

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ HISTORY OF MEDICINE

Ιστορική αναδρομή της επίδρασης της καρωτιδικής νόσου και της επαναγγείωσης στη νοητική και στη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών

Η στένωση καρωτίδας αποτελεί μια συχνή αποφρακτική αγγειακή νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, έχοντας σημαντικό αντίκτυπο στις νοητικές λειτουργίες εξ αιτίας των διαταραχών στην εγκεφαλική αιματική ροή που τη συνοδεύουν, αλλά και λόγω των αιμοδυναμικών μηχανισμών των μικροεμβολισμών και της υποαιμάτωσης. Αποτυπώσεις αυτής της παθοφυσιολογικής συσχέτισης των συμπτωμάτων «αποπληξίας» και άλλων νευρολογικών εκδηλώσεων μπορούν να αναζητηθούν ακόμη και στα Ομηρικά Έπη και, αργότερα, στο έργο του Ιπποκράτη. Στη σύγχρονη εποχή, η αποτελεσματικότητα των τεχνικών καρωτιδικής επαναγγείωσης στην πρόληψη της ισχαιμικής αγγειοεγκεφαλικής νόσου μελετάται από το 1959. Η σύγχρονη, διεπιστημονική μελέτη των αλλαγών την οποία επιφέρουν η CEA ή η CAS στις νοητικές λειτουργίες των ασθενών, σε συνδυασμό με την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF), αντανακλά την ιστορική προοπτική και εξέλιξη των εμπειρικών αναγνωρίσεων και των καλλιειπών, αρχαίων, περιγραφών της κείρας σημασίας που καταλαμβάνουν τα αγγεία του τραχήλου για τη διατήρηση των νοητικών λειτουργιών αλλά και της ίδιας της ζωής. Ο μακρύς ιστορικός και επιστημονικός δρόμος ο οποίος έχει διανυθεί από τις πολεμικές μονομαχίες και τις φονικές σκηνές της Ιλιάδας και της Οδύσσειας όπου πολέμαρχοι και βασιλιάδες στοχεύουν στην τραχηλική περιοχή των αντιπάλων τους, έως την πρώτη καρωτιδική απολίνωση που διενεργήθηκε από τον Ambroise Pare, και τις λογοτεχνικές αφηγήσεις του Jose Saramago για τις αλλαγές στην καρωτιδική αιματική ροή και στην οξυγόνωση του εγκεφάλου του Βασιλιά της Πορτογαλίας Ιωάννη III, επαληθεύει το γεγονός ότι η κλινική παρατήρηση και η διαγνωστική μεθοδολογία έχουν πολλά να κερδίσουν μέσα από την επαφή τους με τα πεδία των κλασικών σπουδών, της λογοτεχνίας και της ιστορίας.

Ο εγκέφαλος, ως ολικό όργανο, είναι ένα σύστημα αισθητήριο και μαζί μορφοπλαστικό του παρόντος της ατομικής συνείδησης. Αυτός ο χρονικός ορισμός της «ψυχολογικού» λειτουργικού μέρους της συμβολικής διαδικασίας είναι ίσως και ο μόνος που έχει δικαίωμα να διατυπώσει η Νευροψυχολογία!...

Γ. Χειμωνάς

[Βασιλόπουλος Δ. 2003, μέρος VI:554–562]

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνάφεια της αθηρωματικής νόσου, άρα και της νόσου της καρωτιδικής στένωσης (carotid stenosis, CS),

με παράγοντες κινδύνου από το περιβάλλον, τη διατροφή και τον τρόπο ζωής εγείρουν την επιστημονική υπόθεση ότι η συγκεκριμένη κατηγορία παθήσεων αναδύεται αποκλειστικά στις σύγχρονες κοινωνίες, έχοντας αφήσει ανεπηρέαστους τους μακρινούς προγόνους μας. Μελέτες όμως σε μούμιες που διασώθηκαν από την αρχαία Αίγυπτο συνηγορούν υπέρ του αντιθέτου, καθώς προσδιορίστηκαν αρτηριοσκληρωτικές αλλοιώσεις σε μεγάλα αγγεία αυτών, περιλαμβανομένων και των καρωτίδων αρτηριών (ΚΑ). Ανάμεσά τους ξεχωρίζει η ταυτοποίηση ενδείξεων στεφανιαίας νόσου σε μούμια, η οποία προσδιορίστηκε ότι ανήκει σε μια Αιγύπτια πριγκίπισσα που έζησε μεταξύ 1550–1580 π.Χ. Το εν λόγω εύρημα συνιστά και την παλαιότερη απόδειξη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(5):668–675
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(5):668–675

Χ.Χ. Λιάπης^{1,2,3}

Χ.Δ. Λιάπης^{1,4}

¹Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων
Ατόμων, Αθήνα

³Επιτροπή Εμπειρογνομώνων Δημόσιας
Υγείας, Αθήνα

⁴Κλινική Αγγειακής και Ενδαγγειακής
Χειρουργικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών,
Αθήνα

Historical context of the impact
of carotid artery disease
and revascularization techniques
on patient's cognitive and mental
function

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ενδαγγειακή αποκατάσταση
Ενδαρτηρεκτομή
Ιστορική αναδρομή
Καρωτιδική νόσος
Κατάθλιψη
Νοητική λειτουργία

Υποβλήθηκε 17.8.2022

Εγκρίθηκε 10.9.2022

περιστατικού αθηροσκληρώσεως στο ανθρώπινο γένος.²

2. Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΣΤΑ ΟΜΗΡΙΚΑ ΕΠΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΕΡΓΟ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Η καίρια σημασία των ανατομικών δομών και των αγγείων του τραχήλου ήταν γνωστή από τα έτη των ομηρικών επών, όπως μαρτυρούν και οι ακόλουθοι στίχοι της Ιλιάδας για τον θάνατο του Έκτορα (Ραψ. Χ, στ. 324–329):

φαίνεται δ' ἦ κληῖδες ἀπ' ὤμων αὐχέν' ἔχουσι
λαυκανίην, ἵνα τε ψυχῆς ὠκιστος ὄλεθρος·
τῆ ρ' ἐπὶ οἱ μεμαῶτ' ἔλασ' ἔγχεϊ δῖος Ἀχιλλεύς,
ἀντικρὺ δ' ἀπαλοῖο δι' αὐχένος ἦλυθ' ἀκωκῆ·
οὐδ' ἄρ' ἀπ' ἀσφάραγον μελίη τάμε χαλκοβάραια,
ὄφρα τί μιν προτείποι ἄμειβόμενος ἐπέεσσιν

.....

κι άνοιγε μόνο άπά στην κλείδωση, λαιμό που δένει κι ώμους, πλάι στο λαρύγγι, εκεί που ο θάνατος μονοστιγμής πλάκωνει. Κι όπως χιμούσε, ο αρχοντογέννητος εκεί Αχιλλέας του ρίχνει, κι απαντικρὺ ο χαλκός ξεπρόβαλε στον τρυφερό λαιμό του μα το λαρύγγι απ' το χαλκόβαρο δεν κόπηκε κοντάρι, για να μπορεί να δώσει άπόκριση, σα θα του εμίλα εκείνος.³

(μετάφραση Ν. Καζαντζάκη – Ι.Θ. Κακριδῆ)

καθώς και αντίστοιχες αναφορές στην Οδύσσεια (εικ. 1) (Ραψ. Χ «Μνηστηροφονία», στ. 15–16):

τὸν δ' Ὀδυσσεύς κατὰ λαιμὸν ἐπισχόμενος βάλεν ἰῶ,
ἀντικρὺ δ' ἀπαλοῖο δι' αὐχένος ἦλυθ' ἀκωκῆ.
ἐκλίνθη δ' ἐτέρωσε, δέπας δέ οἱ ἔκπεσε χειρὸς



Εικόνα 1. Ο Οδυσσεύς σκοτώνει τον Αντίνοο (Paul Thomas – paulthomaspaintings.co.uk).

βλημένου, αὐτίκα δ' αὐλὸς ἀνὰ ρίνας παχὺς ἦλθεν
αἵματος ἀνδρομέοιο

.....

Κι όμως ο Οδυσσεύς σημαδεύοντας τον βρήκε με το βέλος στον λαιμό, πέρασε αντικρὺ ο χαλκός στον μαλακό του σβέρκο, κι εκείνος χτυπημένος έγείρε, του ξέφυγε η κόυπα από το χέρι, κι ευθύς απ' τα ρουθούνια ανάβλυσε παχύ ρυάκι αίμα ανθρώπινο.⁴

(μετάφραση Δ.Ν. Μαρωνίτης)

Full thro' his throat Ulysses' weapon pass'd
And pierc'd his neck. He falls, and breathes his last.
The tumbling goblet the wide floor o'erflows,
A stream of gore burst spouting from his nose;
Grim in convulsive agonies he sprawls.⁵

(Pope A. Complete poetical works. 1903.
Translations from Homer)

Αργότερα, ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τον όρο «αποπληξία», δίνοντας μια ακριβή περιγραφή των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), των πρόδρομων συμπτωμάτων τους και των παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων (ΠΙΕ [transient ischemic attacks, TIAs]), ενώ φαίνεται να γνώριζε ότι αλλοιώσεις των καρωτίδων προκαλούσαν ετερόπλευρη ημιπληγία.^{6,7}

3. ΝΕΟΤΕΡΗ ΕΠΟΧΗ

Πολύ αργότερα, το 1552, ο Γάλλος πατέρας της σύγχρονης Χειρουργικής Ambroise Paré, στο πρώτο περιστατικό χειρουργικής των καρωτίδων, πραγματοποίησε απολίνωση της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, με τον ασθενή, έναν Γάλλο στρατιώτη τραυματισμένο στην τραχηλική χώρα από κτύπημα ξίφους, να εμφανίζει αφασία και ημιπληγία μετά την επέμβαση.⁷

Πρώτος ο Chiari, το 1905 στην Πράγα, περιέγραψε με ακρίβεια τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό των εμβολικών προσβολών των εγκεφαλικών αγγείων με υλικό από τις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες των καρωτίδων. Στις 7 Ιουλίου 1927, ο Πορτογάλος Moniz ανέφερε την πρώτη περίπτωση εγκεφαλικής αγγειογραφίας στη Νευρολογική Εταιρεία των Παρισίων. Αξίζει να αναφερθεί ότι κατά την περίοδο αυτή οι αγγειογραφίες επικεντρώνονταν στην ενδοκρανιακή μοίρα των ΚΑ, διερευνώντας πιθανή μετατόπιση των αγγειακών κλάδων από όγκους, με ελάχιστο ενδιαφέρον γι' αυτή καθ' εαυτή την αγγειακή νόσο.⁸

Το 1936 ο Sjöqvist ανέφερε την πρώτη περίπτωση απόφραξης της έσω ΚΑ, επιβεβαιωμένης με αγγειογραφία του εγκεφάλου, για να ακολουθήσει το 1937 άλλη μια δη-

μοσίευση αγγειογραφικής διάγνωσης απόφραξης της έσω καρωτίδας σε 4 ασθενείς.⁸

Ακρογωνιαίιο λίθο στην κατανόηση της καρωτιδικής νόσου (carotid artery disease, CAD) αποτέλεσε η κλινική της συσχέτιση με τα ΠΙΕ, από τον Fisher, το 1951, χάρη σε νεκροτομικές μελέτες⁹ που διεξήγαγε αρχικά στο Μόντρεαλ και στη συνέχεια στη Βοστώνη. Μέχρι τη δημοσίευση των εν λόγω κλινικοανατομικών συσχετίσεων το 55% των εγκεφαλικών επεισοδίων αποδιδόταν σε αγγειόσπασμο (vasospasm). Εξ αιτίας αυτού, η συμπαθεκτομή αποτελούσε τη θεραπευτική διαδικασία εκλογής για την αντιμετώπιση της CAD, ενώ η εικαζόμενη ομοιότητα ανάμεσα στην ημικρανία και στον «αγγειόσπασμο» συνιστούσε το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο –τότε– επιχείρημα για την αιτιολόγηση των περιοδικών συμπτωμάτων οπτικής αμαύρωσης.⁹

Αξίζει να σημειωθεί, ως προς την ερευνητική και την επιδημιολογική μεταβολή που συντελέστηκε με την πάροδο του χρόνου, ότι μελέτες του 2011 ενοχοποιούν την αθηροσκληρωτική στένωση των εξωκράνιων κλάδων των καρωτίδων για το 20–30% των ΑΕΕ.^{10,11} Η διαπίστωση αυτή αφορά τόσο στα θρομβοεμβολικά όσο και στα ισχαιμικά ΑΕΕ, εμπλέκοντας, αντίστοιχα, τους παθογενετικούς μηχανισμούς τόσο του εμβολικού μετασχηματισμού (embolic transformation) μιας αθηροσκληρωτικής αλλοίωσης, όσο και της ισχαιμίας που προκαλείται από την εκ της στένωσης μειωμένη εγκεφαλική ροή αίματος.¹⁰

Όπως αναφέρει χαρακτηριστικά μελέτη που δημοσιεύτηκε 60 έτη πριν από την παρουσίαση αυτών των αποτελεσμάτων, «εκείνα τα χρόνια όλα ήταν σπασμός και τον καιρό της πρώτης δημοσίευσης σχετικά με την καρωτιδική απόφραξη γινόταν προσπάθεια να προσδιοριστεί ο τρόπος με τον οποίο η συγκεκριμένη νόσος μπορούσε να προκαλεί σπασμό».⁹

Θα χρειαστεί να φθάσουμε στο 1989 για να προσδιοριστεί η συσχέτιση ανάμεσα στην –καταγεγραμμένη με ανάλυση του υπερηχογραφικού φάσματος– καρωτιδική αιματική ροή και στην εγκεφαλική ατροφία σε ασθενείς με πολυεμφρακτική άνοια (multi-infarct dementia, MID).¹²

Προς επίρρωση των παραπάνω, το 1999 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μελέτης,¹³ σύμφωνα με την οποία η ανίχνευση σποραδικών εμβόλων –με διακρανιακή καταγραφή doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας– ήταν συχνότερη σε ασθενείς τόσο με νόσο Alzheimer (Alzheimer's disease, AD) όσο και με αγγειακή άνοια (vascular dementia, VaD) σε σχέση με ομάδα μαρτύρων, ενώ βρέθηκε να σχετίζεται και με την πρόγνωση της νοητικής έκπτωσης στους ανοϊκούς ασθενείς. Αν και η VaD και η AD, στις αμιγείς τους μορφές, αποτελούν τα δύο άκρα ενός παθολογικού φάσματος,

υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν την αλληλοεπικάλυψη της παθολογίας τους.¹³

Πειραματικά μοντέλα της VaD αναδεικνύουν –ήδη από το 1991– ενδιαφέρουσες συσχετίσεις, καθώς πρόκληση μόνιμης στένωσης και των δύο κοινών ΚΑ σε ινδικά χοιρίδια φάνηκε ότι δεν προκαλούσε ισχαιμικές αλλαγές σε διάστημα μίας ημέρας, αλλά πολλαπλά έμφρακτα σε διάστημα μίας εβδομάδας, πιθανόν εξ αιτίας είτε χρόνιας, επαναλαμβανόμενης ισχαιμίας προκαλούμενης από περιοδική απόφραξη των ΚΑ είτε λόγω χρόνιας χαμηλής αιμάτωσης, με επιμένουσες τις καταγραφόμενες διαταραχές μνήμης. Αξιοσημείωτα ελλείμματα μνήμης παρατηρήθηκαν επίσης σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων μετά από αμφοτερόπλευρη απόφραξη της κοινής καρωτίδας, η οποία βρέθηκε να προκαλεί πολλαπλά έμφρακτα και αλλαγές στη λευκή ουσία του εγκεφάλου σε διάστημα μίας εβδομάδας.¹⁴

Τα ανωτέρω επιβεβαιώθηκαν και από νεότερη μετα-ανάλυση πειραματικών μοντέλων της VaD και της αγγειακής νοητικής έκπτωσης (vascular cognitive impairment, VaCI) σε αρουραίους, όπου οι νοητικές δοκιμασίες κατέδειξαν ελλείμματα στη μνήμη εργασίας αλλά και στην επεισοδιακή μνήμη, προκληθέντα ως επί το πλείστον από αμφοτερόπλευρη απόφραξη των καρωτίδων, η οποία οδήγησε σε χρόνια υποαιμάτωση και τραυματισμό της λευκής ουσίας, με συνοδό εντόπιση αλλοιώσεων, όπως τα μικροέμφρακτα, οι αλλοιώσεις διάχυσης στη λευκή ουσία, τα ευρήματα νευρωνικού θανάτου στους ιππόκαμπους, οι εστιακές ισχαιμικές αλλοιώσεις και οι μικροαιμορραγίες.¹⁵

Ήταν όμως ουσιαστικά το 1951 όταν το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε στην εξωκράνια μοίρα των ΚΑ, η οποία μέχρι τότε θεωρείτο, από τους παθολογοανατόμους και τους κλινικούς μελετητές της «αποπληξίας», ως νεκρή ζώνη.⁸ Πλέον, αναφέρεται ότι στένωση του καρωτιδικού αυλού της τάξης του 50% και άνω συνδέεται με κατά 2,5% αύξηση του ετήσιου κινδύνου εμφάνισης ομόπλευρου προς τη στένωση ΑΕΕ.¹⁰

Η προτροπή του R. Fitzgerald, χειρουργού από τη Νέα Ορλεάνη, προς τον C.M. Fisher σχετικά με επέκταση της εφαρμογής της τότε καινοφανούς μεθόδου παράκαμψης των αποφραγμένων τμημάτων της λαγόνιας αρτηρίας, ενέβαλε στον τελευταίο την ιδέα της χειρουργικής αντιμετώπισης της CAD. Η πρώτη επιτυχής αποκατάσταση της κυκλοφορίας σε στενωμένη ΚΑ πραγματοποιήθηκε το 1951 στο Buenos Aires από τον Αργεντινό νευροχειρουργό Carrea, με τελικοτελική αναστόμωση του εγγύς τμήματος της έξω καρωτίδας με το περιφερικό τμήμα της έσω. Το 1954 δημοσιεύτηκε μια αναφορά παρόμοιας επέμβασης στο *Lancet*.⁸ Οι εν λόγω επεμβάσεις βασίστηκαν στο θεμελιώδες άρθρο του 1951.⁹

Η πρώτη CEA έλαβε χώρα στις 28 Ιανουαρίου 1953 στο Νοσοκομείο Montefiore της Νέας Υόρκης, από τους Strully, Hurwitt και Blankenberg, βασισμένη στην τεχνική ενδαρτηρεκτομής που εισήγαγε στη χειρουργική πρακτική το 1947 ο Cid dos Santos για την αντιμετώπιση της αρτηριοσκληρωτικής νόσου του αορτολαγόνιου συστήματος. Καθώς δεν μπορούσε να επιτευχθεί ανάδρομη ροή από το κρανιακό αρτηριακό άκρο, το αγγείο απολινώθηκε για να αποφευχθεί ο κίνδυνος εμβολισμού των εγκεφαλικών αγγείων. Στις 7 Αυγούστου 1953 ο DeBakey πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχή ενδαρτηρεκτομή, αλλά η εγχείρηση δημοσιεύτηκε 22 έτη αργότερα. Το 1956, οι Cooley, Al Naam και Carton πραγματοποίησαν και δημοσίευσαν την πρώτη επίσημα καταγεγραμμένη επέμβαση CEA.¹⁶

Το 1967 πραγματοποιήθηκε η πρώτη εξωκρανιακή-ενδοκρανιακή καρωτιδική αναστομωτική παράκαμψη (EC-IC by pass) από τον Yasargil, η οποία κέρδισε αμέσως έδαφος όσον αφορά στην αντιμετώπιση στενωτικών και αποφρακτικών φαινομένων της ενδοκρανιακής μοίρας της έσω καρωτίδας, με αποθαρρυντικά όμως αποτελέσματα στη συνέχεια.¹⁶

4. ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Σημαντικές για την αντιμετώπιση της CAD ήταν οι εξελίξεις και στο πεδίο της ενδαγγειακής χειρουργικής, οι ιστορικές απαρχές της οποίας τοποθετούνται περί το 1904, αρχικά όμως ως τεχνικής ενέσεως παραγόντων που, ακολουθώντας την αιματική ροή, προσέγγιζαν τις περιοχές των αγγειακών αλλοιώσεων. Από τα μέσα τις δεκαετίας του 1970 αναπτύχθηκαν τα επονομαζόμενα «μπαλονάκια» (micro-balloons) για την προσπέλαση στόχων εντός του αρτηριακού δένδρου.¹⁷

Η ιδέα της ενδαγγειακής αντιμετώπισης της CS βασίζεται στην εισαγωγή καθετήρα εντός της μηριαίας αρτηρίας, στο ύψος της βουβωνικής χώρας, υπό τοπική αναισθησία, ο οποίος στη συνέχεια προωθείται μέχρι το ύψος της στένωσης της αντίστοιχης έσω καρωτίδας. Κατά τα πρώτα έτη των ενδαγγειακών θεραπευτικών παρεμβάσεων επιτυγχανόταν διαστολή της στένωσης μέσω της διάτασης (φουσκώματος) «μπαλονιού» το οποίο ήταν προσαρμοσμένο στο άκρο του καθετήρα (balloon angioplasty), χωρίς να συνηθίζεται η εισαγωγή και ενδαγγειακών προθέσεων. Στη συνέχεια, η εισαγωγή ενδαγγειακών προθέσεων (carotid artery stenting, CAS) επικράτησε ως η ενδαγγειακή τεχνική εκλογής, σε σχέση με την απλή αγγειοπλαστική με μπαλονάκι. Η συγκεκριμένη τεχνική αποδείχθηκε ότι πλεονεκτούσε, καθώς εμφάνιζε μειωμένο κίνδυνο περιεγχειρητικής ρήξης της καρωτίδας, ενώ ακόμη και στην περίπτωση που

αυτή επισυμβεί, επιπλοκές όπως η καρωτιδική απόφραξη ή η θρομβοεμβολή περιορίζονται λόγω της διατήρησης της ενδοαυλικής ροής διά μέσου της στένωσης και της «σφράγισης» της ρήξης, οι οποίες εξασφαλίζονται χάρη στην παρουσία του νάρθηκα. Επίσης, η καλύτερη διαστολή που επιτυγχάνεται με τη χρήση του ενδαγγειακού νάρθηκα βρέθηκε ότι περιορίζει τα ποσοστά υπολειμματικών ή υποτροπιαζουσών στενώσεων, σε σύγκριση πάντα με την αγγειοπλαστική με μπαλονάκι.^{18,19}

Το 1996 ξεκίνησαν να εφαρμόζονται οι επονομαζόμενες συσκευές εγκεφαλικής προστασίας (cerebral protection devices, CPD) προς αποφυγή απομακρυσμένων εμβολισμών των εγκεφαλικών αγγείων είτε από μεταδιαστολικά συγκρίματα της αθηρωματικής πλάκας είτε από θρομβωτικό υλικό, αναφέροντας μάλιστα μείωση των μετεγχειρητικών ΑΕΕ και θανάτων.¹⁹ Οι περισσότερες συγκριτικές μελέτες συνηγορούν υπέρ της ευνοϊκής επίδρασης των CPD στα μετεγχειρητικά ποσοστά ΑΕΕ, θανάτων ή ακόμη και σιωπηλών εγκεφαλικών αλλοιώσεων στις μαγνητικές τομογραφίες (magnetic resonance imaging, MRI) διάχυσης. Καθώς όμως πολλές από αυτές τις μελέτες συγκρίνουν, αναδρομικά, σειρές ασθενών που υποβλήθηκαν κατά το παρελθόν σε «απροστάτευτες» CAS, με μεταγενέστερες σειρές ασθενών στους οποίους χρησιμοποιούνταν CPD, στις ίδιες νοσοκομειακές δομές, είναι πιθανόν πολλά από τα συγκριτικά αποτελέσματα να οφείλονται στην –προϊόντος του χρόνου αποκτηθείσα– καλύτερη επεμβατική πρακτική και να συνιστούν επίδραση και της καμπύλης μάθησης.¹⁹

5. ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΝΟΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η πρώτη μελέτη που συσχετίζει παρατηρούμενη βελτίωση στα πεδία των νοητικών λειτουργιών και της προσωπικότητας ασθενών με CS μετά από ενδαρτηρεκτομή δημοσιεύτηκε το 1976 από τον Haynes. Σύμφωνα με αυτή, 17 ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν CS >50% αξιολογήθηκαν με κατάλληλες δοκιμασίες προεγχειρητικά και 6 μήνες μετά την επέμβαση ενδαρτηρεκτομής. Συγκρινόμενοι με 9 υγιείς μάρτυρες εμφάνισαν βελτίωση στα νοητικά πεδία της λεκτικής κατανόησης, της οπτικοχωρικής αντίληψης και οργάνωσης, καθώς και λοιπή νοητική βελτίωση που αποτυπώθηκε στις δοκιμασίες αντίληψης-κινητικότητας και στη μείωση των αφασικών σημείων, ενώ από τη νευρονοητική σφαίρα αναφέρθηκε σημαντική μείωση των εκδηλώσεων άγχους, αποπροσανατολισμού, καχυποψίας, σύγχυσης και άλλων συμπτωμάτων που σχετίζονται με ανοϊκές διαδικασίες.²⁰

Από τότε ακολούθησε πληθώρα μελετών που επιχειρήσαν να προσεγγίσουν την επίδραση της επαναγγειώσης και της συνακόλουθα βελτιωμένης εγκεφαλικής αιματικής ροής στη νοητική επίδοση των ασθενών. Ιαπωνική μελέτη²¹ του 1994 διαπίστωσε βελτίωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και της νοητικής κατάστασης ασθενούς ο οποίος είχε υποβληθεί σε εξωκρανιακή-ενδοκρανιακή παράκαμψη –λόγω σοβαρών καρωτιδικών στενωτικών αλλοιώσεων– μετά από τριετή επανέλεγχο.

Ένα έτος αργότερα, το 1995, δημοσιεύτηκαν αποτελέσματα βελτίωσης της νοητικής επίδοσης ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή και οι οποίοι εμφάνιζαν εγκεφαλική αγγειακή νόσο και αυξημένο βαθμό ανωμαλιών στα P300 δυναμικά του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματός τους.²²

Το 2004 αναφέρθηκε δυσμενής επίδραση της συμπτωματικής καρωτιδικής στένωσης στη νοητική κατάσταση και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με στένωση καρωτίδας.²³ Το 2005 δημοσιεύτηκε μια μελέτη που συνηγορούσε υπέρ της βελτίωσης της εγκεφαλικής αιματικής ροής και των νοητικών επιδόσεων των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις επαναγγειώσης με τοποθέτηση ενδαγγειακών ναρθήκων στην καρωτίδα,²⁴ καθώς και μια άλλη η οποία δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική επίδραση της ίδιας επέμβασης στη νευροψυχολογική επίδοση των ασθενών.²⁵ Η συγκεκριμένη μελέτη, μάλιστα, αναφέρεται και για συχνά αντιφατικά ευρήματα ανά ασθενή, με παρατηρούμενες σημαντικές βελτιώσεις ή εκπτώσεις ανά διερευνούμενο νοητικό πεδίο.

Το ίδιο έτος αναφέρεται μετεγχειρητική νοητική έκπτωση σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ενδαρτηρεκτομή, προτείνοντας μάλιστα την προφυλακτική, προεπεμβατική χρήση του αντιοξειδωτικού παράγοντα ενταραβόνη, η οποία στη μελέτη αυτή εμφανίζεται να προφυλάσσει από τις δυσμενείς επιπτώσεις που ενδέχεται να εγκυμονεί, στο μικροκυτταρικό επίπεδο –μέσω των απελευθερούμενων ελευθέρων ριζών– η μετεγχειρητική εγκεφαλική υπεραϊμάτωση.²⁶

Σχετικά με την αλληλεπίδραση του συναισθήματος και της καρωτιδικής νόσου, ήδη από το 1992 αναφέρεται²⁷ η ανάδυση «καταθλιπτικής αντίδρασης» σε ασθενείς με CS, όπως επισημαίνουν οι Rao et al.²⁸ Ωστόσο, μελέτη²⁹ του 1980 δεν είχε διαπιστώσει διαφορά στη διάθεση ασθενών με CS και ομάδας χωρίς στένωση, πάλι σύμφωνα με τους Rao et al,²⁸ οι οποίοι παραθέτουν και δημοσίευση του 1983,³⁰ στην οποία επίσης δεν ανευρίσκονταν σημαντικές διαφορές στις καταθλιπτικόμορφες εκφάνσεις ασθενών με CS, σε σχέση τόσο με υγιείς μάρτυρες όσο και με μη αγγειοπαθείς χειρουργικούς ασθενείς.

Η εν λόγω πολύπλοκη εικόνα που χαρακτηρίζει το τοπίο της επωφελούς ή της επιβλαβούς επίδρασης των τεχνικών επαναγγειώσης στη μετεγχειρητική νευρονοητική κατάσταση των ασθενών με CS διατρέχει την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέχρι σήμερα.³¹

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα παραπάνω αποτελέσματα προσφέρουν σημαντικές ενδείξεις για τα σημεία διεπαφής της Νευρο-αγγειολογίας και για την περαιτέρω αξιοποίησή τους στην αντιμετώπιση της συστηματικής αθηροσκλήρωσης και ειδικότερα της μη στενωτικής CAD, η οποία μέχρι πρότινος θεωρείτο ασυμπτωματική,³² με στόχο πάντοτε τη μείωση του νοσηρού φορτίου των χρόνιων αγγειοεγκεφαλικών παθήσεων.³³

Εκτός από την ανάδειξη της αιτιολογικής σύζευξης της αγγειακής παθολογίας με τις παθήσεις του ανοϊκού φάσματος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η ενδελεχέστερη διερεύνηση της διαχρονικής συνάφειας που παρατηρείται ανάμεσα στις συναισθηματικές διαταραχές καταθλιπτικού τύπου και στη νοητική έκπτωση –με την τελευταία να εμφανίζει τόσο αυτοτελή/εκπτωτικά χαρακτηριστικά όσο και «ψευδο»-ανοϊκά/αναστρέψιμα χαρακτηριστικά, ως επί «ψευδοάνοιας» ή, αλλιώς, αναστρέψιμης άνοιας της κατάθλιψης (pseudodementia/reversible dementia of depression)–³⁴ με κοινό όμως παθοφυσιολογικό υπόστρωμα την αγγειακή-εγκεφαλική νόσο και υποαιμάτωση.^{35,36}

Βέβαια, η συσχέτιση της αγγειακής παθολογίας με εκδηλώσεις της ανθρώπινης νόησης και της συμπεριφοράς μπορεί να εντοπιστεί ακόμη και σε εκφάνσεις της πολιτικής και της διπλωματικής ιστορίας των περασμένων αιώνων, με χαρακτηριστικές αναφορές στον Πρόεδρο των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) Windrow Wilson, ο οποίος εμφάνισε αγγειακής αιτιολογίας νευρολογικά επεισόδια που είχαν σαφώς δυσμενή επίδραση στο απαιτητικό νοητικό πεδίο της ενάσκησης των καθηκόντων του, καθώς κατά τη συνδιάσκεψη των Παρισίων περιγράφεται από τον Γάλλο πρωθυπουργό, ιατρό κατά σπουδές G.B. Clemenceau, ως «μυστικοπαθής, αμυντικός, αδιάκριτος στην κριτική του για τους άλλους, ευερέθιστος, καυστικός και παρανοειδής, καθώς και επαυξανόμενα εγωκεντρικός». Ήδη, από τις αρχές του 1917 αναφέρεται ότι παρουσίαζε συμπεριφορικές μεταβολές, εμφανίζοντας ξεροκέφαλη πίστη στο δίκαιό του, ακλόνητη βεβαιότητα στην οπτική του και ακαμψία στη σκέψη του. Όλα αυτά εμφανίστηκαν πριν από την εισβολή της σοβαρής ημιπληγίας με ημιαγνώσια, αλλά πάντοτε εντός του πλαισίου της επιδεινούμενης ανοϊκής του διαταραχής,³⁷ προφανώς με υποκείμενη αγγειακή παθολογία. Αλλά και ο Βυζαντινός Αυτοκράτορας Μανουήλ Β΄ Παλαιολόγος,

πατέρας του Κωνσταντίνου Παλαιολόγου ΙΑ, αναφέρεται ότι το 1422 υπέστη «το της ημιπληξίας νόσημα», χωρίς να προσδιορίζεται αν η ημιπληξία του αφορούσε στο αριστερό ή στο δεξιό του σωματικό ημιμόριο, όπου στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να εμφανιζόταν και αφασία.³⁸ Λόγω της αναπηρίας αυτής αποσύρθηκε από τον δημόσιο βίο και πέθανε 3 έτη αργότερα ως μοναχός Ματθαίος, σε ηλικία 77 ετών.³⁹ Πολλά έτη μετά, αναφέρθηκε ότι αμφοτερόπλευρη απόφραξη των έσω καρωτιδίων, για τις οποίες είχε αποκλειστεί το ενδεχόμενο διενέργειας ενδαρτηρεκτομής, δεν εμπόδιζε έναν «πνευματικό γίγαντα» από το να συνεχίσει να ασχολείται για 8 επί πλέον έτη με την ακαδημαϊκή διδασκαλία και τη φιλοσοφική συγγραφή σε ένα μεγάλο πανεπιστήμιο,⁴⁰ ενώ το 2017 μια άλλη μελέτη, συσχετίζοντας πειραματικά και κλινικά δεδομένα, υπογράμμισε τη σημαντική αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στα χαρακτηριστικά των VaCI, VaD και AD, με την εγκεφαλική υποαιμάτωση να συνιστά τον κοινό υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό ο οποίος συμμετέχει κατά μείζονα λόγο στη νοητική έκπτωση και στην εκφυλιστική διαδικασία που οδηγεί στις ανοϊκές εκδηλώσεις. Η παρατεταμένη εγκεφαλική υποαιμάτωση προκαλεί εξασθένηση της λευκής ουσίας, η οποία αποτελεί παράγοντα-κλειδί στην εκδήλωση τόσο AD όσο και άνοιας που σχετίζεται με τη νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου (cerebral small vessel disease, SVD),⁴¹ με ακόμη πιο πρόσφατες αναφορές³³ να υποσημαίνουν τη συσχέτιση της συστηματικής αθηρωματικής φλεγμονής («αθηροφλεγμονής» – atheroinflammation) με τη συνυφασμένη βαρύτητα της SVD.

Πολύ πριν τεθούν στη διάθεση της ανθρώπινης γνώσης τα συγκεκριμένα ευρήματα, συσχέτιση της βελτίωσης της

αιματικής ροής του εγκεφάλου –και μάλιστα της οξυγόνωσης αυτού– με την αύξηση των νοητικών επιδόσεων μπορεί να ανιχνευτεί ιστορικά –αν και με αρκετές λογοτεχνικές προσμίξεις– σε αντλούμενη από τον 16ο αιώνα αναφορά του νομπελίστα συγγραφέα Ζοζέ Σαραμάγκου⁴² στον τότε βασιλιά της Πορτογαλίας Ιωάννη Γ', στο βιβλίο «Το ταξίδι του ελέφαντα»:

“...χωρίς εμφανή λόγο, εκτός αν, ίσως λέμε, μιας και είναι πολύ νωρίς για να το γνωρίζουμε με επιστημονική βεβαιότητα, ευθυνόταν η απότομη οξυγόνωση του αίματος και η παρεπόμενη ανανέωση της κυκλοφορίας στο εσωτερικό της κεφαλής, σκέφθηκε κάτι που υπό φυσιολογικές περιστάσεις σίγουρα ποτέ δεν θα διανοείτο.”

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μακρύς ιστορικός και επιστημονικός δρόμος ο οποίος έχει διανυθεί από τις πολεμικές μονομαχίες και τις φονικές σκηνές της Ιλιάδας και της Οδύσσειας, όπου πολέμαρχοι και βασιλιάδες στοχεύουν στην τραχηλική περιοχή των αντιπάλων τους, μέχρι τους σύγχρονους ιατρικούς καιρούς όπου αναζητούνται παράγοντες οξειδωτικού stress, προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, στις βιοχημικές αναλύσεις ασθενών με CS, για τον προσδιορισμό πιθανής συσχέτισης των αλλαγών της συστηματικής οξειδωτικής κατάστασης με την αγγειακή επούλωση και αναδιαμόρφωση που ακολουθούν την καρωτιδική επαναγγείωση,⁴³ επαληθεύει το γεγονός ότι η κλινική παρατήρηση και η διαγνωστική μεθοδολογία έχουν πολλά να κερδίσουν μέσα από την επαφή τους με τα πεδία των κλασικών σπουδών, της λογοτεχνίας και της ιστορίας.

ABSTRACT

Historical context of the impact of carotid artery disease and revascularization techniques on patient's cognitive and mental function

C.C. LIAPIS,^{1,2,3} C.D. LIAPIS^{1,4}

¹National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ²Therapy Center for Dependent Individuals, Athens,

³Committee of Public Health Experts, Athens, ⁴Clinic of Vascular and Endovascular Surgery, Athens Medical Center, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(5):668–675

Carotid stenosis is a common vascular occlusive disease related to increased risk of stroke and considered to have a severe impact on cognition, due to cerebral blood flow disorders, as well as due to the hemodynamic mechanisms of microemboli and hypoperfusion. Depictions of this pathophysiological correlation with apoplectic symptoms and other neurological manifestations can be traced back to the Homeric Epics and later to the Hippocratic Corpus. In modern times, the effectiveness of carotid artery revascularization technics in preventing ischemic cerebrovascular disease has been studied since 1959. Modern, multidisciplinary examination of changes in cognitive function follow-

ing CEA or CAS in relation to cerebral blood flow (CBF) reflects the historical perspective and evolution of the empirical recognition and belletristic, ancient descriptions of the core significance that cervical vessels pose in preserving mental functioning, as well as human life *per se*. The long historic and scientific road that has been traversed from war duels and killing scenes in the Iliad and the Odyssey, where warlords and kings used to aim at their opponents cervical and jugular region, to Ambroise Pare's first carotid ligation and to Jose Saramago's narrations about King John's III carotid blood flow and cerebral oxygen supply alternations, verifies that clinical observation and diagnostic methodology might have a lot to gain through contact with the fields of classical studies, literature and history as well.

Key words: Carotid artery disease, Carotid artery stenting, Carotid endarterectomy, Cognitive function, Depression, Historical context

Βιβλιογραφία

- VASSILOPOULOS D. *Neurology: Epitome of theory and practice*. Paschalidis PC Medical Publications, Athens, 2003:554–562
- ALLAM AH, THOMPSON RC, WANN LS, MIYAMOTO MI, NUR EL-DIN AEL-H, EL-MAKSOUH GA ET AL. Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: The Horus study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011, 4:315–327
- MONRO DB, ALLENTW (eds). *Homer's Iliad*. Translation: Kazantzakis N, Kakrides JT (Παφ. Χ, στ. 324–329), Oxford, 1920
- HOMER. *Homers' Odyssey*. Translation: Maronites DN (Παφ. Χ «Μνηστηροφονία» στ. 15–16). Triandaphyllidis Foundation, Athens, 2009
- POPE A. *The complete poetical works of Alexander Pope*. Translations from Homer (ed), Boynton HW, Boston, New York, Houghton, Mifflin & Co, 1903, New York, 2011
- ROBICSEK F, ROUSH TS, COOK JW, REAMES MK. From Hippocrates to Palmaz-Schatz, the history of carotid surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004, 27:389–397
- ROBICSEK F. The medical history of extracranial cerebrovascular disease. In: Robicsek F (ed) *Extracranial cerebrovascular disease*. MacMillan, New York, 1986
- ESTOL CJ. Dr C. Miller Fisher and the history of carotid artery disease. *Stroke* 1996, 27:559–566
- FISHER C. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951, 65:346–377
- 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
- BALUCANI C, SILVESTRINI M. Carotid atherosclerotic disease and cognitive function: Mechanisms identifying new therapeutic targets. *Int J Stroke* 2011, 6:368–369
- YAMASHITA K, KOBAYASHI S, YAMAGUCHI S, KITANI M, OKADA K, FUJIHARA S ET AL. Correlation between carotid blood flow and brain atrophy in patients with multi-infarct dementia. *Gerontology* 1989, 35:192–197
- KALARIA RN, BALLARD C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999, 13(Suppl 3):115–123
- NARITOMI H. Experimental basis of multi-infarct dementia: Memory impairments in rodent models of ischemia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991, 5:103–111
- JIWA NS, GARRARD P, HAINSWORTH AH. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: A systematic review. *J Neurochem* 2010, 115:814–828
- BAMBAKIDIS NC, CHOWDHRY SA. Cerebral revascularization for ischemic disease in the 21st century. *J Neurointerv Surg* 2010, 2:229–236
- RICHLING B. History of endovascular surgery: Personal accounts of the evolution. *Neurosurgery* 2006, 59(Suppl 5):S30–S38
- BONATI LH, ENGELTER ST, LYRER PA. Carotid artery stenting. *Swiss Med Wkly* 2012, 142:w13619
- THERON JG, PAYELLE GG, COSKUN O, HUET HF, GUIMARAENS L. Carotid artery stenosis: Treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996, 201:627–636
- HAYNES CD, GIDEON DA, KING GD, DEMPSEY RL. The improvement of cognition and personality after carotid endarterectomy. *Surgery* 1976, 80:699–704
- TSUDA Y, YAMADA K, HAYAKAWA T, AYADA Y, KAWASAKI S, MATSUO H. Cortical blood flow and cognition after extracranial-intracranial bypass in a patient with severe carotid occlusive lesions. A three-year follow-up study. *Acta Neurochir (Wien)* 1994, 129:198–204
- KÜGLER CF, VLAJIC P, FUNK H, RAITHEL D, PLATT D. The event-related P300 potential approach to cognitive functions of nondemented patients with cerebral and peripheral arteriosclerosis. *J Am Geriatr Soc* 1995, 43:1228–1236
- BAKKER FC, KLIJN CJM, VAN DER GROND J, KAPPELLE LJ, JENNEKENS-SCHINKEL A. Cognition and quality of life in patients with carotid artery occlusion: A follow-up study. *Neurology* 2004, 62:2230–2235
- MOFTAKHAR R, TURK AS, NIEMANN DB, HUSSAIN S, RAJPAL S, COOK T ET AL. Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005, 26:1772–1780
- LEHRNER J, WILLFORT A, MLEKUSCH I, GUTTMANN G, MINAR E, AHMADI R ET AL. Neuropsychological outcome 6 months after unilateral carotid stenting. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005, 27:859–866
- OGASAWARA K, YAMADATE K, KOBAYASHI M, ENDO H, FUKUDA T, YOSHIDA K ET AL. Effects of the free radical scavenger, edaravone, on the development of postoperative cognitive impairment in patients undergoing carotid endarterectomy. *Surg Neurol* 2005, 64:309–313
- SANDS LP, MEREDITH W. Blood pressure and intellectual func-

- tioning in late midlife. *J Gerontol* 1992, 47:P81–P84
28. 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
29. KELLY MP, GARRON DC, JAVID H. Carotid artery disease, carotid endarterectomy, and behavior. *Arch Neurol* 1980, 37:743–748
30. PARKER JC, GRANBERG BW, NICHOLS WK, JONES JG, HEWETT JE. Mental status outcomes following carotid endarterectomy: A six-month analysis. *J Clin Neuropsychol* 1983, 5:345–353
31. LIAPIS CC. The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders. *Psychiatriki* 2022, doi: 10.22365/jpsych.2022.083
32. MARTINIĆ-POPOVIĆ I, LOVRENČIĆ-HUZJAN A, DEMARIN V. Advanced asymptomatic carotid disease and cognitive impairment: An understated link? *Stroke Res Treat* 2012, 2012:981416
33. 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, 12:690935
34. DOBIE DJ. Depression, dementia, and pseudodementia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002, 7:170–186
35. 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
36. KAŹMIERSKI P, KASIELSKA A, BOGUSIAK K, LYSAKOWSKI M, STELAŹGOWSKI M. Influence of internal carotid endarterectomy on patients' life quality. *Pol Przegl Chir* 2012, 84:17–22
37. OWEN D, DAVIDSON J. Hubris syndrome: An acquired personality disorder? A study of US Presidents and UK Prime Ministers over the last 100 years. *Brain* 2009, 132:1396–1406
38. VASSILOPOULOS D, POULAKOU-REBELAKOU E. The three last years of Manuel II Palaeologus' reign between two stroke attacks: Aphasia or not? *J Hist Neurosci* 2011, 20:277–283
39. VASSILOPOULOS D. *Constantine XI Palaiologos*. Eurasia Publications, Athens, 2011
40. BARNETT HJM. The inappropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ* 2004, 171:473–474
41. DUNCOMBE J, KITAMURA A, HASE Y, IHARA M, KALARIA RN, HORSBURGH K. Chronic cerebral hypoperfusion: A key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)* 2017, 131:2451–2468
42. SARAMAGO J. *The elephant's journey*. Houghton Mifflin Harcourt, Boston, 2010
43. LI X, GUO D, HU Y, CHEN Y. Oxidative stress and inflammation are associated with coexistent severe multivessel coronary artery stenosis and right carotid artery severe stenosis in elderly patients. *Oxid Med Cell Longev* 2021, 2021:2976447
44. DANCE A. How the arts can help you to craft a successful research career. *Nature* 2021, 590:351–353
- Corresponding author:*
C.C. Liapis, Therapy Center for Dependent Individuals, President's Office, 24 Sorvolou street, 4th Floor, 116 36 Athens, Greece.
e-mail: chliapis@yahoo.gr
-