21. McCullagh CD, Craig D, McIlroy SP, Passmore AP. Risk factors for dementia. *APT*, 2001; 7: 24-31.
22. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al.. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005; 45: 651-60.
23. Anderson NE, Kiehl KA. The psychopath magnetized: insights from brain imaging. *Trends Cogn Sci*, 2012; 16(1): 52-60.
24. Pavlović D. Neuropsihologija, bihevioralna neurologija i neuropsihijatrija. Orion art, Beograd, 2012.

ENGLISH

THE SIZE OF DIFFUSE DAMAGE OF BOTH NEURONIC AND NON-NEURONIC STRUCTURES CORRELATED WITH COGNITIVE DISFUNCTION

Grbić S.¹, Nenadović M.², Grbić I.³, Marjanović J.¹, Nenadović N.⁴, Vićentić S.⁵, Stašević I.³, Jovičić S.³, Bogojević G.⁶

¹ Health Center, Kosovska Mitrovica

² Medical faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Clinic for psychiatric illnesses „Dr Laza Lazarević“, Belgrade

⁴ Psychiatric Clinic „Vojno-medicinska akademija“, Belgrade

⁵ Health center, Sabac

⁶ Special prison hospital, Belgrade

SUMMARY

Postulate of our research issue is based on the argumentation the correlation diffuse damage of neuronal and non neuronal subcortical structures weakened vascularization during the longer premorbid period with the clinical manifestation of cognitive dysfunction. The main aim of our researching is argumentation the atrophy subcortical brain, s structures and connection with cognitive dysfunction by the extent to the demented and brain mnesitic deterioration. Research was carried out in the two researched groups of patients treated in hospital, A and B, that controlled themselves as well. Both groups consisted of 40 patients both sexes aged 50 to 70 years. Results of our research confirmed that cognitive functioning was damaged to all patients with determined subcortical brain, s ischemia and reduction of the neuronal and non neuronal subcortical structures diagnosed by the visualised imaging diagnostic methods. Dysfunction of cognition according to difficulty is the reciprocal psychometric confirmed scope of subcortical atrophy, or the reduction of the brain, s structures.

Keywords: Cognitive dysfunction,subcortical structures,neuronal reduction,subcortical dementia.
