

Journal Pre-proof

The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders

Christos Ch. Liapis

DOI: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2022.083>

To appear in: Psychiatriki Journal

Received date: 15 February 2022

Accepted date: 17 May 2022

Please cite this article as: Christos Ch. Liapis, The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders, Psychiatriki (2022), doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2022.083>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published during the production process, errors, may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Η σχέση της καρωτιδικής στένωσης με ψυχικές και νευρονοητικές διαταραχές

Χρίστος Χ. Λιάπης¹⁻³

1. Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων, Αθήνα.
2. Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική Γενικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Κηφισιάς «Άγιοι Ανάργυροι». Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
3. Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας, Αθήνα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 15 Φεβρουαρίου 2022 / Αναθεωρήθηκε 14 Μαΐου 2022
/ Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 26 Μαΐου 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στένωση καρωτίδας αποτελεί μία κοινή αγγειακή νόσο η οποία επηρεάζει σημαντικά την εγκεφαλική αιματική ροή, γεγονός που αποτυπώνεται και στις νοητικές λειτουργίες των ασθενών. Οι επεμβατικές τεχνικές καρωτιδικής επαναγγείωσης, δηλαδή η ενδαρτηρεκτομή (Carotid Endarterectomy – CEA) και η αντιμετώπιση της νόσου με ενδαγγειακές προθέσεις (Carotid Artery Stenting – CAS), μπορεί να αποβούν επωφελείς για τις νοητικές λειτουργίες των ασθενών αν και υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα έκδηλης έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών, μη επίδρασης σε αυτές ή και εμφανούς βελτίωσής τους μετά από επαναγγείωση. Μεγάλος αριθμός μελετών προσδιορίζει την επίδραση της καρωτιδικής επαναγγείωσης στις νευρονοητικές λειτουργίες των ασθενών, καθώς και στην ψυχολογική τους κατάσταση και στην ποιότητα της ζωής τους μέσα από προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό έλεγχο. Πρόσφατες ανασκοπήσεις αναφέρονται, όμως, μόνον στα στενά πεδία των νοητικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την καρωτιδική στένωση και όχι στο σύνολο των ψυχολογικών και νοητικών συσχετίσεων. Τα περισσότερα από τα ευρήματα αυτά αποτυπώνουν το αμφιλεγόμενο τοπίο που χαρακτηρίζει τις τρέχουσες βιβλιογραφικές αναφορές, ως προς τα νευροψυχολογικά επακόλουθα των επεμβάσεων καρωτιδικής επαναγγείωσης, ενώ οι κλινικές οντότητες της “αγγειακής άνοιας” (vascular dementia) και της “αγγειακής κατάθλιψης” (vascular depression), καθώς και των συνοδών αγγειακών παραγόντων κινδύνου προσεγγίζονται επίσης. Αυτό, ίσως, θα έπρεπε να συνεκτιμάται στον καθορισμό της καταλληλότερης θεραπευτικής στρατηγικής για την αντιμετώπιση της αποφρακτικής καρωτιδικής νόσου, ενώ οι αποφάσεις βέλτιστης κλινικής πρακτικής θα πρέπει να παραμείνουν, ακόμη, εστιασμένες στην πρόληψη των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (Α.Ε.Ε.) και στην ανακούφιση των συμπτωματικών εκδηλώσεων της καρωτιδικής στένωσης, έως ότου περαιτέρω έρευνα στο πεδίο της νευροαγγειολογίας παρουσιάσει αδιαμφισβήτητα συμπεράσματα, για τις υποκείμενες επιδράσεις της επαναγγείωσης στη διάθεση και τις νοητικές λειτουργίες των ασθενών, με την παθοφυσιολογική οντότητα της “αθηροφλεγμονής”, να εμφανίζει έντονο ενδιαφέρον και στη συσχέτιση υποκείμενων αγγειακών αλλοιώσεων με τη νοητική έκπτωση, τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και με τη διπολική διαταραχή. Η χρονίως επαναλαμβανόμενη ισχαιμία και η χρόνια υποαιμάτωση προσεγγίζονται επίσης, από νευρονοητική σκοπιά, σε ότι αφορά στις προτιμώμενες θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν στη μείωση του νοσογόνου φορτίου της αγγειοεγκεφαλικής νόσου, τόσο σε συμπτωματικούς, όσο και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, με δεδομένο πως φλεγμονώδεις διαδικασίες αγγειακής χροιάς υπόκεινται τόσο της νευροφλεγμονής, όσο και της αθηροσκλήρωσης, επιδρώντας στην εγκεφαλική αιμάτωση, ιδίως του φλοιού.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Καρωτιδική στένωση, νοητική λειτουργία, αγγειακή άνοια, αγγειακή κατάθλιψη, ενδαρτηρεκτομή, ενδαγγειακή αποκατάσταση.

Επιμελητής συγγραφέας: Χρίστος Χ. Λιάπης, Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων, Γραφείο Προέδρου - Σορβόλου 24 – 4^{ος} όροφος, Τ.Κ. 11636 Αθήνα, Email: chliapis@yahoo.gr

Εισαγωγή

Η μελέτη της καρωτιδικής νόσου προσελκύει το πολυεπίπεδο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς τόσο οι συμπτωματικές, όσο και οι αφανείς εκδηλώσεις της συνδέονται με μείζονες παθολογικές οντότητες, όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [Α.Ε.Ε.]^{1,2} και η στεφανιαία νόσος³, εντός του πλαισίου των υποκείμενων αγγειακών παραγόντων κινδύνου.^{1,4}

Καθώς οι καρωτίδες αρτηρίες αποτελούν τα κύρια αγγειακά στελέχη, τα οποία τροφοδοτούν με αίμα τον εγκέφαλο, η μελέτη και η αντιμετώπιση των στενωτικών αλλοιώσεών τους, εγείρει σημαντικά ζητήματα κλινικής έρευνας και θεραπευτικών αποφάσεων, υπό το πρίσμα της έγκαιρης πρόληψης τόσο των επαπειλούμενων Α.Ε.Ε., όσο και των συχνά συνεκδηλούμενων νευρονοητικών και συναισθηματικών δυσλειτουργιών, οι οποίες φαίνεται να έχουν την αιτιακή τους βάση στη χρόνια εγκεφαλική υποαιμάτωση και στους σιωπηλούς εμβολισμούς από υλικό της καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας.⁵⁻¹⁰

Πραγματικά, η προχωρημένη καρωτιδική νόσος, φαίνεται να σχετίζεται με συμπτωματικές παθήσεις των αγγείων του εγκεφάλου, όπως η παροδική εγκεφαλική ισχαιμία [Π.Ε.Ι.] (transient ischaemic attack - T.I.A.) και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [Α.Ε.Ε.], καθώς και η μετά από εγκεφαλικό εκδηλωμένη νοητική έκπτωση (post-stroke cognitive decline). Συχνά, όμως, εμφανίζεται νοητική έκπτωση, επί εδάφους καρωτιδικής νόσου, χωρίς την κλινική εκδήλωση (και συνεπώς χωρίς την παθοφυσιολογική διαμεσολάβηση) Α.Ε.Ε ή Π.Ε.Ι., οπότε η καρωτιδική νόσος ενοχοποιείται και ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση άνοιας.⁴

Οι βιβλιογραφικές αναφορές ανεβάζουν στον ανησυχητικό αριθμό των 11 εκατομμυρίων τα ετησίως συμβαίνοντα «σιωπηλά» εγκεφαλικά επεισόδια ("silent" strokes). Αποκτά, μάλιστα, ιδιαίτερη σημασία το γεγονός πως οι ασθενείς αυτοί, μολονότι δεν παρουσιάζουν νευρολογικά ελλείμματα, εμφανίζουν συχνά νοητική έκπτωση,¹¹ φέρνοντας την καρωτιδική νόσο στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντός των νευροεπιστημόνων, ακόμη και επί απουσίας των θορυβωδών συμπτωμάτων αυτής.⁵

Καρωτιδική νόσος και νοητική έκπτωση

Η καρωτιδική στένωση (carotid stenosis – CS) φαίνεται να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου νοητικής έκπτωσης, με κύριους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς τους μικροεμβολισμούς και την εγκεφαλική υποαιμάτωση.¹²

Κατ' αναλογία, μεγάλου βαθμού στένωση της έσω καρωτίδας φέρεται να σχετίζεται με έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, ακόμη και χωρίς την παρουσία εμφράκτων στις MRI των ασθενών,¹⁰ τόσο σε ασυμπτωματικούς⁶ όσο και σε συμπτωματικούς.¹³

Ταυτόχρονα, αρκετές μελέτες φαίνεται να συνδέουν την ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο με χαμηλές επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ακόμα και επί χαμηλού βαθμού στένωσης, ενώ τα αποτελέσματα ευρείας έρευνας σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 1975 ενηλίκων, μέσης ηλικίας, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις εγκεφαλικού ή ανοϊκής διαταραχής, παρουσιάζουν τόσο την καρωτιδική νόσο, όσο και την πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (intima-media thickness) να σχετίζονται με νευροαπεικονιστικές

ενδείξεις εγκεφαλικής ισχαιμίας και νοητικής έκπτωσης, μετά από προσαρμογή των ευρημάτων με βάση τους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.⁵ Φυσικά, νοητική έκπτωση είναι δυνατόν να παρουσιάζεται στους ασθενείς αυτούς και επί απουσίας εγκεφαλικών αλλοιώσεων.¹⁴

Καρωτιδική νόσος και καταθλιπτική σημειολογία

Η CS φαίνεται επίσης να σχετίζεται με καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση,⁸ με τη σφοδρότητα των κλινικών εκδηλώσεων της ψυχιατρικής σημειολογίας να κλιμακώνεται, μέχρι την αυτοκτονικότητα.⁷

Σε μελέτη που πραγματοποίησε ο Rao, ο αυτοκτονικός ιδεασμός φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης σε ασθενείς με ιστορικό TIAs επί εδάφους CS. Αυτό δείχνει να σχετίζεται περισσότερο με διαταραχές της συμπεριφοράς που προκαλούνται από τη δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού παρά με διαταραχές του συναισθήματος.¹³

Η σχέση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας με την καρωτιδική αποφρακτική νόσο φαίνεται να είναι διττή, τόσο μέσα από την άμεση συσχέτιση της CS και της εγκεφαλικής υποαιμάτωσης^{8,15,16} με την κατάθλιψη, όσο και με την τελευταία να εμφανίζεται στη βιβλιογραφία ως συνέπεια των επακολούθων της (μικρο)αγγειακής εγκεφαλικής αθηροσκλήρωσης που κατά κανόνα συνυπάρχει με την καρωτιδική νόσο.^{8,16,17}

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η νόσος των καρωτίδων αρτηριών μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση και την πορεία της κατάθλιψης περιλαμβάνουν:

- τον «μηχανικό» διαχωρισμό^{15,16} -οφειλόμενο σε ισχαιμικές βλάβες της διασυνδέουσας λευκής ουσίας- περιοχών του εγκεφάλου οι οποίες ενέχονται στη ρύθμιση του συναισθήματος,
- τη φλεγμονή^{15,16,18}
- την υποαιμάτωση^{8,15-17}

Ως προς τη συσχέτιση της σοβαρής CS με την εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σημειώνεται πως οι περισσότεροι ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική νόσο των καρωτίδων συγκεντρώνουν και αρκετούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που από μόνο του μπορεί να προκαλεί καταστροφικές αλλοιώσεις στη λευκή ουσία. Εάν τα μικρά αγγεία του εγκεφάλου έχουν ήδη υποστεί βλάβη, τότε η αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής επηρεάζεται επίσης, με αποτέλεσμα η παρουσία σοβαρής CS και αποδυναμωμένης αγγειοεγκεφαλικής εφεδρείας να μειώνει την πίεση διάχυσης ακόμη περισσότερο,^{16,17} συμβάλλοντας στη δημιουργία συνθηκών υποαιμάτωσης για τα κύτταρα του εγκεφάλου.

Αγγειακή άνοια και αγγειακή κατάθλιψη

Τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, συγκλίνουν επίσης στη συσχέτιση μεταξύ των κλινικών οντοτήτων της αγγειακής άνοιας (vascular dementia) και της αγγειακής κατάθλιψης (vascular depression),^{19,20} υπό το πρίσμα ενός κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού¹⁶ αγγειακής αιτιολογίας, ο οποίος συνέχεται με τις διαταραχές της εγκεφαλικής αιμάτωσης και των εγκεφαλικών αγγείων που εμφανίζουν οι ασθενείς με CS.²¹⁻²⁴

Η αγγειακή κατάθλιψη, μολονότι θεωρείται υπότυπος της κατάθλιψης που εκδηλώνεται όψιμα (late life dipression), δεν έχει ευρέως αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια και απουσιάζει από το DSM V. Μαγνητικές τομογραφίες ασθενών που απεικονίζουν μια ποικιλία αγγειοεγκεφαλικών αλλοιώσεων οι οποίες περιλαμβάνουν εκτεταμένες υπέρπυκνες αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, υποφλοιώδεις μικροαγγειακές αλλοιώσεις, κενοχωριόδη έμφρακτα ("lacunes") και μικροέμφρακτα, σε ασθενείς με κατάθλιψη η οποία εμφανίστηκε

στα μεγαλύτερα έτη της ζωής, οδήγησαν στην εισαγωγή του όρου της «Απεικονιστικώς προσδιοριζόμενης αγγειακής κατάθλιψης» ["MRI-defined vascular depression"].¹⁵

Μελέτη των Porcu et al υποστηρίζει, πως υπέρπυκνες βλάβες της λευκής ουσίας επηρεάζουν τη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου σε ασθενείς με CS,²⁵ την ίδια στιγμή που, όπως προαναφέραμε ισχαιμικές βλάβες της διασυνδέουσας λευκής ουσίας συναπαρτίζουν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του «μηχανικού» διαχωρισμού, μέσω του οποίου η καρωτιδική νόσος δύναται να σχετισθεί με την εμφάνιση κατάθλιψης.^{15,16}

Πρόσφατη μελέτη¹⁸ φαίνεται, επίσης, να συνδέει την καρωτιδική νόσο και με τον δεύτερο μηχανισμό πρόκλησης αγγειακής κατάθλιψης, αυτόν της φλεγμονής.^{15,16}

Στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθεί πως οι ίδιοι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου – δηλαδή: η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η προχωρημένη ηλικία- οι οποίοι σχετίζονται αιτιολογικά με την προχωρημένη καρωτιδική νόσο,^{16,17} φαίνεται να συσχετίζονται με την εμφάνιση όχι μόνον της αγγειακής άνοιας αλλά και των λεγόμενων νευροεκφυλιστικών ανοιών (neurodegenerative dementias) και συγκεκριμένα με την ίδια τη νόσο του Alzheimer.⁴

Η αγγειακή, μάλιστα, υπόθεση περί της νόσου του Alzheimer βασίζεται στον κρίσιμο ρόλο που φαίνεται να διαδραματίζουν οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου στην ανάπτυξη νοητικής έκπτωσης και συνακολούθως κλινικής εμφανούς άνοιας κατά τη γήρανση.²⁶ Επισημαίνεται, όμως, πως ούτε η CS, ούτε οι στενώσεις των ενδοκρανιακών αρτηριών φαίνεται να σχετίζονται με το (παθολογικό) εγκεφαλικό φορτίο του β-αμυλοειδούς, ενώ ενδοκρανιακά στενωτικά φαινόμενα των αρτηριών δείχνουν να συνδέονται με –ανεξάρτητη από το αμυλοειδές- νευροεκφύλιση και κυρίως με ατροφία του υποκάμπου.²⁷

Στην προέκταση της «αγγειακής υπόθεσης» της νόσου του Alzheimer, η καρωτιδική νόσος αναγνωρίζεται ως ένας εκ των αγγειακών παραγόντων κινδύνου ο οποίος μπορεί να τροποποιηθεί μέσω κατάλληλης κλινικής στρατηγικής, αποσκοπώντας στην πρόληψη, την άμβλυνση ή την καθυστέρηση της έναρξης της νοητικής έκπτωσης και της άνοιας.^{26,28}

Ο όρος, μάλιστα, της πολυεμφρακτικής άνοιας που καλείται αλλιώς και αρτηριοσκληρωτική άνοια ή και αρτηριοσκληρωτική ψύχωση) περιγράφει καταστάσεις στις οποίες εκτεταμένη νοητική έκπτωση προκύπτει ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων εμφρακτικών συμβαμάτων σε πολλές διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου.²⁹ Η πολυεμφρακτική άνοια διαχωρίζεται, μάλιστα, σε δύο υποκατηγορίες:

1. Τη *φλοιώδη αρτηριοσκληρωτική άνοια*, που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα έμφρακτα των μεγάλων αγγείων (εγκεφαλικών αρτηριών) τα οποία τροφοδοτούν με αίμα τον εγκεφαλικό φλοιό.²⁹ Εδώ, θα πρέπει –όμως- να επισημανθεί πως είναι δυνατόν να παρατηρηθούν φλοιϊκής εντόπισης έμφρακτα και σε ασθενείς με σύνδρομο κενοχωριοδών εγκεφαλικών επεισοδίων (lacunar syndrome - LACS).³⁰

2. Την *υποφλοιώδη αρτηριοσκληρωτική άνοια* που προκαλείται από απόφραξη και / ή από ισχαιμία, λόγω εμφράξεως, των στενότερων αρτηριολίων που τροφοδοτούν υποφλοιώδεις δομές.²⁹ Σε ασθενείς, μάλιστα, με στένωση καρωτίδας >50% προσδιορίσθηκε πως η δέσμευση της ¹⁸Φθοριοδεσοξυγλυκόζης που χρησιμοποιήθηκε σε Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) ήταν ανεξάρτητα συσχετιζόμενη, με τη βαρύτητα της αποφρακτικής νόσου των μικρών αγγείων και με ευρύτερες υπέρπυκνες αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, για τη μη στενωμένη καρωτίδα.¹⁸

Την ίδια στιγμή, η υπόθεση της αγγειακής κατάθλιψης δίνει έμφαση στη σημασία των αγγειακών αλλοιώσεων στην κατάθλιψη της μεγαλύτερης ηλικίας, με μοντέλα μεταανάλυσης να υπογραμμίζουν τη συσχέτιση υπέρπυκνων αλλοιώσεων της λευκής ουσίας, τόσο με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Μ.Κ.Δ.), όσο και με τη διπολική διαταραχή (Δ.Δ.).³¹

Σε μελέτη των Mathiesen et al, ασθενείς με στένωση καρωτίδας εμφάνιζαν σημαντικώς μειωμένα επίπεδα προσοχής, ψυχοκινητικότητας και μνημονικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από τις ανιχνευόμενες αλλοιώσεις στις MRI εγκεφάλου, χωρίς, όμως να εμφανίζονται σημαντικές διαφορές στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, στη λεκτική συσχέτιση ή

στην καταθλιπτική συμπτωματολογία. Έμφρακτα του φλοιού και αλλοιώσεις της λευκής ουσίας δεν παρουσίαζαν διαφορές στην κατανομή τους ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών με ή χωρίς CS, όμως τα κενοχωριώδη έμφρακτα ήταν πιο συχνά στους ασθενείς με CS.³²

Τα κενοχωριώδη έμφρακτα δεν προκύπτουν, όμως, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, από νόσο των μεγάλων αγγείων ή από καρδιοεμβολικά φαινόμενα, ενώ η CS φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με την επέλευση σοβαρών κενοχωριωδών εγκεφαλικών επεισοδίων (lacunar strokes).³³

Οι Mead et al παρουσιάζουν επίσης ασθενείς με φλοιϊκής εντόπισης έμφρακτα ως πιο πιθανούς να εμφανίζουν ομόπλευρη CS ή κολπική μαρμαρυγή, σε σχέση με όσους έχουν κενοχωριώδη έμφρακτα, ανεξάρτητα από το κλινικώς παρουσιαζόμενο σύνδρομο.³⁰

Οι ασθενείς με πολυεμφρακτική άνοια τείνουν να διατηρούν επίγνωση των εκ της νόσου εγκαθιστάμενων ανικανοτήτων τους. Δεδομένης της επιγνώσεως αυτής, δεν μας εκπλήσσει η ανεύρεση έως και του 60% των πασχόντων από πολυεμφρακτική άνοια με καταθλιπτική συμπτωματολογία. Απειλητικές παραληρητικές πεποιθήσεις του τύπου της ληστείας ή του/της απίστου συζύγου είναι πολύ πιθανό να αναδυθούν στο 50% αυτών των ασθενών, κατά τη διαδρομή της νόσου.³⁴

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί το κενό της βιβλιογραφίας ως προς τη συσχέτιση της καρωτιδικής νόσου με άλλες μορφές ψυχοπαθολογίας πέραν των νευρονητικών διαταραχών, της κατάθλιψης και της διπολικής διαταραχής. Αναφέρεται μία περίπτωση άρρενος ηλικιωμένου ο οποίος εμφάνισε επεισόδιο αυτοτραυματισμών, επί εδάφους οξείας ψύχωσης, με υποκείμενο οξύ Α.Ε.Ε. αριστερής ημισφαιρικής εντόπισης, σχετιζόμενο με υψηλού βαθμού ομόπλευρη στένωση της έσω καρωτίδας. Τα ψυχωτικά συμπτώματα του ασθενούς απέδραμαν χωρίς να χρειασθεί η χορήγηση νευροληπτικής αγωγής, έπειτα από επιτυχή καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή.³⁵ Αναφέρεται επίσης μία περίπτωση ενός τριαντατετράχρονου άνδρα με νόσο Moyamoya (M.M.D.) ο οποίος εμφάνισε, μετεγχειρητικώς, ψύχωση με οπτικές ψευδαισθήσεις που υφέθησαν με τη λήψη ολανζαπίνης.³⁶ Η Μ.Μ.Δ. είναι μία σπάνια αρτηριοπάθεια η οποία σχετίζεται με εγκεφαλική ισχαιμία οφειλόμενη σε στένωση της έσω καρωτίδας και των κλάδων της, συνοδευόμενη, σε κάποιες περιπτώσεις, από οξεία ψυχωτική αντίδραση, μανιακά συμπτώματα, ελλείμματα προσοχής και διαταραχές της συμπεριφοράς, ενώ έχει περιγραφεί και περιστατικό ενήλικης γυναίκας που, στο πλαίσιο της ίδιας νόσου εμφάνισε ευερεθιστότητα, παρανοϊκότητα απέναντι στα μέλη της οικογένειάς της, αγνωσία αντικειμένων και προσωπογνωσία.³⁷

Επεμβάσεις καρωτιδικής επαναγγείωσης και επίδρασή τους στις νοητικές και συναισθηματικές λειτουργίες των ασθενών

Σημαντική είναι η ανάδειξη του διπλού θεραπευτικού οφέλους της καρωτιδικής επαναγγείωσης (revascularization) τόσο στη νοητική όσο και στη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών που πάσχουν από στένωση καρωτίδας και ο προσδιορισμός του βαθμού αποτύπωσης του οφέλους αυτού (ή / και όλων των εν γένει επιδράσεων της επανεναύλωσης [recanalization] των καρωτίδων) στη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των ασθενών, η οποία αποτελεί ευρέως διερευνούμενο πεδίο.^{38,39} Μελέτη των Pucite et al δεν απεκάλυψε σημαντική αλλαγή στα καταθλιπτικά συμπτώματα ασθενών με CS, μετά από επεμβάσεις και των δύο τύπων επαναγγείωσης, ενώ καταγράφηκε βελτίωση των νοητικών τους επιδόσεων, με αμφίσημη, όμως, την επίδραση των επεμβάσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών.¹⁶

Φυσικά, με βάση τους παθογενετικούς μηχανισμούς, τόσο της υποαμιάτωσης, όσο και των μικροεμβολισμών,¹² που αμφότεροι αφορμώνται αιτιολογικά από την καρωτιδική αθηρωματική πλάκα, αναμένεται βελτίωση της νοητικής λειτουργίας των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε τεχνικές επαναγγείωσης των καρωτίδων, λόγω αφ' ενός της μείωσης των

εμβολισμών και αφ' εταίρου της επίτευξης καλύτερων αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων, μετεπεμβατικά. Αν και αρκετές μελέτες συνηγορούν υπέρ της βελτίωσης της νοητικής επίδοσης των ασθενών, μετά την επαναγγείωση των στενωμένων καρωτίδων τους, τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα στο σύνολό τους, καθώς άλλα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν μετεπεμβατική επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας των ασθενών, ως αποτέλεσμα αφ' ενός της ισχαιμίας εκ μικροεμβολών –που συνοδεύουν συχνά την τοποθέτηση ενδαγγειακών προθέσεων στις καρωτίδες [Carotid Artery Stenting - CAS]- και αφ' ετέρου της διεγχειρητικής εγκεφαλικής υποαιμάτωσης που συχνά συνοδεύει τις επεμβάσεις ενδαρτηρεκτομής [Carotid Endarterectomy - CEA].⁵

Πράγματι, οι διεγχειρητικοί εμβολισμοί και η υποαιμάτωση αποτελούν πιθανές αιτίες του περιεγχειρητικού νευρολογικού ελλείμματος που συνοδεύει το «κλαμπάρισμα» (δηλαδή τη συσφικτική απόφραξη προς προσωρινό αποκλεισμό της αιματικής ροής) της καρωτίδας κατά τις επεμβάσεις ενδαρτηρεκτομής. Δύο βασικές υποθέσεις έχουν αναπτυχθεί για το φαινόμενο του εκ της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης επαγόμενου νευρωνικού θανάτου. Η υπόθεση των νευροδιαβιβαστών - που σχετίζεται με τον ρόλο διεγερτοτοξικών (excitotoxic) αμινοξέων και εστιάζεται σε γεγονότα τα οποία λαμβάνουν χώρα κατά την οξεία περίοδο της ισχαιμίας- και η υπόθεση των ελευθέρων ριζών, η οποία αναφέρεται σε συμβάντα που διαδραματίζονται κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης.⁴⁰

Είναι προφανές ότι οι επεμβάσεις ενδαρτηρεκτομής αντιπροσωπεύουν ένα διακριτό επεισόδιο εγκεφαλικής ισχαιμίας, το οποίο ακολουθείται από επαναιμάτωση. Ως εκ τούτου, οι διενεργούμενες ενδαρτηρεκτομές, μαζί με τον πρωταρχικό τους θεραπευτικό σκοπό που έγκειται στην πρόληψη των Α.Ε.Ε. αποτελούν προνομιακό πεδίο μελέτης των οξειδωτικών διαμεσολαβούμενων νευρολογικών τραυματισμών, που επισυμβαίνουν λόγω των περιορισμένων αντιοξειδωτικών εφεδρειών και αμυνών του εγκεφάλου.⁴¹

Αν και η αντιμετώπιση της καρωτιδικής νόσου αποσκοπεί, πρωτευόντως, στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, πολλά ερευνητικά αποτελέσματα αναδεικνύουν την καρωτιδική νόσο ως ανεξάρτητα σχετιζόμενη με νοητική δυσλειτουργία των ασθενών. Τέτοιες προσεγγίσεις ενισχύουν την τάση που υποστηρίζει ότι ακόμη και στα υποκλινικά στάδιά της, η καρωτιδική νόσος, δεν θα πρέπει να θεωρείται ως «αληθώς σιωπηρή» [true silent]. Με βάση αυτό το κλινικοδιαγνωστικό σενάριο, το κατώφλι για την εφαρμογή επεμβατικής αντιμετώπισης της καρωτιδικής νόσου μπορεί να τροποποιηθεί και συνεπώς η προκαταρκτική νευροψυχολογική αξιολόγηση ασυμπτωματικών ασθενών δύναται να διευκολύνει τη λήψη αποφάσεων σχετικών με τη θεραπεία τους.⁵

Πραγματικά, πολλές ερευνητικές εργασίες προσπαθούν να αποτυπώσουν τις επιδράσεις των επεμβάσεων επαναγγείωσης των καρωτίδων στη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής των ασθενών⁴², προχωρώντας μάλιστα και σε συγκριτικές αποτιμήσεις των δύο επεμβατικών τεχνικών [CEA / CAS], τόσο με όρους κόστους αποδοτικότητας,⁴³⁻⁴⁶ όσο και εστιάζοντας αφ' ενός στους σχετικούς κινδύνους εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων⁴⁷⁻⁴⁹ -βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα μετά τις επεμβάσεις επαναγγείωσης- και αφ' εταίρου στην ανάλογη εμφάνιση συναφών επιπλοκών όπως τα καρδιαγγειακά συμβάματα και ο τραυματισμός των κρανιακών νεύρων.⁵⁰ Πρόσφατες ανασκοπήσεις αναφέρονται, όμως, μόνον στα στενά πεδία των νοητικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την καρωτιδική στένωση και όχι στο σύνολο των ψυχολογικών και νοητικών συσχετίσεων. Στην κάλυψη αυτού του κενού επιχειρεί να εισφέρει η παρούσα ανάλυση.

Σε ανασκοπική μελέτη των Piegza et al¹² η CAS εμφανίζεται να μειώνει τον κίνδυνο μελλοντικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με αβέβαιο, όμως όφελος, στη νοητική λειτουργία των ασθενών. Η ίδια ανασκοπική έρευνα παρουσιάζει τη μεγάλη πλειοψηφία των σχετικών μελετών να αναφέρουν βελτίωση των νευρονοητικών ικανοτήτων, μετά από CAS, με μία μελέτη να αναφέρεται σε αμετάβλητη νοητική επίδοση, ενώ πολλές είναι αυτές που περιγράφουν ένα μερικό⁵¹ ή αμφιλεγόμενο αποτέλεσμα, με 3 μελέτες να υποστηρίζουν μετεγχειρητική γνωστική επιδείνωση για αμφότερες τις CAS και CEA επεμβάσεις.¹²

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον θα είχε μία ταυτόχρονη, συγκριτική αποτίμηση της επίδρασης αμφοτέρων των τεχνικών επαναγγείωσης στη νευρονοητική κατάσταση των ασθενών, με στόχο μία απαρτιωτική προσέγγιση του τελικού μετεπεμβατικού αποτελέσματος, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται στην ποιότητα της ζωής των πασχόντων από καρωτιδική νόσο.^{42,51}

Για να γίνει μάλιστα κατανοητή η αναγκαιότητα ενδελεχούς μελέτης των στενωτικών φαινομένων των καρωτίδων και των διαθέσιμων μεθόδων αντιμετώπισής τους, αρκεί να αναφέρουμε πως υπερηχογραφικά ανιχνεύσιμες στενωτικές αλλοιώσεις των καρωτίδων απαντώνται στο 75% των ανδρών και στο 62% των γυναικών >65 ετών, ενώ η συχνότητα καρωτιδικής στένωσης, μεγαλύτερης από το 50% του αυλού, στην ίδια ηλικιακή ομάδα, ανέρχεται σε ποσοστά της τάξεως του 7% για τους άνδρες και του 5% για τις γυναίκες.⁵⁰

Συζήτηση

Όπως γίνεται φανερό από την παράθεση των ανωτέρω στοιχείων, το ερευνητικό τοπίο μελέτης της καρωτιδικής στένωσης, των μεθόδων αντιμετώπισής της και του συνακόλουθου αποτελέσματος στη νευρονοητική και συναισθηματική κατάσταση των ασθενών, εμφανίζεται ιδιαίτερώς περιπεπλεγμένο, εγείροντας επιτακτικά την ανάγκη νέων, μελετών και πρωτοκόλλων που να συμπεριλαμβάνουν όσο το δυνατόν περισσότερες παραμέτρους και να ανιχνεύουν το πιθανό όφελος ή την επιδείνωση που μπορεί να προκύψει μετά τις επεμβάσεις επαναγγείωσης σε ειδικές υποομάδες των ασθενών.

Παρότι έχει προσδιορισθεί ευθαρσώς ότι το εγκεφαλικό αποτελεί αιτία νοητικής έκπτωσης, η σχέση ανάμεσα στην CS και τις νοητικές λειτουργίες ασθενών χωρίς προηγούμενο ιστορικό Α.Ε.Ε. είναι λιγότερο αποσαφηνισμένη. Ένας σημαντικός αριθμός παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση αγγειοπάθειας σχετίζεται και με την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης. Η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρωτιδικής νόσου. Αρκετές μελέτες, βλέπουμε ότι, εμφανίζουν τη στένωση της έσω καρωτίδας ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση νοητικής έκπτωσης. Υψηλού, μάλιστα, βαθμού στένωση της έσω καρωτίδας μπορεί να συσχετισθεί με νοητικά ελλείμματα, ακόμη και χωρίς την παρουσία εμφράκτων στις απεικονίσεις των ασθενών με MRI εγκεφάλου. Από την άλλη μεριά, απαντώνται, πολύ συχνά, ασθενείς με φυσιολογικές νοητικές λειτουργίες, παρά την παρουσία σοβαρής καρωτιδικής νόσου, γεγονός που υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει, σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρουσία επαρκούς παράπλευρης αγγειακής παροχής. Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της οφειλόμενης σε καρωτιδική νόσο νοητικής έκπτωσης περιλαμβάνουν τους σιωπηλούς εμβολισμούς και την υποαιμάτωση. Στην προέκταση όλων αυτών, η CEA κα η CAS δύνανται να οδηγήσουν σε μετεπεμβατική επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών, προκαλούμενη είτε από μικροεμβολική ισχαιμία, είτε από διεγχειρητική υποαιμάτωση / επαναιμάτωση (αμφότερες απότοκοι των επεμβατικών χειρισμών και διαδικασιών). Την ίδια στιγμή, η αποκατάσταση της εγκεφαλικής αιμάτωσης (η οποία αποτελεί το «τελικό προϊόν» των επεμβάσεων επανενάυλωσης των καρωτίδων) μπορεί να βελτιώσει νοητικές δυσλειτουργίες, οφειλόμενες σε χρόνια κατάσταση εγκεφαλικής υποαιμάτωσης.¹⁰

Παράλληλα, η ισχαιμική μικροαγγειοπάθεια του εγκεφάλου [cerebral small vessel disease - CSVD], μία παθολογική κατάσταση που εμπλέκει αποφρακτικού τύπου διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, ανιχνεύσιμες με CT ή MRI, ενώ διαμοιράζεται κοινούς παράγοντες κινδύνου με την καρωτιδική αθηροσκλήρωση, θεωρείται πως μπορεί να παίζει σχετικό ρόλο στην εμφάνιση νοητικής έκπτωσης πριν και μετά την καρωτιδική επαναγγείωση,⁵² την ίδια στιγμή που έχει προσδιορισθεί ανεξάρτητη συσχέτιση της «αθηροφλεγμονής» -που

εμφανίζεται στο πλαίσιο καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης- και της βαρύτητας της CSVD και της λευκοαραιώσης (leukoaraiosis).¹⁸

Συμπεράσματα

Καθώς παραμένει μέχρι τώρα ασαφές το κατά πόσον αυτές οι πολύπλοκες περιεγχειρητικές και μετεγχειρητικές αλληλεπιδράσεις καταλήγουν τελικώς σε ξεκάθαρη βελτίωση ή επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας των πασχόντων από CS,¹⁰ διαπιστώνεται η ανάγκη νέων μελετών που θα προσδιορίζουν συγκριτικά τα μετεπεμβατικά θεραπευτικά οφέλη και κόστη, παρέχοντάς μας νέες πληροφορίες, πολύτιμες στη στάθμιση των κινδύνων και των ωφελειών που επιφυλάσσει κάθε μία από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις της καρωτιδικής νόσου.

Η συνολική εικόνα λαμβάνει και μία επιπλέον διάσταση, καθώς η υψηλού βαθμού CS φαίνεται να σχετίζεται με καταθλιπτικόμορφες εκδηλώσεις σε ασθενείς με αθηρωματική νόσο, ενώ η CAS φαίνεται να επιφέρει θετικά αποτελέσματα σε ότι αφορά στην ύφεση των καταθλιπτικών εκδηλώσεων σε αυτούς τους ασθενείς.⁸

Ο τελικός προσδιορισμός της επίδρασης των διαθέσιμων τεχνικών επαναγγείωσης των καρωτίδων στην ποιότητα ζωής των ασθενών, μέσα από τον προσδιορισμό του αντίκτυπου που αυτές οι επεμβάσεις δύνανται να έχουν σε επιμέρους νευρονοητικά πεδία, καθώς και στο συναίσθημα, αποτελεί ένα ελκυστικό μεθοδολογικά και ερευνητικά πεδίο, το οποίο παραμένει ανεξερεύνητο ως συνολική, απαρτιωμένη, αποτίμηση.

Βιβλιογραφία

1. Griggs RM, Bluth EI. Noninvasive risk assessment for stroke: special emphasis on carotid atherosclerosis, sex-related differences, and the development of an effective screening strategy. *AJR Am J Roentgenol* 2011, 196:259-264, doi: 10.2214/AJR.10.5555
2. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992, 23:1705-1711, doi: 10.1161/01.str.23.12.1705
3. Cassar A, Poldermans D, Rihal CS, Gersh BJ. The management of combined coronary artery disease and peripheral vascular disease. *Eur Heart J* 2010, 31:1565-1572, doi: 10.1093/eurheartj/ehq186
4. Martinić-Popović I, Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V. Advanced asymptomatic carotid disease and cognitive impairment: an understated link? *Stroke Res Treat* 2012, 2012:981416, doi: 10.1155/2012/981416
5. Balucani C, Silvestrini M. Carotid atherosclerotic disease and cognitive function: mechanisms identifying new therapeutic targets. *Int J Stroke* 2011, 6:368-369, doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00628.x
6. Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, Lefkowitz D, O'Leary DH, Goldstein S, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004, 140:237-247, doi: 10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00005
7. Lovett JK, Rothwell PM. Suicide in a patient with symptomatic carotid occlusion. *J R Soc Med* 2002, 95:93-94, doi: 10.1258/jrsm.95.2.93
8. Mlekusch W, Mlekusch I, Minar E, Haumer M, Kopp CW, Ahmadi R, et al. Is There Improvement of "Vascular Depression" after Carotid Artery Stent Placement? *Radiology* 2006, 240:508-514, doi: 10.1148/radiol.2402051043
9. Rao R, Jackson S, Howard R. Depression in older people with mild stroke, carotid stenosis and peripheral vascular disease: a comparison with healthy controls. *Int J*

- Geriatr Psychiatry* 2001, 16:175-183, doi: 10.1002/1099-1166(200102)16:2<175::aid-gps298>3.0.co;2-0
10. Sztrihai LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L. Carotid stenosis and the cognitive function. *J Neurol Sci* 2009, 283:36-40, doi: 10.1016/j.jns.2009.02.307
 11. Rocque BG, Jackson D, Varghese T, Hermann B, McCormick M, Kliewer M, et al. Impaired cognitive function in patients with atherosclerotic carotid stenosis and correlation with ultrasound strain measurements. *J Neurol Sc* 2012, 322:20-24, doi: 10.1016/j.jns.2012.05.020
 12. Piegza M, Więckiewicz G, Wierzba D, Piegza J. Cognitive Functions in Patients after Carotid Artery Revascularization-A Narrative Review. *Brain Sci* 2021, 11:1307, doi: 10.3390/brainsci11101307
 13. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002, 203-204:103-107, doi: 10.1016/s0022-510x(02)00262-9
 14. Bakker FC, Klijn CJM, Jennekens-Schinkel A et al. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *J Neurol* 2003, 250:1340–1347, doi: 10.1007/s00415-003-0222-1
 15. Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, Butters MA, Diniz BS, Jaiswal MK, et al. Vascular depression consensus report - a critical update. *BMC Med* 2016, 3:161, doi: 10.1186/s12916-016-0720-5
 16. Pucite E, Krievina I, Miglane E, Erts R, Krievins D, Millers A. Changes in Cognition, Depression and Quality of Life after Carotid Stenosis Treatment. *Curr Neurovasc Res* 2019, 16:47-62, doi: 10.2174/1567202616666190129153409
 17. Gupta A, Chazen JL, Hartman M, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid stenosis or occlusion: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2012, 43: 2884-2891, doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663716
 18. Evans NR, Tarkin JM, Walsh J, Chowdhury MM, Patterson AJ, Graves MJ, et al. Carotid Atheroinflammation Is Associated With Cerebral Small Vessel Disease Severity. *Front Neurol* 2021, 31 :690935. doi: 10.3389/fneur.2021.690935
 19. Barnes D., Alexopoulos G, Lopez O, Williamson J, Yaffe K. Depressive Symptoms, Vascular Disease, and Mild Cognitive Impairment *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:273-280, doi: 10.1001/archpsyc.63.3.273
 20. Steffens D, Taylor W, Krishnan R. Progression of Subcortical Ischemic Disease. From Vascular Depression to Vascular Dementia. *Am J Psychiatry* 2003, 160:1751-1756, doi: 10.1176/appi.ajp.160.10.1751
 21. Brand N, Bossema ER, Ommen Mv M, Moll FL, Ackerstaff RG. Left or right carotid endarterectomy in patients with atherosclerotic disease: ipsilateral effects on cognition? *Brain Cogn* 2004, 54:117-123, doi: 10.1016/j.bandc.2003.12.001
 22. Coumans JV, McGrail K. Psychiatric presentation of carotid stenosis. *Surgery* 2000, 127: 713-715, doi: 10.1067/msy.2000.105035
 23. Faramawi M, Gustat J, Wildman R, Rice J, Johnson E, Sherwin R. Relation Between Depressive Symptoms and Common Carotid Artery Atherosclerosis in American Persons >65 Years of Age. *Am J Cardiol* 2007, 99:1610 –1613, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.090
 24. Kishikawa K, Kamouchi M, Okada Y, Inoue T, Ibayashi S, Iida M. Effects of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and neuropsychological test performance in patients with high grade carotid stenosis. *J Neurol Sci* 2003, 213:19-24, doi: 10.1016/s0022-510x(03)00128-x
 25. Porcu M, Garofalo P, Craboledda D, Suri JS, Suri HS, Montisci R, et al. Carotid artery stenosis and brain connectivity: the role of white matter hyperintensities. *Neuroradiology* 2020, 62:377-387. doi: 10.1007/s00234-019-02327-5

26. De la Torre JC, "Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease," *Ageing Research Reviews* 2010, 9:218–225, doi: 10.1016/j.arr.2010.04.002
27. Kang KM, Byun MS, Lee JH, Yi D, Choi HJ, Lee E et al. Association of carotid and intracranial stenosis with Alzheimer's disease biomarkers. *Alzheimers Res Ther* 2020, 10:106. doi: 10.1186/s13195-020-00675-6
28. De la Torre JC. The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: bench to bedside and beyond. *Neurodegener Dis* 2010, 7:116–121, doi: 10.1159/000285520
29. Lezak MD. Neuropsychological assessment. Oxford University Press, New York, 1995.
30. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. Should computed tomography appearance of lacunar stroke influence patient management? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67:682–684, doi: 10.1136/jnnp.67.5.682
31. Salo KI, Scharfen J, Wilden ID, Schubotz RI, Holling H. Confining the Concept of Vascular Depression to Late-Onset Depression: A Meta-Analysis of MRI-Defined Hyperintensity Burden in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Front Psychol* 2019, 10:1241, doi: 10.3389/fpsyg.2019.01241
32. Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, Bakke SJ, Jacobsen EA, Bønaa KH. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology* 2004 9:695–701, doi: 10.1212/01.wnl.0000113759.80877.1f.
33. Rajapakse A, Rajapakse S, Sharma JC. Is investigating for carotid artery disease warranted in non-cortical lacunar infarction? *Stroke* 2011, 42:217–220, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.600064
34. Braaten AJ, Parsons TD, McCue R, Sellers A, Burns WJ. Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's Dementia, Vascular Dementia, Frontotemporal Dementia, and Major Depressive Disorder. *Int J Neurosci* 2006, 116:1271–1293, doi: 10.1080/00207450600920928
35. Hassanin A, Ramsamaroo Z, Barry M, Cassidy T. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis in a patient who presented with psychosis. *BMJ Case Rep* 2022, 15:e242457. doi: 10.1136/bcr-2021-242457
36. Bodoano Sánchez I, Fernández-Pérez MD, Molera Manzano D, Gutiérrez-Rojas L, Romero-Fábrega JC. Visual Hallucinations in a Patient With Moyamoya Disease: A Review and Case Report. *Cogn Behav Neurol* 2021, 34:63–69, doi: 10.1097/WNN.0000000000000260. PMID: 33652470
37. Singh S, Hooda P, Singh N, Shekhawat L. Neurology-Psychiatry Interface: Uncommon Presentation of Moyamoya Disease. *J Neurosci Rural Pract* 2019, 10:526–528, doi: 10.1055/s-0039-1697246
38. Kaźmierski P, Kasielska A, Bogusiak K, Lysakowski M, Stelągowski M. Influence of internal carotid endarterectomy on patients' life quality. *Pol Przegl Chir* 2012, 84:17–22, doi: 10.2478/v10035-012-0003-6
39. Stalker JM, Mahoney EM, Safley DM, Pomposelli FB Jr, Yadav JS, Cohen DJ. Health-Related Quality of Life Following Carotid Stenting Versus Endarterectomy Results From the SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) Trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2010, 3:515–523, doi: 10.1016/j.jcin.2010.02.009
40. Weigand MA, Laipple A, Plaschke K, Eckstein HH, Martin E, Bardenheuer HJ. Concentration Changes of Malondialdehyde Across the Cerebral Vascular Bed and Shedding of L-Selectin During Carotid Endarterectomy. *Stroke* 1999, 30:306–311, doi: 10.1161/01.str.30.2.306
41. Bacon PJ, Love SA, Gupta AK, Kirkpatrick PJ, Menon DK. Plasma Antioxidant Consumption Associated With Ischemia/Reperfusion During Carotid Endarterectomy. *Stroke* 1996, 27:1808–1811, doi: 10.1161/01.str.27.10.1808

42. Liapis CC, Ginieri-Coccossis M, Christidi F, Zalonis I, Liapis CD, Perrea D. Evaluation of carotid revascularization on patient's mood and quality of life. Paper presented at 12th Panhellenic Congress of the Hellenic Association of Geriatrics and Gerontology, 2012. Athens, Abstracts book, EA40, p51.
43. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, Magnuson EA, Clark WM, Demaerschalk BM et al. Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol* 2011, 58:1557-1565, doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.054
44. Khan AA, Chaudhry SA, Sivagnanam K, Hassan AE, Suri MF, Qureshi AI. Cost-effectiveness of carotid artery stent placement versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis. *J Neurosurg* 2012, 117:89-93, doi: 10.3171/2012.3.JNS111266
45. Krishnan P. Economics of carotid revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011, 77:473-474, doi: 10.1002/ccd.23001
46. Mahoney EM, Greenberg D, Lavelle TA, Natarajan A, Berezin R, Ishak KJ et al. Costs and cost-effectiveness of carotid stenting versus endarterectomy for patients at increased surgical risk: results from the SAPHIRE trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011, 77:463-472, doi: 10.1002/ccd.22869
47. Van der Vaart MG, Meerwaldt R, Reijnen MM, Tio RA, Zeebregts CJ. Endarterectomy or carotid artery stenting: the quest continues. *Am J Surg* 2008, 195:259-269, doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.022.
48. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J. Meta-analysis of Randomized Trials Comparing Carotid Endarterectomy and Endovascular Treatment *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007, 34:470-479, doi: 10.1016/j.ejvs.2007.06.001
49. Murad M, Flynn D, Elamin M, Guyatt G, Hobson R, Erwin P et al. Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008, 48:487-493, doi: 10.1016/j.jvs.2008.05.035
50. Antonopoulos CN, Kakisis JD, Liapis CD. Letter by Antonopoulos et al regarding article, "Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes". *Stroke* 2011, 42:399-400, author reply e401. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615914
51. Liapis CC, Ginieri-Coccossis M, Christidi F, Zalonis I, Liapis CD, Perrea D. Evaluation of carotid revascularization on patient's cognitive function. Paper presented at 25th Panhellenic Congress of Greek Neurologists, 2011.Athens.
52. Arba F, Vit F, Nesi M, Rinaldi C, Silvestrini M, Inzitari D. Carotid revascularization and cognitive impairment: the neglected role of cerebral small vessel disease. *Neurol Sci* 2022, 43:139-152, doi: 10.1007/s10072-021-05629-w

SPECIAL ARTICLE

The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders

Christos Ch. Liapis¹⁻³

1. *Therapy Center for Dependent Individuals, Athens, Greece.*
2. *University of Athens. Psychiatric Clinic. General and Oncological Hospital of Kifisia "Agiou Anargyroi", Athens, Greece*
3. *Public Health Experts Committee, Athens, Greece*

ARTICLE HISTORY: Received 15 February 2022 / Revised 14 May 2022 / Published Online 26 May 2022

-----ABSTRACT-----

Carotid stenosis constitutes a common vascular disease that significantly affects cerebral blood flow and thus is associated with patients' cognitive functions. Carotid revascularization techniques [carotid endarterectomy (CEA) and carotid artery stenting (CAS)] may benefit cognition, though there are opposing findings, reporting an apparent decrement in cognitive function, no effect, or an apparent improvement after revascularization. A great number of studies are trying to evaluate the effect of carotid revascularization (CEA, CAS) on patients' cognitive functions, as well as on their psychological condition and quality of life through a baseline and follow-up neuropsychological examination. Recent reviews refer only to the narrow limits of cognitive deficits that may be attributed to carotid stenosis, rather than elucidating the outfit of all aspects of mental and cognitive correlations. Most of those findings depict controversy in current literature as far as the neuropsychological effects of carotid revascularization techniques are concerned, while clinical entities of "vascular dementia" and "vascular depression", as well as intercurrent vascular risk factors are also addressed. This might be taken into consideration, when determining the optimal therapeutic strategy for tackling carotid artery occlusive disease, while best practice clinical decisions should be still focused on stroke prevention and symptoms alleviation, until further research on the field of neuroangiology presents undisputable conclusions regarding the underlying effects of revascularization on mood and cognition. The neurovascular interface, as far as mental and neurocognitive impact of carotid stenosis is concerned, also, comprises, the conceptual pathophysiological entity of "atheroinflammation", underscoring the association of vascular lesions with cognitive impairment, major depressive disorder and bipolar disorder. Chronic recurrent ischemia and chronic low perfusion are also addressed from neurocognitive aspect, regarding therapeutic strategies that might be preferred so as to reduce the burden of chronic cerebrovascular disease in both symptomatic and asymptomatic patients, given the fact that inflammatory processes of vascular complexion underlie both neuroinflammation and atherosclerosis, affecting cerebral perfusion as well as cortical blood flow.

KEYWORDS: Carotid stenosis, cognitive function, vascular dementia, vascular depression, Carotid Endarterectomy, Carotid Artery Stenting psychiatry.

Corresponding Author: Christos Ch. Liapis, Therapy Center for Dependent Individuals,
President's Office, 24 Sorvolou Str, 4th Floor – 11636, Athens, Greece, Email:
chliapis@yahoo.gr

Journal Pre-proof