

TEMEL BİLGİ**BASIC SCIENCE****LAKÜNER İNFARKTLAR VE LAKÜNER SENDROMLAR****A Kemal ERDEMOĞLU*, Eser Başak SEVGİ******Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı*
Ankara Fizik Tedavi ve Reabilitasyon Hastanesi******ÖZET**

Laküner infarktlar, perforan arterlerin oklüzyonu sonucu gelişen küçük derin infarktlar tüm iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini oluştururlar. Laküner infarktli hastalar genellikle Klasik Laküner Sendromlarla (Saf Motor İnme, Saf Duyusal İnme, Mikst Sensorimotor İnme, Ataksik Hemiparezi, Dizartri/Beceriksiz El Sendromu) ve daha az olarak atipik laküner sendromlarla ortaya çıkarlar. Laküner infarktların erken dönem prognozları, diğer iskemik inme alt tipleri ile karşılaştırıldığında gerek boyutlarının küçük olması, gerekse kliniklerinin hafif olması nedeniyle daha iyidir. Ancak uzun dönemde genellikle kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak artmış mortalite, inme rekürrensi riskinde artışla diğer inme tiplerine benzerlik gösterirler ve ilerleyen dönemlerde kognitif düzeyde azalmada ilerleme ve demans riski vardır. Laküner inme için hipertansiyon ve diabetes mellitus birer majör risk faktörleri olsa da diğer potansiyel risk faktörlerinin belirlenmelidir. Risk faktörlerinin modifikasyonu, antiplatelet ve sıkı kan basıncı kontrolü ile birlikte antihipertansif ilaçların kullanımı laküner inmenin tedavi girişiminde önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Laküner infarkt, Risk faktörleri, Tedavi

LACUNAR INFARCTS AND LACUNAR SYNDROMES**ABSTRACT**

Lacunar infarcts, small deep infarcts that result from occlusion of a penetrating artery, account for about a quarter of all ischemic strokes. Patients with a lacunar infarct usually present with a classical lacunar syndrome (pure motor hemiparesis, pure sensory syndrome, sensorimotor stroke, ataxic hemiparesis or dysarthria-clumsy hand) and, less frequently, an atypical lacunar syndrome. These infarcts have commonly been regarded as benign vascular lesions with a favorable short-term prognosis comparing with other ischemic stroke subtypes. However, there is an increased risk of mortality mainly from cardiovascular causes, stroke recurrence which is similar to that for most other types of stroke, and patients have an increased risk of developing cognitive decline and dementia in long term. Although hypertension and diabetes mellitus are major risk factors for lacunar stroke, the other potential risk factors should be determined. Risk-factor modifications, antiplatelet and antihypertensive drugs with strict blood pressure are likely to play a major part of therapeutic interventions of lacunar stroke.

Key words: Lacunar infarct, risk factor, treatment

LAKÜNER İNFARKTLAR

Laküner infarktlar serebral iskemik olayların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Laküner infarktlar, perforan arterlerin iskemisi veya hipoperfüzyonu sonucunda gelişen lezyonlardır. Lakün terimi iyi tanımlanmış tek bir perforan arter alanında subkortikal iskemik lezyonu tanımlar. Tutulan damarın çapına ve lokalizasyonuna göre değişim gösterebilir. Sıklıkla bazal ganglia özellikle putamen ve thalamus, kapsula internanın beyaz cevheri ve pons gözlenir (1-3). Laküner infarktların bir kısmı asemptomatik kalabilirler ve "sessiz infarkt" olarak adlandırılır, stratejik alanlara yerleşim gösterdiklerinde laküner sendromlar adını alırlar. Lezyonlar pons ve kapsula interna gibi stratejik noktalarda ise belirgin klinik semptomlar oluşur ve inen veya çıkan yolların tutulumuna bağlı olarak nörolojik defisit gözlenir. Stratejik alanlara yerleşen

infarktlar başta pür motor hemiparezi, pür duyusal inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri-beceriksiz el gibi klasik laküner sendromlar olmak üzere laküner sendromlardan birine neden olabilirler. Bu küçük infarktlar bilgisayarlı tomografi (BT) ile kolaylıkla gözden kaçabilirler. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile laküner infarktların çoğu görüntülenebilir duruma gelmiştir.

Literatürde 150 yıldan fazla bulunan lakün kelimesi, Latince "Lacuna" kelimesinden türemiştir. Fransızcada "boş alan-boşluk" anlamına gelmektedir. Lakün terimi ilk olarak 1838 yılında Dechambre tarafından nöropatoloji tanım olarak "serebral kavite" ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır (1,3). İlk tarifinde lakün teriminin kullanımında karışıklıklar olmuştur; küçük çaplı serebral infarktın reabsorbsiyonu ile meydana gelen küçük boşluklar

şeklinde tanımlanmıştır. Bunu izleyen dönemde lakün terimi yıllarca çok farklı anlamlarda kullanılmıştır (1,3). 1901 yılında Piere Marie, 50 adet kapsüler infarktli otopsi hastalarında yaptığı çalışmalar sonucunda, laküner infarkt sınıflandırması ve lakün kavramını geliştirmiş, lokal aterosklerotik sürece bağlı damar tıkanmasına neden olan serebral infarkta ikincil olarak gelişen lezyonlar olarak tarif etmiştir. Böylelikle, lakün teriminin ilk kullanıldığı anlamına geri dönmüştür. 1902 yılında Ferrand 88 hastayı içeren patoloji çalışmasında benzer sonuçlara varmıştır. Bunu takip eden yıllarda, kliniko-patolojik olgu bildirimleri olmuştur. Uzun dönem lakün terimi patolojik kavram olarak kalmıştır (1). 1960'lı yıllarda Fisher, lakünleri, "küçük derin infarkt olarak" tanımlamış ve lakünlere neden olan arteriyel lezyonları göstermiştir. Böylelikle, laküner infarktlar yeniden nörolojinin güncel konularından birisi haline gelmiştir (4-6). Fisher yaptığı çalışmalar ile klinik ve patolojik olarak özellikli laküner sendromları tanımlamış, penetran arterlerdeki tıkanmalara bağlı geliştiklerine dair görüşü tartışmalara neden olmuştur. Yapılan incelemelerdeki sayıların yetersiz bulunması ve kortikal infarkt ve hematomların da laküner infarktlara neden olabileceğinin gösterilmesi tartışmaları genişletmiştir (4-6). Lakünlerin ana nedeni olarak hipertansiyon düşünülse de zaman içinde görüntüleme ve diğer tetkiklerin gelişmesi ile pek çok neden ve risk faktörü belirlenmiştir.

PATOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ:

Laküner infarktlar perforan artere giden kanın azalması sonucunda oluşur. Perforan arterler başlıca ön ve orta serebral arterlerin lentikülostriat dalları ve baziler arterin paramedian dallarından oluşur. Perforan arterler bu ana dallardan 90 derecelik açı ile çıkan, sayıları 6-12 arasında değişen, 100-400 mikron çaplı küçük arterlerdir. Perforan arterler, hemisferlerin derin beyaz ve gri maddelerini ve beyin sapını sular. Derin veya penetran arteriollerin kollateralleri ve terminal anastomozları yoktur, orta serebral hemisferlerin ve beyin sapında en derin bölgelerini besler. Lakünlerin çoğunluğu anterior ve orta serebral arterlerin lentiküler dalları ve uzun derin perforan arterin medüller dallarında, posterior serebral arterlerin talamo-perforan ve talamo-genikulat dallarında ve baziler arterin paramedian dallarına ilişkin alanlarda görülür. Bu damarlarda meydana gelen tıkanıklık ya da hipoperfüzyon, putamen, pallidum, kaudat nükleus, internal kapsül, talamus ve ponsta lezyonlara neden

olmaktadır. Nadiren serebellum, serebral gyrus ve spinal kord da hatta corpus callosum, gri madde ve radyasyo optikada laküner infarktlar bildirilmiştir (1-6). Lakünlerin boyutları tıkalı olan arterin çapı ve lokalizasyonuna göre değişir. Ovoid ya da yuvarlak şekillerde, boyutları (çapı) ise mikroskobikten 1.5 cm'e kadar değişim göstermektedir. Hacmi 0.2-3.4 cm³ olabilir. 1.5 cm'e kadar olan lezyonlar lakün, 1.5 cm'den daha büyük boyutlarda "dev lakün" adını alırlar. Büyük lakünler genellikle majör arter orijinine yakın yerdedir. Bu dev lakünler diğer lakünlerden farklı olarak genellikle embolik ve özellikle orta serebral arterden gelen bir embolinin çoğu perforan arteri tıkanması sonucunda gelişmektedir (1-6). 1960 ve 70'li yıllarda lakünlerin etiyojisinden en sık lokal arteriopatinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (6,7). Fisher yaptığı patolojik çalışmalarla lakünleri 2 ana alt başlıkta toplamıştır. Az sayıda otopsi olgusu ile yapılan bir çalışmada, asemptomatik lakünlerin patolojisinde lipohyalinozis ve büyük semptomatik lakünlerde mikroaterom saptandığı bildirilmiştir.

Günümüzde lakünlerin penetran arterlerdeki trombotik arteriopatinin, embolik oklüzyonlar ve diğer olası mekanizmalar ile gelişen kan akımında azalma sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir.

Trombotik arteriopatiler:

Mikroaterom:

Mikroateromlar büyük damarları etkilediği gibi penetran arterleri de etkileyerek stenoz ya da oklüzyon sonucu lakünlere neden olmaktadır. Semptomatik lakünlerde arteriyel stenozun en sık oluş mekanizması damar duvarında gelişen ateromatöz değişikliklerdir. Mikroateromlar genellikle 200-400 µm boyutlarında daha geniş perforan arterlerin proksimal segmentini etkileyerek daha büyük lakünlere neden olmaktadır. Histolojik olarak büyük arterlerdeki ateromatik lezyonlarla benzerlik gösterir. Bu hastalarda sıklıkla kronik arteriyel hipertansiyon bulunur. Lezyonların şiddeti hastalığın süresi ile ilişkilidir. Bu lezyonlar arteriyel sistem içine yayılma eğilimi gösterirler ve bazen bir veya daha fazla sayıda yüzeyel arterleri tutabilirler.

Lipohyalinozis:

Lipohyalinosiz küçük damarların kompleks bir hastalığıdır. Çapı 200 µm'den daha küçük perforan arterleri etkiler. Lipohyalinozis uzun süren hipertansiyon nedeniyle gelişmektedir ve mikroaterom (uzun süreli hipertansiyon) ve fibrinoid nekroz (akut hipertansiyona bağlı) arasındaki geçiş döneminin patolojisi olarak kabul edilmektedir (7-8).

Kan beyin bariyerinin hasarı lipohyalonozis gelişiminde önemli bir faktördür. Kan beyin bariyerinin hasarı ile damar duvarından dışarıya doğru plazma proteinlerin geçişine neden olur. Düz kas hücreleri kollajenle yer değiştirir ve damar çapı değişimsiz damar duvarının elastikiyeti bozulur. Bu durumu damar duvarının disorganizasyonu ile köpük hücrelerin infiltrasyonu takip eder. Önceleri genel olarak lakünlerin en sık neden olarak kabul edilmekteyken günümüzde asemptomatik lakün patolojisinin en sık nedeni olarak belirlenmiştir (8-10).

Fibrinoid nekroz:

Kan basıncındaki ani ve anlamlı derecede yükselme sonucunda beyindeki kapiller ve arteriollerde oluşan patolojidir. Ani olarak kan basıncındaki yükselmeler damar duvarında nekroza neden olur (9-14). Arter duvarları yüksek basınca karşı otoregülasyonlarını ve kasılma güçlerini kaybeder ve giderek daha da incilir ve arteriyel duvarda nekrozla sonuçlanır. Damar duvarında gelişen aşırı segmental düzensizlik ve gerilme ile nekroz meydana gelir. Damar duvarlarının konnektif dokusunda eozinofilik depozitler gözlenir. Bu durum lakünlerin gelişmesinde diğer bir mekanizmayı oluşturmaktadır.

Embolik oklüzyonlar:

Perforan arterlerin embolik oklüzyonudur. Nadir bir durumdur. Arteriyel ve kardiyak olmak üzere iki ana mekanizma ile olmaktadır. Kardiyak orijinde, başta atriyal fibrilasyon olmak üzere kapak hastalıkları ve non-bakteriyel trombotik endokarditin laküner infarktlara neden olduğu nadirde olsa bildirilmektedir. Arteriyel orijinde ise karotid arter ve aortik ateromlardan gelen emboliler lakünelere neden olmaktadır (9-14).

Diğer olası mekanizmalar:

Hemodinamik hastalıklar: Hemodinamik yönden anlamlı olan darlıkla birlikte distal alanlarda perfüzyonun azalmasıyla laküner infarktlar saptanabilir (13-15). Bu durumda haftalar içerisinde tekrarlayabilen geçici iskemik atak ile tablo kendini gösterebilir.

Arteriyel diseksiyon: Kronik hipertansif hastalarda arter duvarındaki progresif rüptüre bağlı olarak gelişen Charcot-Bouchard miliyer anevrizmaların trombozu sonucunda lakünler gelişebilir. Hipertansiyonun damarların üzerindeki etkisinin bir diğer göstergesi olarak kabul

edilmektedir. Bu konu üzerinde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bunların gerçek birer anevrizma mı yoksa mikroaterom sonucu damar duvarının diseksiyonu mu olduğu halen tartışmalıdır.

Nadir nedenler: Nadir olarak polisitemia vera, vaskülit, CADASIL (subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte bulunanserebralotozomal dominant arteriopati) amiloid anjiyopatisi, kolesterol embolisi, SLE (Sistemik Lupus Eritamotosuz) gibi otoimmün hastalıklar ve kokain kullanımı lakünelere neden olabilmektedir (13-16).

RİSK FAKTÖRLERİ:

Aterosklerotik damar hastalıklarına ait risk faktörleri laküner infarktlar için de geçerlidir. Hipertansiyon ilk sırada olmak üzere, diyabet ve ilerlemiş yaş başlıca risk faktörleridir. Daha az sıklıkla kalp, karotid arter kökenli emboliler ve hemodinamik yetmezlikler, sigara ve genetik faktörler yer alır.

Hipertansiyon: Hipertansiyon inme için bağımsız ana risk faktörlerinden birisidir. Laküner infarktlarda yüksek oranda olduğu bilinmektedir (12,17). Vakaların % 72-75'inde hipertansiyonun varlığı saptanmaktadır. Fisher, yaptığı çalışmada vakaların % 97'sinde hipertansiyon bulunduğu ve laküner infarktların oluşumundaki temel etiyolojinin hipertansiyon olduğunu bildirmiştir (4,5). Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda laküner infarktlar ve kortikal infarktlar arasında hipertansiyon prevalansında belirgin bir fark bulunmamıştır (13). Hipertansiyon hem bir risk faktörü (ateroskleroz için) hem de laküner infarkt nedenidir (lipohyalinosis). Hipertansiyona bağlı olarak gelişen hasar en fazla serebral perforan arterlerde saptanmaktadır. Hipertansiyonun altında yatan patofizyolojik mekanizmanın lipohyalinosiz ve mikroateromlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Lakünler normotansif hastalarda da görülebilmektedir. Bu hastalarda diyabetin daha sık olarak saptandığı bildirilmiştir (18). Multiple laküner infarktlar ile hipertansiyon arasında belirgin bir ilişki vardır. Hipertansiyon aynı zamanda lökoriazis ve sessiz laküner infarktların varlığı ile ilişkilidir. Laküner inmeli hastalar daha fazla kognitif bozulma riskini taşırlar.

Diyabet: Diyabet laküner infarkt oluşumunda bir risk faktördür ve hipertansiyon gibi bazı laküner infarktların etiyolojisinden sorumludur. Ancak bu oran hipertansiyon kadar yüksek değildir. Diyabetin varlığı diğer inme alt tipleri ile karşılaştırıldığında laküner infarktlarda daha sık rastlanır;

bu da bağımsız bir risk faktörü bulunduğunu göstermektedir (1,8). Bu duruma özellikle multiple laküner infarktli vakalarda daha sık rastlanır. Laküner ve diyabet arasında ilişki olduğu bildirilse de bunun aksi yönünde yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Fisher'in serilerinde %11, diğer serilerde %26-29 oranlarındadır (5,12,13). Ancak laküner inmeli hastalarda diyabetin varlığı kötü fonksiyonel iyileşme ile ilişkilidir. Kan glikoz düzeyinden çok, C-reaktif protein ve insülin düzeyleri laküner infarktlar için riski belirler (12). İnsülin damar düz kasının proliferasyonuna ve medya tabakasından intima tabakasına doğru hücre göçünü artırarak damar elastisitesini azaltır.

Yaş: Laküner infarkt hastalarının yaş ortalaması 65 civarında olmak ile birlikte 55-75 yaş arasında değişir ve 45 yaş altında çok nadirdir. Laküner infarktların oluşumu yaş gruplarına göre incelendiğinde, en sık 65-74 yaş arası (%32) ve 65 yaş altı (%30) grupta görülmektedir. 85 yaş altında hipertansiyon ve diyabet daha sıklıkla izlenirken 85 yaş üzeri hastalarda atriyal fibrilasyon hikayesi daha sık saptanmaktadır. 45 yaş altı genç popülasyonda lakünerin görülme sıklığı ise % 8 civarındadır (19).

Cinsiyet: Genel olarak yaştan bağımsız olarak erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilse de, 80 yaş üzerinde kadınlarda daha sıklıkla izlenmektedir (19).

Kalp Hastalıkları: Serebrovasküler hastalıkları için risk faktörü olmanın yanında, genel aterosklerozun bir göstergesidir. Laküner infarktlerde %17-39 oranları arasında değişmekle birlikte yaklaşık olarak %26 oranında saptanmaktadır (10-14,20).

Kardiyak emboliler: Emboliler laküner infarktların sadece %4'ünde etiolojiden sorumlu tutulmaktadır. Fisher ve arkadaşları yaptıkları patolojik çalışmalarla embolilerin etiolojideki yerini göstermiş, daha sonra kardiyomembolilerin de lakünerlere neden olabileceği diğer araştırmacıların çalışmaları ile gösterilmiştir (12,21). Son yıllarda difüzyon ağırlıklı görüntüleme çalışmalarının yoğunlaşması ile klasik laküner infarktli hastaların MRG'lerinde embolik mekanizmayı düşündüren multiple beyaz cevher infarktleri gösterilmiştir (21).

Karotis Stenozu: Karotis lümeninin %50'den fazla daralması laküner infarktli hastaların %8-13'ünde gösterilmiştir (15,23). Karotid stenozuna bağlı olan klinik bulgular arterden artere emboli ya da ateroskleroza bağlı olarak oluşabilir. Karotid stenozunun laküner infarkt için nadir bir neden olduğunu, asemptomatik laküner için ise risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Kapsüler infarktlerin bir kısmı orta serebral arter ateromuna bağlı olabileceği veya karotid ya da kardiyak embolilere sekonder olarak geliştiği bildirmiştir (15,22)

Sigara: Sigara değişik çalışmalarda %28-68 oranında risk faktörü olarak saptanmıştır.

Genetik faktörler ve diğer risk faktörleri: Genetik faktörlerin rolü, yapılan çalışmalar ile ortaya konmaya başlanmıştır (23). Faktör V düzeyinin laküner infarktler üzerine olan etkisi gösterilmiştir. Faktör V'in protein C rezistansı üzerinden etkili olarak hipertansif hastalarda meydana gelen asemptomatik serebral infarktleri arttırdığı gösterilmiştir. Protein C'nin konjenital yokluğu başka bir risk faktörüdür. Interlökin-6 inme patogenezinde ana rolü olan pleotropik bir sitokindir. Son çalışmalarda aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili olarak inflamasyona bağlı hasarda genetik yatkınlığın neden olduğu ve lakünerin oluşumuna katkısı bulunduğu gösterilmiştir. Anjiotensin konverting enzimindeki polimorfizmin laküner infarktlerde bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Homosisteinemi subkortikal ve sessiz laküner infarktlerin gelişiminde bir risk faktörüdür. Laküner infarktlerin diğer bir nedeni CADASIL hastalığıdır. 19. kromozomun kısa kolunda yer alan Notch 3 geninin mutasyonuna bağlı olarak gelişen ailesel bir sendromdur (24). Yapılan çalışmalara göre hiperkolesterolemi, alkol bağımlılığı, hematokrit düzeylerinin yüksek olması ve oral kontraseptif kullanımı, laküner infarktler için risk faktörü değildirler). Laküner infarktli hastaların çok az bir kısmında yukarıdan bahsedilenlerden daha farklı etiolojik faktörler söz konusudur. Hematolojik hastalıklardan polisitemia vera, esansiyel trombositemi ve primer antifosfolipid sendromu enfeksiyöz hastalıklardan nörosifiliz, nöroborelya ve AIDS laküner infarkta neden olabilmektedir. SLE ve granümatöz anjitis sürecinde gelişen vaskülit nedeniyle, poliarteritis nodoza ise mikroanjyopati yapması nedenleriyle lakünerlere neden olmaktadır (3,8,12,14).

KLİNİK:

Laküner sendromların ortak 4 özelliği vardır

1. Nörolojik: görme kaybı, bilinç kaybı veya nöbet yoktur.

2. Nöropsikolojik: Afazi, apraksi, agnozi, ihmal, hafıza problemleri veya üst kortikal fonksiyon bozuklukları yoktur.

3. Genel: Vejetatif semptomlar yoktur

4. Prognoz: Genel olarak iyi olduğu düşünülür.

Klinik laküner sendromlar:

Klinik laküner sendromların 1/3'ünde ani başlangıç, 2/3'ünde ise tedrici başlangıç vardır. Ayrıca progresif ya da fluktan seyir gösterebilir. Geçici olmayan nörolojik defisit laküner sendrom için tipiktir. Nörolojik defisit, hastaların 2/3'ünde gündüz saatlerinde, 1/3'ünde ise uyku sırasında gelişmektedir. Genel olarak bakıldığında tüm laküner sendromlarda benzer nörolojik, nöropsikolojik ve genel klinik belirtiler ortaktır. Hastalarda bilinç değişiklikleri, vizüel ya da okulomotor defisit, bilinç değişiklikleri, afazi, apraksi agnozi, ihmal, nöbet, üst kortikal fonksiyonlarda kayıp gibi kortikal alan tutulumunu gösteren semptomlar, kusma, otonomik bulgular ve beyin sapı tutulumunu gösteren semptomlar kural olarak beklenmez. Pek çok sayıda laküner infarkt tanımlansa da, 5 ana klinikte toplanan laküner sendromlar tablo 1'de gösterilmiştir.

Saf motor inme:

En sık gözlenenidir, yapılan serilerde olguların yaklaşık 1/2-1/3'ünde saptandığı gösterilmiştir (25). İlk tanımlanan ve en çok çalışma yapılan tipidir. Akut inme çalışmalarında ilk kez inme geçiren hastaların %12'sini oluşturur. İlk olarak tanımlanan laküner sendromdur (7). Tipik olarak lezyon kapsula internanın arka bacağına lokalizedir. Mezensefalın ve medüller piramidin tutulumuna bağlı saf motor hemipareziler de sıklıkla gösterilmiştir. Daha az olmak üzere korona radiata ve pons etkilenen alanlardır. Klinikte yüz kol ve bacağın eşit olarak etkilendiği hemipleji ya da yüz ve kol veya kol ve bacağı (brakiofasial veya brakiokural) tutan orantılı veya orantısız inkomplet hemipleji durumları da olabilir. Vizüel disfonksiyonlar, duyuusal semptomlar, bilinç bozuklukları ve üst kortikal disfonksiyonlar izlenmez. Sadece tüm yüz ve tüm kolun etkilendiği brakiofasial ya da sadece tüm kol ve tüm bacağın etkilendiği brakiokural formlar parsiyel laküner infarktlar olarak kabul edilmelidir. Yalnızca elin tutulduğu durum gibi daha sınırlı defisitler muhtemelen kortikal orijini düşündürmelidir. Saf motor monoparezi hemen hiçbir zaman laküner infarkta bağlı değildir. Kapsula internanın posterior bacağının posterior kısmına yerleşik olan tutulumlarda alt ekstremité ağırlıklı motor defisit gözlenir. Laküner infarktla bağlı olmayan saf motor hemipareziler yaklaşık olarak %2-15 oranında saptanmıştır. Fisher ve Curry çalışmaları ile saf motor hemiplejinin vasküler kaynaklı nedenlere bağlı geliştiğini bildirdiler, bununla birlikte hemoraji, metastaz, post-operatif kanamaya bağlı ödem,

abse, subdural hematoma, karotid arter stenozu, kortikal yüzeyel infarkt, baziler dalda ilerleyici tromboza bağlı ventromedial pontine infarkt ve demyelinizan hastalıklara bağlı olarak da pür motor hemiplejik vakalarda bildirildi (3,7,12,25-27). Laküner infarktla bağlı parsiyel motor sendromlar tanımlanmakla birlikte monoparezi hemen hemen hiç görülmez. Klinik genellikle fluktan seyirlidir ve zaman içinde oturur. "Kapsular Uyarıcı Sendrom" olarak tanımlanan geçici iskemik ataklar hastaların yaklaşık %30'unda izlenebilir. Saf motor inmeli 222 hastada yapılan bir çalışmada %85 oranında laküner infarkt bildirilmiştir. Kalan hastaların %5'inde hemorajik laküner inmeler, %10'unda diğer inme nedenleri saptanmıştır. Bu hastaların çoğu iyileşir. İyileşme benzer başlangıçtaki motor defisit bulduğu yüzeyel infarktla göre daha hızlı ve daha fazladır (26).

Saf Duyusal İnme:

Derin ya da yüzeyel duyuuların ayrı ayrı veya beraber tutulduğu, duyuusal defisit (hipoestezi) veya irritatif duyuusal bozukluklarla (paresteziler) ile kendini gösteren klinik sendromdur. Genelde tam hemisensoriyal sendromlar (fasiyobrakia-krural) gözlenir. Cheiro-oral veya cheio-oral-pedal formlar daha az gözlenir. Saf duyuusal sendromda en sık talamik ventroposterior nükleus tutulur. Diğer tutulum yerleri beyin sapı duyuusal yolları veya talamokortikal projeksiyonlardır. Tüm laküner sendromların %15-20'sini oluşturur. Tek taraflı vücutta kalıcı ya da geçici hissizlik ya da iğnelenme duyuusu ile hasta ağrı ve yanmadan şikayet eder. Hasta aynı zamanda kuvvetsizlikten de yakınabilir ya da hafifi kuvvet kaybı nörolojik muayenede saptanabilir. Lezyon genellikle talamustadır. Tad, işitme, görme, dokunma ve ağrı gibi duyuusal modaliteler pür duyuusal inmelerde etkilenmektedir. Laküner infarktların %6-7'lik kısmını oluştururlar (4,8,28).

Dejerine-Roussy ya da santral ağrı sendromu saf duyuusal inmenin bir tipidir. Dejerine-Roussy sendromunadirdir. Lezyonlar özellikle posteroventral kısım başta olmak üzere talamusta gösterilmiştir. Bu lezyonların çok küçük olması nedeniyle genellikle BT çalışmalarında negatif sonuçlar elde edilmiştir. Nörogörüntüleme çalışmalarında orta serebral arter sulama alanında kortikal infarkt ve sentrum semiovale lezyonlarının da bu sendroma neden olabileceği gösterilmiştir. Korona radiata, internal kapsül arka bacak ve talamusta meydana gelen küçük hemorajilerinde bu sendroma yol açabilir. Bu

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2011 17:2; 37-48

hastalarda "hemisensoriyal sendrom" oluşur yani tam olarak vücudun bir yarısı tutulur. Bu orta hattaki kesin ayırımın sebebi talamus ve talamokortikal yolların tutulumuna bağlıdır. Dizestezi başlangıçta veya saatler ya da aylar sonra da ortaya çıkabilir. Hafif kontralateral hemiparezi, şiddetli hemianestezi, hemiataksi, taktil amnezi ve sık olan ağrılı dizestezi görülür. Ani başlayabilen aksamla aylar içerisinde gelişir ve devamlı veya intermittent spontan ve dokunma ile provoke olur. Hiperpati, her ne kadar çok sık gözlenirse de, Dejerine-Roussy Sendromu'nun bir başka özelliğidir. Bu durum uyarana karşı aşırı yanıtı verilmesi, uyarandan kaçınma kalksa da daha geniş alanlara ve aynı şiddete devam etmesidir. Bu semptomlar trisiklik antidepressanlar ve diğer nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar ile santral nöropatik ağrı olarak tedavi edilmektedir. Laküner infarkta bağlı olmayan saf duysal inme nedenleri arasında serebral hemorajileri, multiple skleroz ve arteriovenöz malformasyon bildirilmiştir (28-29).

Mikst sensorimotor inme:

Sensorimotor sendrom komplet (fasiobrakiyokural) ve parsiyel piramidal sendrom ve buna eşlik eden komplet veya parsiyel duyu kaybının olması ile karakterizedir. İpsilateral duyu kaybı ile hemiparezi ya da hemipleji ile klinik belirti vermektedir. İnfarkt genellikle talamus ve kapsüla interna arka bacak komşuluğundadır. Farklı etiyolojilere bağlı olarak gelişen (geniş infarktlar, serebral hemoraji, kitle gibi) bir laküner sendromdur. Sensorimotor inme sıklığı %38 gibi yüksek değerlerde bildirilse de saf motor inmeden daha az sıklıkta izlenmektedir. Klinik ve radyolojik olarak laküner infarktların değerlendirdiği bir çalışmada sensorimotor infarktların prevalansı %20 olarak bildirilmiştir. Yapılan BT çalışmalarında lezyonların talamus, internal kapsül, kaudat, putamen ve lateral ponsa olduğu saptanmıştır. MRG çalışmalarında ise sensorimotor laküner sendromlardaki lezyonların diğer laküner sendrom lezyonlarına oranla daha geniş oldukları saptanmıştır (12,30).

Ataksik hemiparezi:

Tek taraflı serebellar sendrom ve hemiparezinin görüldüğü klinik tablodur. Ataksik hemiparezi simültan olarak piramidal sendrom ve buna eşlik eden bir homolateral ataksik sendrom gözlenir. Laküner infarktların yaklaşık %18'ini oluşturmaktadır. Kortikopontoserebellar, dentatorubrotalamokortikal, pons veya kapsüla interna arka bacağındaki

proprioseptif yolların lezyonlarına bağlı olarak gelişmektedir. Korona radiata, lentiform nükleus ve talamusta da yerleşmiş laküner infarktlar bildirilmiştir. Sıklıkla farklı yerleşimli lezyonlara bağlıdır. Serebellar ve motor semptomların birlikteliği izlenir. Genellikle bacak koldan daha fazla etkilenmiştir. "homolateral ataksi ve bacak kuvvetsizliği" olarak da bilinir. Nörolojik muayenede ipsilateral piramidal bulgular (derin tendon reflekslerinde artış ve Babinski işareti) ve aynı taraflı serebellar ataksi mevcuttur. Bacakta izlenen kuvvetsizlik ayak bileği ve ayak parmaklarında daha belirgindir, aynı taraflı kol ve bacadaki dismetri saptanır. Genellikle bu hastalarda kuvvetsizlik bir süre sonra iyileşme gösterse de ataksi kalıcı olabilir. Brakiokrural dismetri paralizinin şiddetine bağlı değildir. Bazı durumlarda motor semptomlar geçici duysal defisit eşlik edebilir. Bu duruma hipoestezi ile birlikte gözlenen ataksik hemiparezi denir. Ataksik hemiparezi laküner infarkt dışında serebral hemorajiler, tümörler ve enfeksiyonlarda gözlenebilir. Bu derin yerleşimli küçük infarktların dışında hastalar anterior serebral arterin infarktı sonucu, alt ekstremitede daha ağır olan ataksik hemiparezi kliniği ile başvurabilir. İskemiler dışında hemoraji, tümör ve enfeksiyon gibi ataksik hemiparezinin başka etiyolojilerle de oluşabileceği gösterilmiştir (8,,31,32).

Dizartri/beceriksiz el sendromu:

Ataksik hemiparezinin varyantı olarak da bilinmekle birlikte yine de farklı bir laküner sendrom olarak sınıflandırılmaktadır. Lakünlerin yaklaşık % 2-6'sını oluşturmaktadır. Nadirdir ve prognozu çok iyidir genellikle ani başlangıçlıdır. Klinik bulguları orta veya şiddetli dizartriye eşlik eden santral fasiyal paralizi, homolateral reflekslerde artış ve patolojik refleks, bunlarla birlikte belirgin önemli bir motor defisit olmaksızın ve beceri isteyen işleri yapmayan eldeki ataksiyi içerir. Dil, yüzde kuvvetsizliğin olduğu tarafa devriye olabilir. Hafif ipsilateral hemiparezi ve piramidal bulgular yanında kolda ataksi izlenebilir. Ana semptomları özellikle yazı yazarken belirginleşen elde beceriksizlik ve dizartridir. Diğer tüm laküner sendromlar da saptanabilir. Lezyon internal kapsülde, anterior bacadaki, genu da veya genuya yakın yerdedir ve ponsa paramedian rostral alanlardadır. Bu alanlar dışında serebellar pedünkül, korona radiata da bildirilmiştir. Klasik sendromlar arasında en iyi prognoza sahip olanıdır. Laküner infarktların dışında serebral hemorajiler ve enfeksiyonlarda gözlenebilir (8,12,14,33).

Atipik –Klasik olmayan laküner sendromlar:

Daha önce tanımlanmış olan 5 klasik laküner sendromdan farklı olarak 'atipik' laküner sendrom tariflenmiştir. Laküner inmelerin %6.8'ini oluştururlar. Nadir olarak gözlenen laküner sendromlar ise: santral fasiyal paralizi ile birlikte olan dizartri, izole dizartri, izole hemiataksi, hemikore ve hemiballismus, distoni, bilateral paramedian talamik infarkt, konuşma bozuklukları (pür motor hemiparezi ve geçici subkortikal afazi), vertebrobaziler küçük infarktlara bağlı ortaya çıkan çeşitli sendromlar olarak adlandırılmaktadır. Atipik laküner sendrom sıklıkla kapsüller, talamik ve pontin alanlardaki küçük damar hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Risk faktörleri klasik laküner sendromlar benzerlik göstermektedir (1,3, 8,12,14.).

Asemptomatik Laküner İnfarktlar:

Sessiz infarktli hastaların % 80'i klinik bulgu ve belirti vermezler ve yanlış tanı alırlar. Sıklıkla hipertansif hastalarda meydana gelmektedirler. Genellikle lipohyalinosize bağlıdır ve çok sayıda olurlar. Sessiz infarktlar en sık gözlenen klinik formdur. İlk kez laküner infarkt kliniği gelişen hastaların MRG' lerinde % 42 oranında sessiz infarktlar olduğu gösterilmiştir. Hastaların asemptomatik olmaları küçük çaptaki lakünler olması ve klinik bulguların yalnızca topografik olarak motor veya duysal yolların tutulumunda ortaya çıkması ile açıklanabilir (12,14).

Geçici serebral iske mi:

Lakünler geçici iskemik ataklar şeklinde olabilirler. Bu durumda nörolojik defisit sıklıkla 1 saatten az bir sürede gözlenir. Tüm geçici iskemik ataklar göz önüne alındığında %17-34 oranında lakünelere bağlı olduğu gösterilmiştir. Laküner infarktli hastaların %20'sinde saptanmıştır. Lakün tipi, klinik defisit şiddeti ve geçici iskemik atak arasında ilişki yoktur. Atakların sıklığı ve laküner infarktların büyüklüğü arasında ilişki saptanmıştır. Büyük damarlara ait geçici iskemik atak ile karşılaştırıldığında, laküner infarktlarda daha sık, daha yavaş iyileşen, uzun süreli ilk atak, tekrarlayıcı ataklar ve infarktlar arasındaki latansın daha kısa olduğu geçici iskemik ataklardır. "Kapsüller Uyarıcı Sendrom" spesifik formdaki kapsula internanın iskemisindeki ilerleyici tipte geçici iskemik ataktır. Saatler veya günler içerisinde kognitif etkilenmenin veya afazinin olmadığı hemilateral kuvvetsizliğin (saf motor geçici iskemik atak) görüldüğü geçici iskemik atak kümeleri olur. Genellikle bunu takiben saatler içerisinde kapsula

internanın infarkt izler (8,34).

Psödobulbar sendrom:

Tekrarlayıcı laküner infarktlar, dizartri, disfaji (özelliklere sıvılarla) ve emosyonel labilite (gülme veya spazmodik ağlama) triadı ile tanımlanan psödobulbar sendroma neden olur. Tipik yürüme bozukluğu, yürüyüş apraksisi ve üriner inkontinans eşlik eder. Aynı zamanda subkortikal tip demans da sıklıkla (35).

Lökoria sis ve Binswanger Hastalığı:

Lökoria sis, beyaz cevherde difüz ya da bölgesel olarak görülen, sıklıkla simetrik, sınırları çoğunlukla iyi belirlenmemiş, periventriküler beyaz cevherde, özellikle lateral ventrikül boynuzlarına komşu bölgelerde ve sentrum semiovalede gözlenen düşük dansiteli alanlardır. Lökoria sis olarak adlandırılan bu durum, laküner infarkt gibi genelde küçük damar hastalığı ile meydana gelir. Lökoria sis mental bozulma ve demans ile ilişkilidir ve beyaz maddeyi besleyen penetran arterlerin aterosklerotik kalınlaşmasına sekonder olarak beyaz cevherin hemodinamik iskemisini yansıtmaktadır. Lökoria sis oluşumunda farklı risk faktörleri vardır. Bu olgularda hipertansiyon tek başına olsa da, sıklıkla birden fazla sayıda farklı risk faktörlerinin bir arada olmasına bağlı küçük damarların tutulumu vardır.

Binswanger hastalığı serebral hemisferin beyaz cevherini besleyen penetran damarların aterosklerotik değişiklikler göstermesine bağlı iskemik hasarı ile meydana gelen ve kademeli olarak progresyon gösteren bir hastalıktır. Klinik olarak laküner duruma benzer ve risk faktörleri şiddetli hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve rekürren hipotansiyondur. Hastalarda tekrarlayıcı inme, yavaş progresif demans ve bazal ganglion yapılarında ve talamusta laküner infarktlar bulunmaktadır (35).

CADASIL

"Subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte olan serebral otozomal dominant arteriopatı" (CADASIL) ile karakterize olan familial serebrovasküler bir sendrom tanımlanmıştır. Notch3 geninde mutasyonlar CADASIL'ın nedenidir, vasküler demansa ve subkortikal inmelere neden olan küçük damar hastalığı eşlik eder. Hastalıktan sorumlu olan gen 19. kromozomdan izole edilmiştir. Hastalar hayatın 3. ve 4. dekadlarında risk faktörlerinin yokluğunda laküner infarkt ve/veya tekrarlayıcı TIA veya inme geçirirler ve birkaç yıl

sonra subkortikal demans ve serebellar semiyoloji ile psödobulber sendrom gelişir. Klinikte aural migren sıklığı dikkat çekicidir. Anatomo-patolojik olarak CADASIL özellikle serebral alanda arteriyel duvarda tipik konsantrik kalınlaşma ve dejenerasyonla seyrederek ve bazofilik non-ateromatöz veya amiloid birikimleri ve tunika medyada madde birikimleri olur. Bu değişiklikler orta ve küçük çaptaki perforan arterlerin tıkanmasına veya trombozuna neden olur. Hastaların %33'ünde başlangıç migren atakları ve psikiyatrik bulgular ile olabilir. Nörogörüntüleme çalışmaları multiple laküner infarktları ve lökoriazisi gösterir. Nörogörüntüleme lezyonlar basal ganglia çevresine, periventriküler alana ve ponsa yoğunlaşmıştır. MRG'de temporal polda hiperintensite CADASIL için radyolojik belirteç olarak düşünülmektedir ve eksternal kapsül ve korpus kallosumun tutulumu diğer karakteristik bulgulardır. Tanıda Notch 3 gen mutasyonu ve cilt biyopsisinde cilde ait arteriyel duvarlarda patognomonik değişiklik gözlenir. CADASIL hastalığına yönelik etkin bir tedavi yoktur (16,24).

TANI:

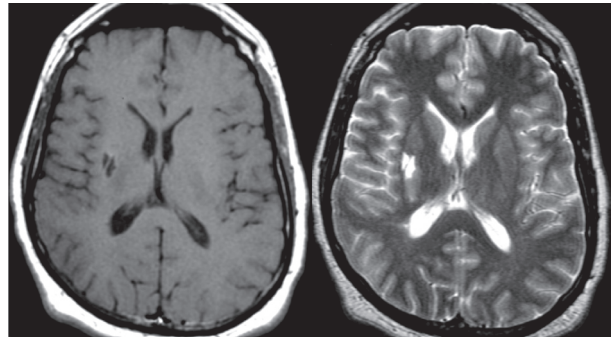
Tanı, anamnez, nörolojik, nörovasküler ile fizik muayene ve diagnostik metotlarla yapılır. Tanı klinik olarak laküner sendromlardan herhangi birisinin varlığı, BT ya da MRG'de lakünlerin gösterilmesi, gösterilemiyorsa diğer iskemik inme nedenlerinin dışlanması sonucunda konmaktadır. BT incelenmesi en sık ve ilk kullanılan inceleme yöntemidir. Laküner infarktların ancak bir kısmı BT'de gözlenebilir. Laküner infarktların boyutlarının küçük olması nedeniyle kolayca gözden kaçabilirler veya özellikle beyin sapında artifakt ile karıştırılabilir. Talamik ve kapsüler laküner infarktların ve beyin sapındaki 2 mm den küçük olanların çoğu BT ile tespit edilemeyebilir. BT'de görüldükleri zaman ise genellikle daha yaygın beyaz cevher hastalığının bir parçası olarak belirirler. Sessiz laküner infarktlar ise BT ile %20 olguda gözlenebilir. BT laküner sendromların tanısının konmasında çok faydalı değildir, asıl kullanım amacı olası intrakraniyal hemorajilerin, geniş kortikal infarkt ve yer kaplayan lezyonların gösterilmesinde de yardımcı olabilir.

Günümüzde laküner infarktların görüntülenmesinde tercih edilen yöntem MRG incelemesidir. MRG BT' de gösterilemeyen küçük laküner infarktların, eski lakünlerin, sessiz infarktların saptanmasında ve özellikle posterior fossa görüntülenmesinde daha hassastır. MRG

T2 ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) serilerinde herhangi bir bozukluğun olmadığı durumlarda özellikle medulla oblongatada lezyonlar gözlenmiştir. MRG görüntülerine bakıldığında penetran arterlerin sulama alanlarında yuvarlak veya yarı (slit-like lezyon) şeklinde olup, T1'de hipointens, T2 sekanslarında hiperintens lezyonlar olarak izlenmektedir (Şekil 1). Laküner infarktına ait sendrom kliniğini gösteren ama görüntüleme yöntemleri ile lezyonun saptanamadığı küçük bir hasta kesimi de bulunmaktadır. Bazı geç akut veya erken subakut laküner infarktında kontrast madde tutulumu gösterir (21,21,,36).

Tablo 1. Klasik Laküner Sendromlar

Sendrom	Lokalizasyon	Klinik
Saf motor inme/ hemiparezi	İnternal kapsül arka bacağı, korono radiata üzeri ya da pontine tegmentumu	En sık izlenendir, % 33-50. Yüz, kol ve bacak olmak üzere tek taraflı hemiparezi/pleji, Disartri, disfaji ve geçici duyuşsal semptomlar eşlik edebilir.
Ataksik hemiparezi	Talamokapsüler alan, medial ponsun 1/3 üst kısmı	İkinci sıklıkla izlenen sendromdur. Serebellar ve motor semptomların karışımıdır. Güçsüzlük, ipsilateral beceriksizlik. Bacak koldan daha fazla etkilenir. Homolateral ataksi ve bacak parestizi olarak da bilinmektedir. Semptomların başlangıcı saatler yada günler sürer.
Dizartri/ beceriksiz el sendromu	medial ponsun 1/3 alt kısmı	Bazen ataksik hemiparezi varyantı olarak adlandırılabilir da laküner sendrom olarak sınıflandırılmaktadır. Ana semptom dizartri ve elde beceriksizlikdir.
Saf duyuşsal inme	Kontralateral talamus (VPL)	Tek taraflı persistan ya da geçici hissizlik, ağrı, yanma ya da diğer rahatsız edici duyuşsal
Sensorimotor inme	Talamus ve internal kapsülün genusu	Hemiparezi/pleji ve aynı taraflı duyuş kaybı



Şekil 1. MRG T1 (hipointens) ve T2 ağırlıklı görüntülerde (hiperintens) bazal ganglia düzeyinde laküner infarkt

MRG ile ilk haftada hastaların 2/3'nü, ikinci haftada ise %100'e yakın değerde görünür hale gelir. MRG aynı zamanda asemptomatik lakünlerin saptanmasında da rol oynamaktadır. Akut subkortikal iskemik lezyonları göstermede en hassas ve spesifik görüntüleme yöntemi olan DAG görüntülemenin kullanıma girmesiyle DAG' de yüksek değerlerin, ADC haritalamasında ise azalma ile hiperintens alanların elde edilmesi akut laküner infarktları, subakut (ADC azalmış veya normal) veya kronik infarktlardan (ADC normal veya artmış) ayırımında yardımcı olur. DAG, akut subkortikal infarktın tanısında %95'lik doğruluk oranı elde edilmiştir (36). DAG görüntülemeye birden fazla alanda bir görünümde etiyojiye yönelik bilgilerde elde edilebilmektedir (21,36). Perfüzyon ağırlıklı görüntülemelerde ek bilgiler verebilir. Laküner infarkta beklenmesi de perfüzyon defisiti DAG görüntülerden daha büyük olabilir. Gradient T2 ağırlık MRG görüntüleri laküner hemorajiler ve serebral mikro kanamalara benzeyen küçük hipointens lezyonları ayırt etmede yardımcı olur.

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve serebral anjiyografi intrakraniyal büyük arter hastalıklarını, stenozu veya oklüzyonları gösterebilir. Laküner infarktlarda tutulan damarı göstermesi çok güçtür. Multimodal MRG görüntüleme özellikle difüzyon tensör görüntüleme küçük damar hastalıklarına bağlı beyaz madde hasarı için hassas bir belirteçtir. Transkraniyal Doppler yöntemi laküner infarkta eşlik edebilecek orta serebral arter ve baziler arter stenozunu gösterebilir. Serebral hemodinamik çalışmalarda bozulmuş serebrovasküler reaktivitenin laküner infarktlar için bir risk belirteci olabileceği gösterilmiştir (37). Karotis sistemine yönelik Doppler yöntemi emboli incelemesi için yapılmalıdır. Transtorasik ekokardiyografi eşlik eden olası emboliye neden olabilecek kardiyopatinin ve ateromlu aort plaklarının (>5mm) tespitinde yardımcı olabilir. Hematolojik, kardiyolojik (EKG, Holter), nörovasküler, serolojik, immünolojik ve genetik çalışmalar bazı durumlarda gerekli olabilir. Klasik laküner sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların %16'sında embolik bir kaynağı düşündürecek multiple küçük sinyal değişikliği saptanmış ve ayrıntılı inceleme sonucunda bu hastaların yarısında kardiyembolik odak gösterilmiştir (21,22). Bu lezyonlara kronik hipertansif hastalarda ve sessiz infarktlarda sıklıkla rastlanabilir.

Laküner inmeli hastalarda %10-24 varan oranlarda küçük damar tutulumundan başka bir

nedene bağlıdır. Bu hastaların seyri, tekrarlama, mortalite ve disabilitesi farklıdır. Bu nedenle laküner inmelerde ayrıntılı incelemenin yapılması gereklidir (36-39).

AYIRICI TANI:

Laküner sendromlar sadece derin yerleşimli infarktlara bağlı değil aynı zamanda intrakraniyal kanama, tümör, enfeksiyon, nörosifiliz, nöroborelioz, apse, vaskülit ya da ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir. Ayırıcı tanıda bu hastalıklar gözden geçirilmelidir ve etiyoji için gerekli incelemeler yapılmalıdır. Bununla birlikte daha geniş infarktlar ya da emboliye bağlı gelişen inmeler de laküner sendrom kliniği ile gelebilirler. Diğer serebrovasküler olaylar, multiple skleroz ve genişlemiş perivasküler (Virchow-Robin) alanlar ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

PROGNOZ:

Laküner sendromların prognozları, diğer iskemik inme alt tipleri ile karşılaştırıldığında gerek boyutlarının küçük olması, gerekse kliniklerinin hafif olması nedeniyle daha iyidir. Özellikle genç hastalar, parsiyel sendromlu hastalarda prognoz daha iyi seyretmektedir. İlk bir iki haftada klinik düzelme izlenmekte ve 6 ay içinde hastaların %94'ünün normal yaşam aktivitelerine dönmeleri beklenmektedir. Diğer kortikal ya da hemisferik inme gibi alt tiplerine göre prognozları oldukça iyidir. Akut dönemde komplikasyon hastaların 1/5'inde olabilir. En sık üriner sistem enfeksiyonu görülür. Tüm bu nedenlerle diğer inme tiplerine göre benign seyirli olduğu düşünülür. Genç hastalarda (<45 yaş) klinik prognoz daha iyidir. Dizatri-Beceriksiz El Sendromunun fonksiyonel prognozu mükemmeldir. Prognoz, genel olarak ister motor ister duyuşsal olsun, komplet olan hastalarda inkompletlere göre daha kötüdür. Motor tutulumla başlayıp ilerleme olanlarda iyileşme daha kötüdür. Başlangıç mortalite oranı (30 günlük vaka-ölüm oranı %0-2'dir), defisitlerin düzelmesi olaydan sonraki ilk haftalarda daha iyidir. Erken dönemde rekürrens oranlarına bakıldığında 1 yıl içindeki ortalama %7.7 (% 2-12) olup, 5 yıl sonunda %22.4 (%15-28) oranında izlenmektedir. Hipertansiyon, diyabet, kardiyembolik odak, multiple laküner lezyonu olan hastalarda rekürrens riski daha yüksektir (11,37,38).

Hastanede yatan laküner infarktlı hastalardaki mortalite son derece düşüktür ve 1 yıl içindeki vaka-ölüm oranı toplumla aynıdır. Toplum tabanlı çalışmada hayatta kalma oranlarını ilk ay için % 96, 1 yıl için % 86 ve 2 yıl içinde % 78 olarak tespit

etmiştir. Uzun dönemde ortalama mortalite oranı yıl başına % 3'dür, ancak ölüm oranı tedrici olarak 5 yıl içinde % 27'ye, 10 yılda % 60'a ve 14 yılda % 75'e çıkmaktadır. Uzun süreli takibi yapılan çalışmaların sonucunda ölümlerin %52'si kardiyovasküler sistemden, %21'i inmeden ve %27'si diğer sebeplerden olarak belirlenmiştir (11,25,26,38).

Prognozu etkileyen bir diğer faktör ise tekrarlayan laküner infarktlarda vasküler demans gelişme riskinin artışıdır. Laküner infarkt sonrası erken dönemde kognitif bozulma beklenmezken, geç dönemde kognitif yıkım ve demans saptanabilmektedir. Verbal akıcılık ve hafıza fonksiyonlarında bozulma, abuli stratejik alanlara yerleşmiş olan laküner infarktlar sonrasında saptanabilir (39). Demans sıklıkla tekrarlayan inmesi olan hastalarda izlenmektedir. Prediktör faktörler, erkek cinsiyet, kognitif yıkımın olması, MRG' de birleşme eğilimi gösteren beyaz cevher hiperintensitelerinin varlığı olarak bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda diffüz beyaz cevher lezyonlarının entellektüel disfonksiyon yıkımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bazal ganglia, talamus ya da derin beyaz cevher lezyonları klinik demans riskini 20 kat arttırmaktadır.

Genel olarak laküner infarktlarla yapılan prognostik çalışmalar, göreceli olarak iyi gidişli olsa da, düşünülenin aksine zaman içinde yüksek morbidite ve mortalite seyredebileceğini göstermektedir.

TEDAVİ:

Tedavi prensiplerini tedavi edilebilen risk faktörlerini ortadan kaldırmak, diyet, egzersiz, ilaç tedavisi ve fizik tedavi yöntemleri oluşturmaktadır. Son yıllarda laküner inme sonrasında gelişen demans dikkati çekmiş, laküner infarktların hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Laküner sendromlarda medikal tedavinin yanı sıra eklenecek olan fizik tedavi ve rehabilitasyon çalışmaları hastaları günlük yaşam aktivitelerini yapabilecek seviyeye gelmesini hızlandırmakta, morbiditeyi azaltmaktadır. IV t-pa (0.9 mg/kg maksimum 90 mg) iskemik inmelerin ilk 3 saatinde önerilen en güncel tedavi yöntemlerinden birisidir. Akut fazda laküner infarktlı hastaların IV trombolizi iskemik inmenin diğer alt tiplerine benzer yanıt verirler (40). Bazı klinik serilerde arteriyel tıkanmanın gösterilemediği durumlarda ise t-pa daha az faydalı olur. İskemik infarkta bağlı laküner infarktlarda ilk 3 saatte t-PA kullanımı NINDS çalışması ile onaylanmıştır (41). International Stroke Trial (IST) and the Chinese Acute Stroke Trial (CAST) metaanalizi ile

semptomların başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde 160-300 mg aspirin kullanımının akut tedavide yararlı olduğu gösterilmiştir. Pek çok çalışmada ise tedavide kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparin ve unfraksiyonel heparinin plasebodan farklı olmadığı gösterilmiştir. TOAST çalışmasında, küçük damar hastalıklarına bağlı inmelerde ilk 24 saat içinde danaparoid sodyumun kullanımının hastaların ilk 3 aydaki gelişiminde faydası olmadığı gösterilmiştir (42).

Günümüzde laküner inmeye yönelik antiagregan tedaviyle primer korunmayla ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle iskemik inmeye yönelik öneriler burada da belirtilmektedir. İskemik non-kardiyoembolik laküner infarktlarda sekonderinmeden korunmak için aspirin, klopidogrel, aspirin ve dipridamol kombinasyonu gibi antiplatelet tedavilerin faydalı olduğu gösterilmiştir (43). Kardiyoembolik olmayan lakünerlerde, semptomatik intrakraniyal stenoz olsa bile varfarin tedavisinin aspirin tedavisine üstün olmadığı bildirilmiştir (44). Yapılan iki büyük klinik çalışma ile aspirin ve klopidogrel kombinasyonunun tek başına aspirin ya da klopidogrelle üstün olmadığı gösterilmiştir (45). Diğer antiagreganların yanı sıra, silostazolun etkinliği son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (46). Sekonder inme korumasında yüksek doz atorvastatinin kardiyoembolik olmayan inmelerde faydalı olduğu bildirilmiştir (47). Bazı laküner infarktlı kardiyoopatiye bağlı emboli olduğu durumlarda oral antikoagulanlar kullanılabilir.

Hipertansiyon laküner infarktları için en büyük risk faktörüdür. Akut inmeyi takiben kan basıncının agresif olarak düşürülmesi önerilmez. Kardiyak yetmezlik, aort diseksiyonu veya hipertansif ensefalopatinin olduğu durumlarda çok yüksek olan kan basıncı düşürülür. Kan basıncı aniden düşürülmemelidir. Hipertansiyonun önlenmesi hem laküner inmenin gelişiminin önlenmesinde hem sekonder koruyucu tedavide önemlidir. Kan basıncının kontrol altına alınması inme alt tipi ne olursa olsun insidansı azaltır. Kan basıncının kontrol edilmesi verilen antihipertansif ajandan daha önemlidir. Kan basıncının optimal olarak kontrol edilmesi yalnızca inmeyi azaltmaz, beyaz cevher lezyonlarının ilerlemesine ve kognitif bozukluğa neden olması da azaltılabilir. Kan basıncının düşürülmesi serebrovasküler hastalıklarda beyaz cevher hiperintensitelerinin önlenmesi ve geciktirildiğini gösteren bulgular elde edilmiştir. İnme korunmasında normotansif hastalarda bile antihipertansif kullanımının

önemi yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. Laküner iskemik infarktlarda aspirin ve antihipertansif ajanların kullanımındaki etkinlik ve güvenilirliği SPS 3 çalışması halen devam etmektedir (www.clinicaltrials.gov, www.sps3.org).

Diyabet bir başka önemli risk faktördür ve lakün sebebidir. İnmeyi takiben ilk 24 saat içerisinde de hipergliseminin olmaması, gerekli durumlarda insülin tedavisinin yapılması, ancak hipogliseminin de önlenmesi önerilmektedir. Kan glikoz düzeyi düzenli olarak ölçülmeli ve kan glikoz düzeyinin düzenli olması sağlanmalıdır. Diyabetik hastalarda yaşam şekline ilişkin değişiklikleri ve kişiye özgü farmakolojik tedavi uygulanmalıdır. Statin tedavisi nonkardiyolojik inmeli hastalarda önerilmektedir.

Laküner inme ve ipsilateral semptomatik (%50'nin üstünde) karotid arter stenozu olan hastalarda yapılan North American Symptomatic Carotid Endarterectomy çalışmasında karotid endarterektomiden kortikal infarktı olan hastalara göre az olsa da laküner infarktlı hastalarında faydalandıkları bildirilmiştir (48). Ayrıca, depresyon taranmalı ve tedavi edilmelidir. Bunun için farmakolojik ve ilaç dışı tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. İnme sonrası gelişen nöropatik ağrıda trisiklikler ve antikonvülzanlar tercih edilirler. Sigara ve aşırı alkol tüketimi önlenmelidir. Düzenli fiziksel aktivite ve diyet önerilmelidir. Özellikle uyku apne sendromu sürekli pozitif basınçlı solunum yöntemi ile tedavi edilmelidir. Laküner infarktından korunmak için özellikle hipertansiyon tedavisi ve hastalarda vasküler risk faktörlerinin belirlenerek en iyi şekilde kontrol altına alınması gerekmektedir (1,3,8,12).

Nadir olgularda nörosifiliz, kollajen doku hastalıkları gibi durumlarda etiyolojiye özgü tedavi yapılmalıdır. Hematolojik nedenlere bağlı hiperviskozite durumlarında etiyolojiye yönelik tedavi yanı sıra flebotomi veya sitoreduksiyon tedavileri yapılabilir. Rehabilitasyona erken dönemde başlanmalıdır. Derin venöz tromboz veya pulmoner embolizm riski olan hastalarda düşük doz subkütan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinler verilmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Donnan GA, Norrving B. Lacunes and lacunar syndromes. In Handbook of Clinical Neurology "Stroke". Part II: Clinical Manifestations and Pathogenesis, In: Marc Fisher. Elsevier, Edinburgh, 2009: 485-536.
2. Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. Stroke 1991;22: 993-996

3. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. Expert Rev Neurother. 2009;9:179-196.
4. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. Neurology. 1982;32:871-6
5. Fisher CM. Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts. Neurology. 1965;15:774-84.
6. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. Acta Neuropathol (Berl). 1968;12:1-15.
7. Fisher CM, Curry HB. Pure motor hemiplegia of vascular origin. Arch. Neurol. 1965;13:30-44.
8. Martí-Vilalta JL, Arboix A, Mohr JP. Lacunes. In: Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PhA. Churchill-Livingstone, PA, USA 2004;275-299.
9. Lammie GA. Pathology of small vessel stroke. Br Med Bull. 2000;56:296-306.
10. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(5):617-9.
11. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. Stroke. 2005;36(4):891-901.
12. Lastilla M. Lacunar infarct. Clin Exp Hypertens. 2006;28(3-4):205-15.
13. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? Stroke. 2010;41(4):624-9.
14. Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. Cerebrovasc Dis. 2004;17(Suppl1):58-62.
15. Waterston JA, Brown MM, Butler P et al. Small deep cerebral infarcts associated with occlusive internal carotid artery disease. A hemodynamic phenomenon? Arch Neurol. 1990;47(9):953-7.
16. LaPoint SF, Patel U, Rubio A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Adv Anat Pathol. 2000;7(5):307-21.
17. Arboix A, Massons J, García-Eroles L et al. Nineteen-year trends in risk factors, clinical characteristics and prognosis in lacunar infarcts. Neuroepidemiology. 2010;35(3):231-6.
18. Arboix A, Altés E, García-Eroles L, Massons J. Clinical study of lacunar infarcts in non-hypertensive patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2003;12(5):232-6.
19. Arboix A, García-Eroles L, Massons J et al. Lacunar infarcts in patients aged 85 years and older. Acta Neurol Scand. 2000;101(1):25-9.
20. Wessels T, Röttger C, Jauss M et al. Identification of embolic stroke patterns by diffusion-weighted MRI in clinically defined lacunar stroke syndromes. Stroke. 2005;36(4):757-61.
21. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno FS. Diffusion-Weighted Imaging Identifies a Subset of Lacunar Infarction Associated With Embolic Source. Stroke. 1999;30:2644-2650.
22. Tejada J, Díez-Tejedor E, Hernández-Echebarría L et al. Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? Stroke. 2003;34:1404-1411.
23. Alberts MJ. Stroke genetics update. Stroke 2003;34:342-344.
24. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M et al. CADASIL. Lancet Neurol. 2009;8(7):643-53.
25. Staaf G, Lindgren A, Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. Stroke. 2001;32(11):2592-6.
26. Arboix A, Padilla I, Massons J et al. Clinical study of 222 patients with pure motor stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;71(2):239-42.
27. Arboix A, García-Eroles L, Massons J et al. Haemorrhagic pure motor stroke. Eur J Neurol. 2007;14(2):219-23.

28. Fisher CM. Pure sensory stroke involving face, arm and leg. *Neurology*. 1965;15:76-80.
29. Tong DM, Zhou YT, Wang GS et al. Hemorrhagic pure sensory strokes in the thalamus and striatocapsular area: causes, clinical features and long-term outcome. *Eur Neurol*. 2010;64(5):275-9.
30. Kim JS, Bae YH. Pure or predominant sensory stroke due to brain stem lesion. *Stroke* 1997;28(9):1761-4.
31. Hiraga A, Uzawa A, Kamitsukasa I. Diffusion weighted imaging in ataxic hemiparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(11):1260-2.
32. Fisher CM, Cole M. Homolateral ataxia and crural paresis: a vascular syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1965;28:48-55.
33. Fisher CM. A lacunar stroke. The dysarthria-clumsy hand syndrome. *Neurology*. 1967;17(6):614-7.
34. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Transient ischemic attacks in lacunar infarcts. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:20-24.
35. Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(Suppl 2):58-60.
36. Micheli S, Agnelli MS, Palmerini F et al. Need for extensive diagnostic work-up for patients with lacunar stroke. *J Neurol*. 2008;255:637-642.
37. Baumgartner RW, Sidler C, Mosso M et al. Ischemic lacunar stroke in patients with and without potential mechanism other than small-artery disease. *Stroke*. 2003;34:653-659.
38. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS et al. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: a prospective, hospital-based study. *Stroke*. 2009;40(12):3679-84.
39. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *Lancet Neurol*. 2003;2:238-245.
40. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
41. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-81.
42. TOAST Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998;279(16):1265-72.
43. Sprigg N, Gray LJ, England T et al. A randomised controlled trial of triple antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel and dipyridamole) in the secondary prevention of stroke: safety, tolerability and feasibility. *PLoS One*. 2008;3(8):e2852.
44. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL et al. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(1):4-12.
45. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.
46. Matsumoto M. Cilostazol in secondary prevention of stroke: impact of the Cilostazol Stroke Prevention Study. *Atheroscler Suppl*. 2005;6(4):33-40.
47. Yamamoto Y, Ohara T, Ishii R et al. A Combined Treatment for Acute Larger Lacunar-Type Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 (Baskıda).
48. Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ. Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. *Neurology*. 2000;54(3):660-6.