

Journal Pre-proof

Cerebellar cognitive affective syndrome and vertebrobasilar ischemia. From cerebello-cerebral diaschisis to “dysmetria of thought”

Christos Ch. Liapis

DOI: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2024.012>

To appear in: Psychiatriki Journal

Received date: 28 November 2023

Accepted date: 9 September 2024

Please cite this article as: Christos Ch. Liapis, Cerebellar cognitive affective syndrome and vertebrobasilar ischemia. From cerebello-cerebral diaschisis to “dysmetria of thought”, Psychiatriki (2024), doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2024.012>

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

Παρεγκεφαλιδικό νοητικο-συναισθηματικό σύνδρομο και σπονδυλοβασική ισχαιμία. Από την παρεγκεφαλιδο-εγκεφαλική διάσχιση στη “δυσμετρία της σκέψης”

Χρίστος Χ. Λιάπης¹⁻³

1. *Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων, Αθήνα.*
2. *Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αθήνα*
3. *Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας, Αθήνα*

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 28 Νοεμβρίου 2023 / Αναθεωρήθηκε 6 Ιουνίου 2024 / Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 18 Σεπτεμβρίου 2024

-----ΠΕΡΙΛΗΨΗ-----

Μαζί με τον ρόλο της παρεγκεφαλίδας στον συντονισμό των κινητικών λειτουργιών, επαναδιατυπώνεται, το τελευταίο διάστημα, μια πιθανή παρεγκεφαλιδική (δυσ)ρυθμιστική επίδραση στις νοητικές και συναισθηματικές λειτουργίες-διαταραχές. Κατ' ανάλογο τρόπο, η μελέτη της επίδρασης της στενωτικής παθολογίας των αγγείων του εγκεφάλου στην εκδήλωση των προαναφερθέντων διαταραχών δεν θα πρέπει να περιορίζεται στην παράθεση των κυκλοφορικών δυσλειτουργιών των καρωτίδων αρτηριών, αλλά να επεκτείνει το μεθοδολογικό της πλαίσιο στη συνεκτίμηση της ακεραιότητας του σπονδυλοβασικού συστήματος (VBS) αιμάτωσης της παρεγκεφαλίδας και της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας, εν γένει. Μολονότι η σπονδυλοβασική κυκλοφορική δυσλειτουργία έχει επισημανθεί από δεκαετιών ως αιτία προοδευτικής μνημονικής έκπτωσης -άνοιας, λόγω πολλαπλών εμφράκτων σε κρίσιμες, για τις νοητικές και συναισθηματικές λειτουργίες, περιοχές του εγκεφάλου, δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς το κατά πόσον η ανεπάρκεια του VBS σχετίζεται με επιδείνωση της νοητικής και συναισθηματικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής (QoL) των ασθενών. Ενδεικτικά στοιχεία παθοφυσιολογικής και ανατομολειτουργικής συσχέτισης του VBS με τα ανωτέρω πεδία αποτελούν το παρεγκεφαλιδικό νοητικο-συναισθηματικό σύνδρομο (CCAS) και το φαινόμενο της παρεγκεφαλιδο-εγκεφαλικής διάσχισης (CCCD). Οι νοητικές και ψυχιατρικές συνιστώσες του CCAS, μαζί με την αταξική κινητική αναπηρία συναπαρτίζουν εννοιολογικά την υπόθεση της «δυσμετρίας της σκέψης». Σημαντικός είναι ο διαγνωστικός ρόλος των νευρονοητικών και ψυχιατρικών διαταραχών που προηγούνται της κινητικής σημειολογίας παθήσεων οι οποίες έχουν στο επίκεντρο της παθοφυσιολογίας τους την παρεγκεφαλίδα, όπως οι παρεγκεφαλιδικές αταξίες, όπου, η έγκαιρη αναγνώριση του CCAS μπορεί να διευκολύνει θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της QoL. Η παρεγκεφαλιδική παθολογία, είτε εκφυλιστικής είτε αγγειακής αιτιολογίας, επί εδάφους ανεπάρκειας του VBS ή άλλων χειρουργικών παθήσεων του οπίσθιου κρανιακού βόθρου, συνδέεται με γενικότερη υποβάθμιση της QoL των ασθενών η οποία σχετίζεται με επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών και με (συν)εκδηλούμενες συναισθηματικές διαταραχές. Μελέτες και σε ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν τα συμπεράσματα αυτά. Καθώς η σπονδυλοβασική ανεπάρκεια φαίνεται να ευθύνεται για ψυχιατρικές και νευρολογικές εκδηλώσεις, γίνεται κατανοητό πως, χωρίς επισταμένη ανασκόπηση των κυκλοφορικών διαταραχών του VBS, δεν είναι δυνατόν να αποσαφηνισθεί η πλήρης σύνδεση δυσλειτουργιών της εγκεφαλικής κυκλοφορίας με την πρόκληση νευρονοητικών ελλειμμάτων. Η μελέτη των διαταραχών αιμάτωσης της

παρεγκεφαλίδας συμβάλλει στην εφαρμογή βέλτιστων κλινικών πρακτικών στη διαγνωστική προσέγγιση ανοϊκών και συναισθηματικών διαταραχών, διευρύνοντας το επιστημονικό πεδίο σύγκλισης νευροεπιστημών και αγγειολογίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Παρεγκεφαλιδικό νοητικό-συναισθηματικό σύνδρομο, σπονδυλοβασική ισχαιμία, παρεγκεφαλο-εγκεφαλική διάσχιση, δυσμετρία της σκέψης.

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 πιθανότητα παρεγκεφαλιδικής ρυθμιστικής επίδρασης στα πεδία των νοητικο-συναισθηματικών λειτουργιών συγκεντρώνει ιδιαίτερο ενδιαφέρον,¹⁻³ καθώς υποστηρίζεται η ανάγκη αναθεώρησης της αντίληψης που περιόριζε τον ρόλο της παρεγκεφαλίδας στον συντονισμό των κινήσεων.

Η παθολογία των αγγείων του εγκεφάλου, περιλαμβάνουσα τα στενωτικά φαινόμενα των καρωτίδων (carotid stenosis–CS) ή /και των σπονδυλικών αρτηριών, ως αποτέλεσμα είτε ενδαυλικού σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας είτε αύξησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (intima media thickness–IMT) αυτών, μειώνει την αιματική ροή προς τον εγκέφαλο,⁴ με αντίκτυπο στη νοητική και συναισθηματική κατάσταση των ασθενών.⁵ Η μελέτη της επίδρασης της στενωτικής αγγειοεγκεφαλικής παθολογίας στην εκδήλωση νευρο-νοητικών /συναισθηματικών διαταραχών⁶ δεν θα πρέπει να περιορίζεται στην παράθεση των κυκλοφορικών δυσλειτουργιών των καρωτίδων, αλλά να επεκτείνεται στη συνεκτίμηση του σπονδυλοβασικού συστήματος (vertebrobasilar system -VBS) αιμάτωσης της παρεγκεφαλίδας και της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας, εν γένει.

Καθώς αυξάνεται το ενδιαφέρον πάνω στις κλινικές οντότητες της “αγγειακής άνοιας” (“vascular dementia”) και της “αγγειακής κατάθλιψης” (“vascular depression”) και των συνοδών αγγειακών παραγόντων κινδύνου, η CS φαίνεται να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου νοητικής έκπτωσης, με κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς τους μικροεμβολισμούς και την εγκεφαλική υποαιμάτωση.⁷ Η CS σχετίζεται, επίσης, με καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση.⁸

Η αποφρακτική νόσος των καρωτίδων (carotid artery disease –CAD) έχει μελετηθεί εκτενώς ως προς τη σύνδεσή της με τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.) και με την υποαιμάτωση του εγκεφάλου,^{6,9,10} στην προέκταση των οποίων ανιχνεύεται δυσμενής αντίκτυπος στην ποιότητα ζωής (quality of life – QoL) των ασθενών,^{6,10,11} κυρίως εξαιτίας νοητικής έκπτωσης.¹²⁻¹⁸ Η τελευταία, ακόμη και στις περιπτώσεις ασυμπτωματικής CS, προσδιορίζεται ανεξάρτητα από τους συνυπάρχοντες αγγειακούς παράγοντες κινδύνου,¹³ ενώ αρνητική επίδραση στην QoL έχουν και τα, συχνώς, συνεκδηλούμενα καταθλιπτικά συμπτώματα.¹¹ Δεν έχει, όμως, ερευνηθεί εξίσου το κατά πόσον ανεπάρκεια του VBS σχετίζεται με επιδείνωση της νοητικής και συναισθηματικής κατάστασης και της γενικότερης QoL των ασθενών.¹⁹

Δυσλειτουργία του VBS είχε ήδη επισημανθεί, από μακρού, ως αιτία προοδευτικής μνημονικής έκπτωσης και άνοιας, λόγω πολλαπλών ισχαιμικών επεισοδίων και εμφράκτων στις παρα-αμυγδαλοειδείς περιοχές, καθώς και σε άλλες δομές του μεταιχμιακού συστήματος ή του φλοιού, που αρδεύονται από την οπίσθια εγκεφαλική κυκλοφορία.²⁰ Νεότερες μελέτες σε αρουραίους έχουν αναδείξει ότι ισχαιμία της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας (posterior circulation ischemia - PCI) μπορεί να οδηγήσει σε νευρωνική καταστροφή κυρίως σε περιοχές του ιπποκάμπου, του εγκεφαλικού φλοιού, του θαλάμου,

του ραβδωτού σώματος και της παρεγκεφαλίδας.^{21,22}

Το κενό που παρατηρείται στη συνδυαστική αποτίμηση των ερευνητικών αποτελεσμάτων, το οποίο επιχειρεί να καλύψει η παρούσα εργασία, γίνεται ακόμη εμφανέστερο συνεκτιμώντας το ότι έμφρακτα της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας (posterior circulation infarction -POCI) αντιστοιχούν στο 20% των ισχαιμικών Α.Ε.Ε., γεγονός που συνεπάγεται μεγάλο αριθμό επιβιωσάντων ασθενών με εκδηλούμενες, μετά το εγκεφαλικό (post-stroke), διαταραχές και ένα, αντίστοιχα μεγάλο βάρος για την κοινωνία.^{22,23}

Επαληθεύεται, λοιπόν, από μεγάλο όγκο σύγχρονων ερευνητικών δεδομένων, η υπόθεση ότι η παρεγκεφαλίδα τροποποιεί τη σκέψη και το συναίσθημα κατά τον ίδιο τρόπο που ρυθμίζει και τον κινητικό έλεγχο,^{1,2,24} με αποτέλεσμα να ανοίγονται νέες θεραπευτικές ευκαιρίες στα πεδία της κατανόησης των μηχανισμών της νόησης, της συμπεριφορικής νευρολογίας και της νευρο-ψυχιατρικής.^{24,25}

Σπονδυλοβασικό σύστημα και νευρονοητική λειτουργία

Νοητικο-συναισθηματικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο

Ενδεικτικό, μάλιστα, της παθοφυσιολογικής και της ανατομολειτουργικής συσχέτισης του σπονδυλοβασικού συστήματος (vertebrobasilar system -VBS) με τη νοητική και συναισθηματική δυσλειτουργία αποτελεί τόσο το παρεγκεφαλιδικό νοητικο-συναισθηματικό σύνδρομο (cerebellar cognitive affective syndrome -CCAS),²⁵⁻³⁰ όσο και το φαινόμενο της παρεγκεφαλιδο-εγκεφαλικής διάσχισης (crossed cerebello-cerebral diaschisis -CCCD).³⁰⁻³²

Οι νοητικές και ψυχιατρικές συνιστώσες του CCAS, μαζί με την αταξική κινητική αναπηρία, συναπαρτίζουν εννοιολογικά την υπόθεση της «δυσμετρίας της σκέψης» (dysmetria of thought).^{1,24,28} Η παρεγκεφαλιδική βλάβη εκδηλώνεται ως αταξία όταν εμπλέκεται η πρόσθια, αισθητικο-κινητική, παρεγκεφαλίδα και ως CCAS όταν η παθολογία εντοπίζεται στην οπίσθια (νοητικο-συναισθηματική) παρεγκεφαλίδα (που εμπλέκεται στη νοητική επεξεργασία) ή στον σκώληκα (που καλείται και «μεταιχμιακή παρεγκεφαλίδα»)^{24,28,30}.

Το 1998 οι Schmahmann & Sherman περιέγραψαν το CCAS που περιλαμβάνει ελλείμματα στις εκτελεστικές, τις οπτικοχωρικές και τις γλωσσικές ικανότητες, με συνοδές συναισθηματικές διαταραχές.^{1,2,24,28,33} Οι τελευταίες ποικίλλουν από τη συναισθηματική άμβλυση και την κατάθλιψη, έως την άρση αναστολών και τις ψυχωσικές εκδηλώσεις. Οι νοητικές και συναισθηματικές διαταραχές μπορεί να συνοδεύουν τις παρεγκεφαλιδικές νόσους ή να αποτελούν την κυρίαρχη εκδήλωσή τους, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση και την κλινική διαχείριση ασθενών με παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία.^{24,28,31,32} Σημαντικός είναι ο διαγνωστικός ρόλος των νοητικών διαταραχών και των ψυχιατρικών εκδηλώσεων, ως πρώιμων συμπτωμάτων που εμφανίζονται πριν από την κινητική σημειολογία κλινικών οντοτήτων που έχουν στο επίκεντρο της παθοφυσιολογίας τους την παρεγκεφαλίδα, όπως οι παρεγκεφαλιδικές αταξίες (cerebellar ataxias-CA).²⁴⁻³⁶

Κλινικώς, προτείνεται ο διαχωρισμός του παρεγκεφαλιδικού συνδρόμου στο κινητικό παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, στο αιθουσαίοπαρεγκεφαλιδικό σύνδρομο και στο CCAS. Αυτός ο διαχωρισμός ενισχύεται από ανατομικά και νευροαπεικονιστικά ευρήματα, καθώς υποστηρίζεται ότι τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα, δύο μείζονες υποφλοιώδεις κόμβοι, συνδέονται με δισυναπτικές οδούς (disynaptic pathways) που εξασφαλίζουν αμφίπλευρη επικοινωνία.^{24,37}

Τα νευροπαθολογικά μοτίβα στους διάφορους υποτύπους της νωτιοπαρεγκεφαλιδικής αταξίας (spino-cerebellar ataxia -SCA), υποδηλώνουν ότι οι προσδιορισθείσες νοητικές ανεπάρκειες δεν εξαρτώνται τόσο από την παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, αλλά αποτελούν εκδήλωση της διαταραγμένης φλοιοπαρεγκεφαλιδικής δικτύωσης, κυρίως στο επίπεδο της γέφυρας.^{24,38} Την ίδια στιγμή, ποσοτικές μελέτες με SPECT αποκαλύπτουν ελλείμματα

διάχυσης στις ανατομο-κλινικώς “ύποπτες” υπερσκοηνίδιες περιοχές που υποβοηθούν τις λεκτικές και εκτελεστικές λειτουργίες, τη χωρική νόηση και τη ρύθμιση συναισθήματος-συμπεριφοράς, τόσο σε παιδιά³² όσο και σε ενήλικες²⁹ με σύνδρομο οπισθίου [κρνιακού] βόθρου (posterior fossa syndrome - PFS), προκληθέν είτε από εκτομή όγκων (ανάλογης εντόπισης) είτε από χειρουργική εκκένωση ενδοπαρεγκεφαλιδικού αιματώματος.^{29,32}

Μελέτες, μάλιστα, σε ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν πως νοητικά ελλείμματα στη SCA τύπου1 μπορεί να οφείλονται σε συνδυασμό παρεγκεφαλιδικών και εξωπαρεγκεφαλιδικών δυσλειτουργιών.^{24,39,40,41} Ταυτόχρονα, η έγκαιρη αναγνώριση του CCAS σε παιδιά με Αταξία-Τηλαγγειεκτασία, φαίνεται πως διευκολύνει τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της QoL.^{24,42}

Οπίσθια Εγκεφαλική Ισχαιμία

Με τον όρο σπονδυλοβασική ισχαιμία (vertebrobasilar ischemia -VBI) ή ανεπάρκεια (vertebrobasilar insufficiency - VBI) περιγράφεται μία κλινική οντότητα οφειλόμενη σε διαταραχές της αιμάτωσης είτε όλου του εγκεφάλου, είτε εστιακής εντόπισης, λόγω απόφραξης της σπονδυλικής αρτηρίας ή συναφών εμβολικών επεισοδίων. Η παρεγκεφαλιδική, λοιπόν, παθολογία είτε εκφυλιστικής αιτιολογίας^{24,28,31,32,42} είτε αγγειακού υποστρώματος επί εδάφους ανεπάρκειας του VBS19 ή άλλων χειρουργικών παθήσεων του οπίσθιου κρνιακού βόθρου,^{29,32} συνδέεται με γενικότερη υποβάθμιση της QoL των ασθενών η οποία σχετίζεται με επιδείνωση των νοητικών τους λειτουργιών και με (συν)εκδηλούμενες συναισθηματικές διαταραχές,^{24,28,33} ενώ μελέτες και σε ζωικά μοντέλα έρχονται να υποστηρίξουν τα συμπεράσματα αυτά.^{24,40,41,43,44}

Η VBI/VBSI εμφανίζεται με μεγάλη ποικιλία μη χαρακτηριστικών συμπτωμάτων, όπως επεισόδια ζάλης, ίλιγγοι, διαταραχές της όρασης, πτώσεις (drop attacks), παραισθησίες, αφασικές και κινητικές διαταραχές.⁴⁵ Κατ’ ανάλογο τρόπο, υπογραμμίζεται πως στην PCI, το πρωταρχικό σύμπτωμα είναι ο ίλιγγος,⁴⁶ ο οποίος αποτελεί, μάλιστα, πρόδρομο σύμπτωμα των POCI, μολονότι οι μείζονες κινητικές και αισθητικές οδοί παραμένουν άθικτες μετά από αυτά.^{47,48} Κλινικές αποδείξεις υποδηλώνουν, επιπλέον, ότι ο καλούμενος ισχαιμικός ίλιγγος [της] οπίσθιας κυκλοφορίας (posterior circulation ischemic vertigo -PCIV) εμφανίζει υψηλό κίνδυνο υποτροπής όταν συνυπάρχουν άγχος, κατάθλιψη ή άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.^{49,50}

Προκύπτει, επίσης, συσχέτιση νοητικής έκπτωσης και χρόνιας κυκλοφορικής εγκεφαλοπάθειας οφειλόμενης σε ανεπάρκεια του VBS,^{22,27,51,52} με την PCI να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση όχι μόνον νοητικής έκπτωσης,^{53,54} αλλά και κατάθλιψης μετά από εγκεφαλικό (post-stroke depression -PSD).⁵⁴ Σημειώνεται όμως πως ασθενείς με POCI, όπως και ασθενείς με κενοχωριώδη έμφρακτα της εγκεφαλικής κυκλοφορίας (lacunar circulation infarction LACI) εμφάνιζαν μικρότερη συχνότητα έκπτωσης των νοητικών τους λειτουργιών, συγκρινόμενοι με ασθενείς με μερική απόφραξη της πρόσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας (partial anterior circulation infarction -PACI),⁵⁴ αν και αυτό δεν επιβεβαιώνεται σε άλλη μελέτη όπου οι βαθμολογίες στην κλίμακα νοητικής αξιολόγησης του Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment -MOCA), στους 3-6μήνες μετά το εγκεφαλικό δεν διέφεραν με βάση την πρόσθια ή την οπίσθια εντόπιση του αγγειακού εγκεφαλικού συμβάματος (25.0±4.5 /25.4 ±3.9,P=0.407).⁵⁵ Σε κάθε περίπτωση, όμως, προσδιορίστηκε συσχέτιση μεταξύ της -μετά το εγκεφαλικό- νοητικής έκπτωσης (ανιχθευθείσας μέσω των βαθμολογιών στη MOCA, 3-6μήνες μετά το εγκεφαλικό) και του κινδύνου επανεμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με συμπτωματική αθηρωσκληρωτική νόσο του εγκεφάλου.⁵⁵

Διαταραχές μνήμης και οπτική αγνωσία αποτελούν επιπλοκές όχι μόνον των POCI αλλά και της VBI, χωρίς την παρουσία συνοδών «δομικών» εμφράκτων. Η νοητική έκπτωση δύναται να αποτελεί εκδήλωση παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων (transient ischemic attacks -TIE) επιμένοντας ακόμη και μετά την αποδρομή των σχετιζόμενων με την ισχαιμία συμπτωμάτων. Για τον λόγο αυτό, η έγκαιρη εντόπιση νοητικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με

VBI είναι σημαντική, καθώς τόσο η τοποθέτηση ενδοαυλικών προθέσεων (stents),^{27,53,56-58} όσο και η συντηρητική ιατρική θεραπεία μπορούν να οδηγήσουν σε νοητική βελτίωση.^{53,56} Σημειώνεται, βέβαια, πως η προαναφερθείσα συσχέτιση μεταξύ της -μετά το εγκεφαλικό- νοητικής έκπτωσης και του κινδύνου επανεμφάνισης ΑΕΕ ήταν εντονότερη σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση εντοπισμένη στην πρόσθια εγκεφαλική κυκλοφορία, σε σχέση με εκείνους όπου εμφάνιζαν ενδοκρανιακή αθηρωματική παθολογία αποδιδόμενη σε διαταραχές της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας.⁵⁵

Υπογραμμίζεται, επίσης, πως μονόπλευρη αγγειακή παθολογία των σπονδυλικών ή των βασικών αρτηριών φαίνεται να σχετίζεται λιγότερο με μειωμένη περιφερική αιματική ροή, εν συγκρίσει με την αντίστοιχη εικόνα ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν αγγειακές αλλοιώσεις συνυπάρχουσας σπονδυλοβασικής εντόπισης ή αμφοτερόπλευρες αλλοιώσεις, μόνον όμως, στις σπονδυλικές αρτηρίες.^{55,56}

Έχει, επίσης, προσδιορισθεί συσχέτιση της στένωσης ή της αύξησης του IMT, καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών, με την ηλικιο-εξαρτώμενη νοητική έκπτωση,⁵⁹ καθώς οι διαταραχές στην αιματική ροή της πρόσθιας άνω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας μπορούν να οδηγήσουν σε άμβλυση των νοητικών λειτουργιών και της ικανότητας ρύθμισης του συναισθήματος,²⁷ γεγονός που υποδηλώνει την τροποποίηση της σκέψης και του συναισθήματος από την παρεγκεφαλίδα κατ' αναλογία της ρυθμιστικής της επίδρασης στον έλεγχο των κινήσεων.^{1,2,24,25,28,33} Την ίδια στιγμή πληθαίνουν τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το PFS αντιπροσωπεύει ένα φαινόμενο CCCD, αντικατοπτρίζοντας τον μεταβολικό αντίκτυπο παρεγκεφαλιδικών βλαβών στις, υπερσκληνίδιας ανατομικής εντόπισης, νοητικο-συναισθηματικές λειτουργίες.⁴⁰

Στην προέκταση αυτών τοποθετείται και μία αναφορά αντιμετώπισης στένωσης της σπονδυλικής αρτηρίας με χρήση ενδοκρανιακού stent, με συνακόλουθη βελτίωση στην αγγειο-εγκεφαλική αντιδραστικότητα (cerebrovascular reactivity) και αναστροφή της εκπτωτικής νοητικής δυσλειτουργίας του ασθενούς, γεγονός που ενισχύει την αιτιώδη σχέση νοητικής (δυσ)λειτουργίας και σπονδυλοβασικής (δυσ)κυκλοφορίας.²⁷ Ανάλογα συμπεράσματα προκύπτουν από μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης των επεμβάσεων τοποθέτησης εξωκρανιακών /ενδοκρανιακών stents σε ασθενείς με διαταραχές τόσο του πρόσθιου, όσο και του οπίσθιου συστήματος της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, οπότε και αναδείχθηκε η επωφελής επίδραση της επαναγγείωσης των σπονδυλοβασικών αρτηριών στις καταγραφόμενες νοητικές επιδόσεις.⁵⁷

Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η PCI μπορεί να οδηγήσει σε νευρωνική καταστροφή περιοχών του υποκάμπου, του εγκεφαλικού φλοιού, του θαλάμου, του ραβδωτού σώματος και της παρεγκεφαλίδας.^{52,60} Αυτό συνεπάγεται διακοπή των μεσοφλοιϊκών ντοπαμινεργικών οδών, ενώ οι ανεπάρκειες των D1 υποδοχέων της ντοπαμίνης στον ραχιαιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό παραβλάπτουν την κινητική λειτουργία και επιμηκύνουν τον χρόνο απόκρισης, μειώνοντας, με τον τρόπο αυτόν, την αποδοτικότητα του συστήματος απαρτίωσης των εκτελεστικών λειτουργιών.⁵² Παράλληλα, οι νορεπινεφρινικές απώλειες στο περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να επιφέρουν έκπτωση στο σύστημα της προσοχής σε ασθενείς με PCI, ενώ βλάβες στις μετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές του φλοιού μειώνουν την αποδοτικότητα και του συστήματος ρύθμισης του προσανατολισμού στους εμφανιζόμενες PCI.⁵²

Κατάθλιψη και παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία

Όπως έχει επισημανθεί, η VBI δημιουργεί ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών και νευρολογικών συμπτωμάτων.⁶¹⁻⁶⁴ Όταν επικυριαρχούν τα πρώτα, η κλινική τους φαινομενολογία δύναται να περιλαμβάνει ψευδαισθητικά σύνδρομα, διαταραχές μνήμης και συναισθήματος, ακινητική εμβροντησία /αφωνία, φλοιϊκή τύφλωση, διεγερμένο ντελίριο, σύνδρομο Carpgas, υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης ή άλλες ασυνήθιστες αναφορές.⁶³

Τόσο το αιθουσαίο, όσο και το παρεγκεφαλιδικό σύστημα ενέχονται όχι μόνον στον κινητικό συντονισμό αλλά και στη ρύθμιση των νοητικο-συναισθηματικών λειτουργιών, όπως αναδεικνύει η εκρηκτική αύξηση του όγκου των ερευνητικών δεδομένων στο πεδίο της νευροεπιστήμης του συναισθήματος, σε ανθρώπους και σε μοντέλα πειραματόζωων.
1,2,24,25,28,33,39,40, 65

Παρεγκεφαλιδικοί νευρώνες οι οποίοι προβάλλουν στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (ventral tagmental area -VTA), ρυθμίζουν προδρομικά την ανάδυση καταθλιπτικών μορφών συμπεριφορών, αυξάνοντας την πιθανότητα η παρεγκεφαλίδα να αποτελέσει αποτελεσματικό θεραπευτικό στόχο στην πρόληψη της εκδήλωσης καταθλιπτικών διαταραχών.⁶⁶

Σε μία άλλη μελέτη υποστηρίζεται η συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας στη νοητική διάσταση της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής (MDD), “φωτογραφίζοντας”, μάλιστα, τη VII παρεγκεφαλιδική περιοχή ως δυνητικό στόχο για μη επεμβατικές θεραπείες εγκεφαλικής διέγερσης, προς αντιμετώπιση των νοητικών ελλειμμάτων που συνδέονται με την MDD. Ελλείμματα στην προσοχή και τις εκτελεστικές δυσλειτουργίες αποτελούν χαρακτηριστικές νοητικές διαταραχές που συνοδεύουν την MDD, επιμένοντας, μάλιστα, συχνά, παρά την ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, ασθενείς με MDD σε ύφεση (remitted major depressive disorder - rMDD), με συνοδά νοητικά ελλείμματα, εμφάνιζαν μικρότερο όγκο φαιάς ουσίας (grey matter volume - GMV) στην αριστερή VIIA περιοχή της περιοχής II του σκέλους της οπίσθιας παρεγκεφαλίδας (Crus II) και στη VIIB περιοχή του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας.⁶⁷ Η περιοχή II του σκέλους της οπίσθιας παρεγκεφαλίδας ειδικεύεται στις διεργασίες της κοινωνικής εν-νόησης (νοητικοποίησης/mentalization) και των συναισθηματικών αυτό-εμπειριών, όπως μαρτυρούν τα ευρήματα μιας μετα-ανάλυσης Μαγνητικών Τομογραφιών λειτουργικής απεικόνισης (fMRIs).⁶⁸

Η αιμάτωση της αριστερής VIIA παρεγκεφαλιδικής περιοχής βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με την εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, όπως αυτά αποτυπώνονται στην Κλίμακα Κατάθλιψης του Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale -HDRS),⁶⁹ οπότε αυξάνονται τα ευρήματα που συνηγορούν υπέρ τοπογραφικής εξειδίκευσης της Crus II παρεγκεφαλιδικής περιοχής σε ότι αφορά στη λειτουργικότητα της κοινωνικής εν-νόησης. Με τον τρόπο αυτόν ενισχύονται οι θεωρίες της λεγόμενης «κοινωνικής παρεγκεφαλίδας», που εστιάζουν στον ρόλο της τελευταίας στην αλληλούχιση όχι μόνον των κινήσεων αλλά και των κοινωνικών ενεργειών, υπογραμμίζοντας τις θεραπευτικές προοπτικές παρεμβάσεων παρεγκεφαλιδικής νευροδιέγερσης.^{67,68}

Οι Derring και συν ανέδειξαν πως η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT) οδήγησε σε αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας στη VIIA περιοχή και στην περιοχή I του σκέλους της παρεγκεφαλίδας, μιας περιοχής που συγκαταλέγεται στη «συναισθηματική/μεταιχμιακή παρεγκεφαλίδα». Την ίδια στιγμή, η επίδραση της ECT στην παρεγκεφαλιδική δομή συσχετίζεται με συνολική ανακούφιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων,⁷⁰ ενώ πολύ λιγότερα είναι τα ευρήματα που συνηγορούν υπέρ ενός ανάλογου ρόλου της Crus I περιοχής της παρεγκεφαλίδας στην εν-νόηση και τα εαυτο-σχετιζόμενα συναισθήματα.⁶⁸

Ασθενείς με rMDD, συγκρινόμενοι με υγιείς μάρτυρες, εμφάνιζαν, όπως προέκυψε μετά από ανάλυση παλινδρόμησης, σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στον μειωμένο GMV της VIIA-Crus II και της VIIB περιοχής του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας και στην ανίχνευση ελλειμμάτων προσοχής και εκτελεστικών δυσλειτουργιών. Σε ότι αφορά στις VIIB περιοχές της παρεγκεφαλίδας, ασθενείς με κατάθλιψη σε ύφεση, χωρίς –όμως- συνοδά νοητικά ελλείμματα εμφάνιζαν αυξημένο GMV αμφοτερόπλευρα, συγκρινόμενοι με υγιείς μάρτυρες.⁶⁷

Συμπερασματικώς διαπιστώνεται ερευνητική ανάγκη για μελλοντικές μελέτες οι οποίες θα προσπαθήσουν να απαντήσουν στο κατά πόσον ανωμαλίες στη δομή της VII παρεγκεφαλιδικής περιοχής σχετίζονται με αυξημένον κίνδυνο υποτροπής της κατάθλιψης,

με διαταραχή στις νοητικές επεξεργασίες των ασθενών με κατάθλιψη (όπως για παράδειγμα η προτίμηση στην επεξεργασία των αρνητικών πληροφοριών ή η δυσλειτουργική συνειδητή συναισθηματική ρύθμιση) και στο εάν τα προηγούμενα θα πρέπει να θεωρηθούν αποτέλεσμα διαταραγμένης παρεγκεφαλιδικής δραστηριότητας ή εγκεφαλο-παρεγκεφαλιδικής συνδεσιμότητας.⁶⁷

Διαταραγμένη περιοχική παρεγκεφαλιδική αιματική ροή (regional cerebellar blood flow - rCBF) σε αμφοτερόπλευρες τις VIIa and VIIIb περιοχές της παρεγκεφαλίδας προσδιορίστηκε σε μία από τις μελέτες των Derrington και συν,⁶⁹ μεταξύ ασθενών με MDD και υγιών μαρτύρων, χωρίς όμως να αναδειχθούν αντίστοιχες, στατιστικώς σημαντικές, διαφορές στον παρεγκεφαλιδικό GMV. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τη συνεισφορά των «συναισθηματικών» περιοχών της παρεγκεφαλίδας στην παθοφυσιολογία και την έκφραση των συμπτωμάτων της MDD, την ίδια στιγμή που, ενώ η αιματική ροή της παρεγκεφαλίδας εμφανίζεται διαταραγμένη -εν ηρεμία- σε ασθενείς με MDD, ο παρεγκεφαλιδικός όγκος φαίνεται να επηρεάζεται λιγότερο.⁶⁹

Στην παρεγκεφαλιδική περιοχή IX, η οποία δεν ελέγχει κινητικές λειτουργίες και ανήκει σε ένα ευρύ εγκεφαλικό λειτουργικό δίκτυο με γνωστή συσχέτιση με την έκφραση “πυρηνικών” καταθλιπτικών συμπτωμάτων, παρατηρούνται ογκομετρικές ανωμαλίες, ανεξάρτητα από την κλινική σοβαρότητα της κατάθλιψης ή από τη λήψη ΦΑ. Τα ευρήματα αυτά υποσημαίνουν πιθανό ενδοφαινότυπο της καταθλιπτικής διαταραχής. Με δεδομένη, πάντως, την αμφιπλευρική^{67,71} της εντόπισης των ογκομετρικών αλλαγών και της συσχέτισής τους με τις κλινικές βαθμολογίες, τουλάχιστον σε όσους ασθενείς με κατάθλιψη βρίσκονται σε ύφεση, είναι πιθανό τα ογκομετρικά στοιχεία της παρεγκεφαλίδας να αντικατοπτρίζουν την επιτυχή θεραπεία.⁷¹

Δομικές αλλαγές της φαιάς ουσίας στις πρόσθιες και τις οπίσθιες παρεγκεφαλιδικές περιοχές, συνδέονται τόσο με την “κινητική μνήμη” όσο και με τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με MDD,⁷² ενώ η παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία μπορεί να επιβραδύνει την ενσωμάτωση πληροφοριών συναισθηματικής ενημερότητας, με αποτέλεσμα ασθενείς με MDD και παρεγκεφαλιδική βλάβη να δυσκολεύονται να αναγνωρίσουν με σαφήνεια τη διάθεσή τους στο «εδώ και τώρα».⁷³ Η διαπίστωση αυτή βοηθά να ερμηνεύσουμε το παλαιότερο συμπέρασμα του Γ. Χειμωνά πως: «ο εγκέφαλος, ως ολικό όργανο, είναι ένα σύστημα αισθητήριο και μαζί μορφοπλαστικό του παρόντος της ατομικής συνείδησης».^{74,75}

Οι παρεγκεφαλιδικές δυσλειτουργίες έχουν, επίσης, συσχετισθεί με καταθλιπτικές διαταραχές και νοητικά ελλείμματα στο πλαίσιο νευροεκφυλιστικών παθήσεων, με την παρεγκεφαλιδική παθολογία να αποτελεί έναν από τους καθοριστικούς παράγοντες εκδήλωσης κόπωσης και κατάθλιψης που συμβάλλουν στην επιδείνωση της αναπηρίας στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση.^{76,77}

Υπέρ του μη αντιδραστικού χαρακτήρα της κατάθλιψης που εμφανίζεται στο νευροεκφυλιστικό πλαίσιο των παρεγκεφαλιδικών αταξιών συνηγορούν και μελέτες σε ασθενείς με Αταξία Friedreich,^{34,78-80} καθώς δεν προσδιορίστηκε συσχέτιση ανάμεσα στα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου καταγραφής κατάθλιψης του Beck (Beck Depression Inventory -BDI) και την ηλικία των ασθενών, τη βαρύτητα των αταξικών συμπτωμάτων, την ηλικία έναρξης της νόσου ή τη διάρκειά της. Προσδιορίστηκε, όμως, αντίστροφη συσχέτιση των βαθμολογιών στο BDI με τον όγκο της φαιάς ουσίας στη δεξιά άνω μετωπιαία έλικα. Τα ευρήματα αυτά συσχετίζουν τη συχνώς εκδηλούμενη (αλλά πιθανώς υποδιαγινωσκόμενη), στο πλαίσιο της Αταξίας Friedreich, κατάθλιψη με δομικές ανωμαλίες που καταλείπει η νόσος στον εγκέφαλο.⁷⁸ Σε μία άλλη μελέτη, αυτής της κληρονομούμενης παρεγκεφαλιδικής αταξίας, οι βαθμολογίες των ασθενών στις κλίμακες αξιολόγησης της κατάθλιψης ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, χωρίς όμως η κατάθλιψη να επηρεάζει τη νοητική επίδοση.⁸¹

Αντίστοιχη επιστημονική θέση, πως η ανιχνευόμενη κατάθλιψη στους ασθενείς με παρεγκεφαλιδικές αταξίες δεν μπορεί να αποδοθεί μόνον στην κινητική τους αδυναμία, υποστηρίζεται και από τους Lo και συν, βάσει της φυσικής ιστορίας τεσσάρων τύπων SCA που αναδεικνύουν ότι η κατάθλιψη μπορεί επίσης να συμβάλλει στην προοδευτική επιδείνωση της αταξίας, ή τουλάχιστον να συμβαδίζει με τα αταξικά συμπτώματα, υπό τον ίδιο παθογενετικό μηχανισμό,^{34,82} την ίδια στιγμή που σεροτονινεργικά δρώντα φάρμακα, όπως η ταντοσπιρόνη (tandospirone -ένας 5-HT_{1A} αγωνιστής) εμφανίζονται να βελτιώνουν τα αταξικά φαινόμενα σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδική αταξική νόσο των Machado-Joseph (MJD-SCA3),⁸³ ενώ ασθενείς με παρεγκεφαλιδικές αταξίες μπορεί να αναπτύξουν παρορμητικές και καταναγκαστικές συμπεριφορές με σημαντικώς δυσμενή αντίκτυπο στην QoL των ίδιων και των οικογενειών τους.⁸⁴

Συμπεραίνεται, λοιπόν, πως η μελέτη των διαταραχών της παρεγκεφαλιδικής αιμάτωσης συμβάλλει στην εφαρμογή βέλτιστων κλινικών πρακτικών στη διαγνωστική προσέγγιση συναισθηματικών διαταραχών, είτε οι τελευταίες εμφανίζονται αυτόνομα, είτε στο πλαίσιο νευροεκφυλιστικών οντοτήτων.

Συμπεράσματα

Εν κατακλείδι, διευρύνοντας το επιστημονικό πεδίο σύγκλισης των νευροεπιστημών με την αγγειολογία, κατανοούμε πως, χωρίς επισταμένη ανασκόπηση των κυκλοφορικών διαταραχών του VBS, δεν είναι δυνατόν να ερμηνευθεί συνολικά το φάσμα δυσλειτουργιών της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και της πρόκλησης νευρονοητικών εκπτώσεων και συναισθηματικών διαταραχών. Ψυχο-νοητικές (psychocognitive) διαστάσεις (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης και της νοητικής δυσλειτουργίας) οργανικών βλαβών συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών που υφίστανται συνακόλουθες νευροχημικές μεταβολές, ελλείμματα αιμάτωσης και νευροφλεγμονή,⁸⁵ αποτυπώνονται στα ερευνητικά μοντέλα μελέτης των διαταραχών της παρεγκεφαλιδικής κυκλοφορίας, ανοίγοντας νέες θεραπευτικές προοπτικές και αναδεικνύοντας καινούριους, πιθανούς, ενδοφαινότυπους, τόσο της κατάθλιψης όσο και των ανοϊκών διαταραχών, με τη συμπερίληψη της πιθανής PCI στο διαγνωστικό και θεραπευτικό μας σκεπτικό.

Βιβλιογραφία

1. Argyropoulos GPD, van Dun K, Adamaszek M, Leggio M, Manto M, Masciullo M et al. The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome: a Task Force Paper. *Cerebellum* 2020, 19:102-125, doi: 10.1007/s12311-019-01068-8
2. Schmahmann JD. Rediscovery of an early concept. *Int Rev Neurobiol* 1997, 41:3-27, doi: 10.1016/s0074-7742(08)60345-1
3. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 2014, 13:151-177, doi: 10.1007/s12311-013-0511-x
4. De la Torre JC. Alzheimer's disease prevalence can be lowered with non-invasive testing. *J Alzheimers Dis* 2008, 14:353-359, doi: 10.3233/jad-2008-14310
5. Liapis CC. [The relationship of carotid artery disease with mental and neurocognitive disorders]. *Psychiatriki* 2022, Epub ahead of print, doi: 10.22365/jpsych.2022.083 (in Greek)
6. Liapis CC, Perrea D, Ginieri-Coccosis M, Christidis F, Zalonis I, Liapis CD. [The effects of carotid revascularization on mood symptoms and quality of life in patients with high - grade carotid stenosis]. *Psychiatriki* 2023, Epub ahead of print, doi: 10.22365/jpsych.2023.003 (in Greek)

7. 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
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. Eugene JR, Abdallah M, Miglietta M, Vernenkar VV, Pascual R, Briones R et al. Carotid occlusive disease: primary care of patients with or without symptoms. *Geriatrics* 1999, 54:24-26, PMID: 10365184
10. 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
11. Liapis CC, Ginieri-Coccosis 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
12. Liapis CC, Ginieri-Coccosis 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
13. Lal BK, Dux MC, Sikdar S, Goldstein C, Khan AA, Yokemick J et al Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment. *J Vasc Surg* 2017, 66:1083-1092, doi: 10.1016/j.jvs.2017.04.038
14. Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Ruelland I, Ducimetiere P et al. Ultrasonographic Assessment of Carotid Wall Characteristics and Cognitive Functions in a Community Sample of 59- to 71-Year-Olds. The EVA Study Group. *Stroke* 1996, 27:1290-1295, doi: 10.1161/01.str.27.8.1290
15. Brand N, Bossema ER, Ommen Mv M, Moll FL, Ackerstaff RG. Left or right carotidendarterectomy in patients with atherosclerotic disease: ipsilateral effects on cognition? *Brain Cogn* 2004, 54:117-123, doi: 10.1016/j.bandc.2003.12.001
16. 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
17. 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
18. Pearson S, Maddern G, Fitridge R. Cognitive performance in patients after carotid endarterectomy. *Vasc Surg* 2003, 38:1248-1253, doi: 10.1016/s0741-5214(03)00786-9
19. Yonekawa Y. Posterior circulation EC-IC bypass via supracerebellar transtentorial SCTT approach applied in a young patient with congenital multiple occlusive cerebrovascular anomalies - case report and technical note. *Acta Neurochir Suppl* 2010, 107:89-93, doi: 10.1007/978-3-211-99373-6_14
20. Perez FI, Rivera VM, Meyer JS, Gay JR, Taylor RL, Mathew NT. Analysis of intellectual and cognitive performance in patients with multi-infarct dementia, vertebrobasilar insufficiency with dementia, and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975, 38:533-540, doi: 10.1136/jnnp.38.6.533
21. Wang L, Zhou P, Mu Z, Lin X, Jiang L, Cheng Z et al. Dynamic Detection of Thrombolysis in Embolic Stroke Rats by Synchrotron Radiation Angiography. *Transl Stroke Res* 2019, 10:695-704, doi: 10.1007/s12975-019-0687-6

22. Li N, Li C, Xie X, Liu G, Wang K, Zhang W et al. Impairment of attention network function in posterior circulation ischemia-evidence from the Attention Network Test. *Front Hum Neurosci* 2023, 16:1001500, doi: 10.3389/fnhum.2022.1001500
23. Amin-Hanjani S, Stapleton CJ, Du X, Rose-Finnell L, Pandey DK, Elkind MSV, et al, VERITAS Study Group. Hypoperfusion Symptoms Poorly Predict Hemodynamic Compromise and Stroke Risk in Vertebrobasilar Disease. *Stroke* 2019, 50:495-497, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023101
24. Liapis CC. Cerebellar Ataxias. From neurocognitive and psychiatric perspective. Clinical classification and therapeutic approach. *Archives of Clinical Neurology* 2023, 32:4, 18-30 (in Greek)
25. Schmahmann JD, Guell X, Stoodley CJ, Halko MA. The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annu Rev Neurosci* 2019, 8:337-364, doi: 10.1146/annurev-neu-ro-070918-050258
26. Abderrakib A, Ligot N, Naeije G. Cerebellar cognitive affective syndrome after acute cerebellar stroke. *Front Neurol* 2022, 11:906293, doi: 10.3389/fneur.2022.906293
27. Ito Y, Matsumaru Y, Suzuki K, Matsumura A. Impaired cognitive function due to cerebellar infarction and improvement after stent-assisted angioplasty for intracranial vertebral artery stenosis--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010 50:135-138, doi: 10.2176/nmc.50.135
28. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004, 16:367-378, doi: 10.1176/jnp.16.3.367
29. De Smet HJ, Mariën P. Posterior fossa syndrome in an adult patient following surgical evacuation of an intracerebellar haematoma. *Cerebellum* 2012, 11:587-592, doi: 10.1007/s12311-011-0322-x
30. Broich K, Hartmann A, Biersack HJ, Horn R. Crossed cerebello-cerebral diaschisis in a patient with cerebellar infarction. *Neurosci Lett* 1987, 1683:7-12, doi: 10.1016/0304-3940(87)90207-2
31. Baillieux H, De Smet HJ, Dobbeleir A, Paquier PF, De Deyn PP, Mariën P. Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study. *Cortex* 2010, 46:869-879, doi: 10.1016/j.cortex.2009.09.002
32. De Smet HJ, Baillieux H, Wackenièr P, De Praeter M, Engelborghs S, Paquier PF et al. Long-term cognitive deficits following posterior fossa tumor resection: a neuropsychological and functional neuroimaging follow-up study. *Neuropsychology* 2009, 23:694-704, doi: 10.1037/a0016106
33. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998, 121:561-579, doi: 10.1093/brain/121.4.561
34. Trouillas P. The cerebellar serotonergic system and its possible involvement in cerebellar ataxia. *Can J Neurol Sci* 1993, 20 (Suppl 3):S78-82, doi: 10.1017/s0317167100048575
35. Teive HA. Spinocerebellar ataxias. *Arq Neu-ropsiquiatr* 2009, 67:1133-1142, PMID: 20069236
36. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol* 2018, 155:73-89, doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00005-6
37. Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2020, 33:150-160, doi: 10.1097/WCO.0000000000000774
38. Bürk K, Globas C, Bösch S, Klockgether T, Züh-lke C, Daum I et al. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol* 2003, 250:207-211, doi: 10.1007/s00415-003-0976-5

39. Lam J, Coleman N, Garing AL, Wulff H. The therapeutic potential of small-conductance KCa2 channels in neurodegenerative and psychiatric diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2013, 17:1203-1220, doi: 10.1517/14728222.2013.823161
40. Tichanek F. Psychiatric-Like Impairments in Mouse Models of Spinocerebellar Ataxias. *Cerebellum* 2023, 22:14-25, doi: 10.1007/s12311-022-01367-7
41. Asher M, Rosa JG, Rainwater O, Duvick L, Benny-worth M, Lai RY et al. Cerebellar contribution to the cognitive alterations in SCA1: evidence from mouse models. *Hum Mol Genet* 2020 Jan 1;29(1):117-131. doi: 10.1093/hmg/ddz265
42. Hoche F, Daly MP, Chutake YK, Valera E, Sherman JC, Schmahmann JD. The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Ataxia-Telangiectasia. *Cerebellum* 2019, 18:225-244, doi: 10.1007/s12311-018-0983-9
43. Wang L, Zhou P, Mu Z, Lin X, Jiang L, Cheng Z et al. Dynamic Detection of Thrombolysis in Embolic Stroke Rats by Synchrotron Radiation Angiography. *Transl Stroke Res* 2019, 10:695-704, doi: 10.1007/s12975-019-0687-6
44. Ai J, Liu E, Park E, Baker AJ. Structural and functional alterations of cerebellum following fluid percussion injury in rats. *Exp Brain Res* 2007, 177:95-112, doi: 10.1007/s00221-006-0654-9
45. Dalainas BH. *General Surgery*. University Studio Press, Thessaloniki, 2001: 875-876 (in Greek)
46. Searls DE, Pazdera L, Korbel E, Vysata O, Caplan LR. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the new England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol* 2012, 69:346-51, doi: 10.1001/archneurol.2011.2083
47. Atzema CL, Grewal K, Lu H, Kapral MK, Kulkarni G, Austin PC. Outcomes among patients discharged from the emergency department with a diagnosis of peripheral vertigo. *Ann Neurol* 2016, 79:32-41, doi: 10.1002/ana.24521
48. Newman-Toker DE. Missed stroke in acute vertigo and dizziness: It is time for action, not debate. *Ann Neurol* 2016, 79:27-31, doi: 10.1002/ana.24532
49. Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke* 2009, 40:2732-2737, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.553859
50. Herdman D, Norton S, Pavlou M, Murdin L, Moss-Morris R. Vestibular deficits and psychological factors correlating to dizziness handicap and symptom severity. *J Psychosom Res* 2020, 132:109969, doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.109969
51. Tian VN, Goïdenko VS, Bigdareva OA. Effect of reflex therapy on the dynamics of cognitive impairment in patients with chronic vertebrobasilar insufficiency. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2011, 111:37-43, PMID: 21947070 (in Russian)
52. Skoromets AA, Aliev KT, Lalayan TV, Pugachova EL, Smolko DG. [Cognitive functions and treatment of their impairment in elderly patients with the vertebrobasilar insufficiency]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2013, 113:18-24, PMID: 23739435 (in Russian)
53. Koçer A. Cognitive problems related to vertebrobasilar circulation. *Turk J Med Sci* 2015, 45:993-997, doi: 10.3906/sag-1403-100
54. Tu J, Wang LX, Wen HF, Xu YC, Wang PF. The association of different types of cerebral infarction with post-stroke depression and cognitive impairment. *Medicine (Baltimore)* 2018, 97:e10919, doi: 10.1097/MD.00000000000010919
55. Yaghi S, Cotsonis G, de Havenon A, Prahbakaran S, Romano JG, Lazar RM et al. Poststroke Montreal Cognitive Assessment and Recurrent Stroke in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020, 29:104663, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104663
56. Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S et al SAMMPRIS Investigators. Design of the stenting and aggressive medical management for

- preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011, 20:357-368, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.001
57. 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, PMID: 16091529
 58. Kuwahara S, Uga S, Mori T, Kajita K, Mori K. [Intracranial vertebral artery stenosis successfully revascularised by cerebral angioplasty and stenting in chronic stage: a case report of prompt improvement of the neurological impairment]. *No To Shinkei* 2000, 52:341-347, PMID: 10793423 (in Japanese)
 59. Wardlaw JM, Bastin ME, Valdés Hernández MC, Maniega SM, Royle NA, Morris Z et al. Brain aging, cognition in youth and old age and vascular disease in the Lothian Birth Cohort 1936: rationale, design and methodology of the imaging protocol. *Int J Stroke* 2011, 6:547-559, doi: 10.1111/j.1747-4949.2011
 60. Wang Y, Sun L, He G, Gang X, Zhao X, Wang G, Ning G. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes mellitus - a systematic review. *Front Neuroendocrinol* 2021, 62:100916, doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100916
 61. Predescu A, Damsa C, Riegert M, Bumb A, Pull C. Trouble psychotique persistant après ischémie mésencéphalo-thalamique bilatérale: à propos d'un cas clinique [Persistent psychotic disorder following bilateral mesencephalo-thalamic ischaemia: case report]. *Encephale* 2004, 30:404-407, doi: 10.1016/s0013-7006(04)95455-3 (in French)
 62. Prokop H. Depressive bilder als begleiterscheinung der basilarisinsuffizienz [Depressive states as accompanying symptom of basilar artery insufficiency]. *Wien Klin Wochenschr* 1963, 75:670-673, PMID: 14059191 (in German)
 63. Price J, Whitlock FA, Hall RT. The psychiatry of vertebro-basilar insufficiency with the report of a case. *Psychiatr Clin (Basel)* 1983, 16:26-44, doi: 10.1159/000283948, PMID: 6844659
 64. Bacherikov NE, Samardakova GA. Nekotorye pokazateli psikhicheskoj nedostatochnosti u bol'nykh s khronicheskimi narusheniami krovoobrashcheniia v vertebrobaziliarno sistema [Various indices of mental deficiencies in patients with chronic circulatory disorders in the vertebrobasilar system]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1983, 83:1218-1222, PMID: 6624350 (in Russian).
 65. Hilber P, Cendelin J, Le Gall A, Machado ML, Tuma J, Besnard S. Cooperation of the vestibular and cerebellar networks in anxiety disorders and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019, 89:310-321, doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.004
 66. Baek SJ, Park JS, Kim J, Yamamoto Y, Tanaka-Yamamoto K. VTA-projecting cerebellar neurons mediate stress-dependent depression-like behaviors. *Elife* 2022, 11:e72981, doi: 10.7554/eLife.72981
 67. Depping MS, Schmitgen MM, Bach C, Listunova L, Kienzle J, Kubera KM et al. Abnormal Cerebellar Volume in Patients with Remitted Major Depression with Persistent Cognitive Deficits. *Cerebellum* 2020, 19:762-770, Erratum in: *Cerebellum*. 2021, 20:670, doi: 10.1007/s12311-020-01157-z
 68. Van Overwalle F, Ma Q, Heleven E. The posterior crus II cerebellum is specialized for social mentalizing and emotional self-experiences: a meta-analysis. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2020, 15:905-928, doi: 10.1093/scan/nsaa124
 69. Depping MS, Wolf ND, Vasic N, Susic-Vasic Z, Schmitgen MM, Sambataro F et al. Aberrant resting-state cerebellar blood flow in major depression. *J Affect Disord* 2018, 226:227-231, doi: 10.1016/j.jad.2017.09.028
 70. Depping MS, Nolte HM, Hirjak D, Palm E, Hofer S, Stieltjes B et al. Cerebellar volume change in response to electroconvulsive therapy in patients with major depression.

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017, 73:31-35, doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.09.007
71. Depping MS, Wolf ND, Vasic N, Sambataro F, Hirjak D, Thomann PA et al. Abnormal cerebellar volume in acute and remitted major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016, 71:97-102, doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.06.005
 72. Xu LY, Xu FC, Liu C, Ji YF, Wu JM, Wang Y et al. Relationship between cerebellar structure and emotional memory in depression. *Brain Behav* 2017, 7:e00738, doi: 10.1002/brb3.738
 73. Clausi S, Lupo M, Olivito G, Siciliano L, Contento MP, Aloise F et al. Depression disorder in patients with cerebellar damage: Awareness of the mood state. *J Affect Disord* 2019, 245:386-393, doi: 10.1016/j.jad.2018.11.029
 74. Vassilopoulos D. Neurology: Epitome of theory and practice. Paschalidis PC Medical Publications, Athens, 2003:554–562 (in Greek)
 75. Liapis CC, Liapis CD. Historical context of the impact of carotid artery disease and revascularization techniques on patient's cognitive and mental function. *Archives of Hellenic Medicine* 2023, 40:668–675 (in Greek)
 76. Lazzarotto A, Margoni M, Franciotta S, Zywicki S, Riccardi A, Poggiali D et al. Selective Cerebellar Atrophy Associates with Depression and Fatigue in the Early Phases of Relapse-Onset Multiple Sclerosis. *Cerebellum* 2020, 19:192–200, doi: 10.1007/s12311-019-01096-4
 77. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009, 132:239-249, doi: 10.1093/brain/awn275
 78. Silva CB, Yasuda CL, D'Abreu A, Cendes F, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Neuroanatomical correlates of depression in Friedreich's ataxia: a voxel-based morphometry study. *Cerebellum* 2013, 12:429-436, doi: 10.1007/s12311-012-0424-0
 79. Harding IH, Corben LA, Storey E, Egan GF, Stagnitti MR, Poudel GR et al. Fronto-cerebellar dysfunction and dysconnectivity underlying cognition in friedreich ataxia: The IMAGE-FRDA study. *Hum Brain Mapp* 2016, 37:338-350, doi: 10.1002/hbm.23034
 80. Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2020, 33:150-160, doi: 10.1097/WCO.0000000000000774
 81. Nieto A, Correia R, de Nóbrega E, Montón F, Hess S, Barroso J. Cognition in Friedreich ataxia. *Cerebellum* 2012, 11:834-844, doi: 10.1007/s12311-012-0363-9
 82. Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, Perlman S, Wilmot G, Gomez C et al. Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat Disord* 2016, 22:87-92, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.11.021
 83. Takei A, Hamada T, Yabe I, Sasaki H. Treatment of cerebellar ataxia with 5-HT1A agonist. *Cerebellum* 2005, 4:211-215, doi: 10.1080/14734220500222318
 84. Lai RY, Desai NA, Amlang CJ, Lin CR, Chen TX, Minyetty MJ et al. Gambling associated risk-taking decision in cerebellar ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 2023, 107:105252, doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.105252
 85. Choi-Kwon S, Kim JS. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine. *Int J Stroke* 2011, 6:328-336, doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00624.x

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 Attica, Athens, Greece*
3. *Public Health Experts Committee, Athens, Greece*

ARTICLE HISTORY: Received 28 November 2023 / Revised 6 June 2024 / Published Online 18 September 2024

-----ABSTRACT-----

Cerebellum, along with its role in coordinating motor functions, exercises a significant regulatory influence in fields of cognitive and affective functions. Therefore, studying the effect of cerebrovascular atherosclerotic pathology on mood and cognition should not be limited to stenotic dysfunctions of carotid arteries, but also extend its methodological framework to the consideration of the integrity of vertebrobasilar system (VBS), cerebellar perfusion and posterior cerebral circulation in general, as it has not been yet sufficiently addressed whether VBS insufficiency is associated with deterioration of patients' mental and emotional status and quality of life (QoL). Vertebrobasilar circulatory dysfunction has been pointed out, since decades, as a cause of progressive memory impairment and dementia, due to multiple infarcts in cerebral areas which are topographically critical for mental and emotional functions. Indicative of the pathophysiological and anatomic-functional association of VBS with these neuro-psychiatric domains are cerebellar cognitive-affective syndrome (CCAS) and crossed cerebello-cerebral diaschisis (CCCD). Mental and psychiatric components of CCAS, along with ataxic motor disability, constitute the conceptual hypothesis of "dysmetry of thought", while diagnostic significance of mental dysfunctions and psychopathological manifestations, in terms of symptoms preceding motor impairments that ascribe cerebellar malfunction in the epicenter of their pathophysiology, such as cerebellar ataxias, in which, early recognition of CCAS may facilitate therapeutic interventions aimed at improving QoL, reveal that cerebellar pathology, either of degenerative etiology or vascular substrate on the ground of vertebrobasilar insufficiency (VBI) or other surgical conditions of the posterior fossa, is associated with deterioration of patients' QoL which is related to significant impairments in their cognitive functions with (co)manifested emotional disorders. Studies in animal models also support these conclusions. Since VBI is responsible for a wide range of psychiatric and neurological symptoms, new findings concurred with current indications advocating that, without consideration of VBS disorders, it is impossible to clarify the connection of cerebral perfusion dysfunctions to neurocognitive deficits. The inclusion of cerebellar perfusion disorders in scientific research and clinical approaches to cognitive and affective disorders that may occur in patients with cerebrovascular lesions constitutes a paradigm of best clinical practices implementation and interdisciplinary convergence of neurosciences and vascular medicine.

KEYWORDS: Cerebellar cognitive affective syndrome, vertebrobasilar ischaemia, cerebello-

cerebral diaschisis, dysmetria of thought.

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