

NEUROPSY OPEN

Neuropsykologian erikoistumiskoulutuksen julkaisuja
Publications by the Specialisation Programme in Neuropsychology

Helsingin yliopisto, University of Helsinki, 1/2020

Kaulavaltimoahtaumaleikkauksen pitkäaikaiset vaikutukset tiedonkäsittelytoimintoihin: Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Minna Tuovinen

TIIVISTELMÄ

Endarterektomia eli kaulavaltimon puhdistusleikkaus on yleinen hoitomuoto oireisissa vähintään kohtalaisissa kaulavaltimoahtaumissa. Leikkaus vähentää uuden aivohalvauksen ja kuoleman vaaraa, mutta sen vaikutuksista potilaan tiedonkäsittelyyn on saatu vuosikymmenten mittaan ristiriitaista tietoa: tutkimuksissa on raportoitu kognitiivisten toimintojen niin kohentuneen, heikentyneen kuin pysyneen ennallaan endarterektomian jälkeen. Vaihtelevia tuloksia on selitetty tutkimusten metodologisilla eroilla.

Katsauksen tarkoituksena oli kartoittaa endarterektomian kognitiivisia vaikutuksia vuonna 2007 tai sen jälkeen ilmestyneissä tutkimuksissa ja tarkastella tekijöitä kognitiivisten muutosten taustalla. Kirjallisuushaussa katsaukseen valikoitui 11 tutkimusta, joissa potilaiden tiedonkäsittelytoimintoja oli arvioitu ennen endarterektomiaa ja vähintään puoli vuotta sen jälkeen käyttäen laajempia arviointimenetelmiä kuin suppeita seulontatestejä. Valtaosassa tutkimuksista potilaiden suoriutuminen koheni seurantaan tultaessa yhdessä tai useammassa testissä. Yleisimmin kohentumista todettiin muistin tai tarkkaavuuden/ prosessointinopeuden osa-alueilla. Tutkimuksissa oli edelleen huomattavia metodologisia eroja mm. käytetyissä testimenetelmissä ja muissa huomioituissa muuttujissa. Kontrolliryhmä puuttui useimmista tutkimuksista, ja oppimisvaikutusta pidettiin osaselittäjänä suoriutumisen kohenemiselle toistomittauksissa.

Johtopäätöksenä endarterektomian voidaan todeta olevan kognition kannalta melko turvallinen menetelmä ja sen voivan kohentaa joitakin potilaan tiedonkäsittelytoimintoja pidemmän seuranta-ajan kuluessa. Jatkossa tarvitaan lisää tutkimusta mm. kaulavaltimoahtauman ja endarterektomian puolisuuden (oikea vs. vasen) vaikutuksesta potilaan tiedonkäsittelytoimintoihin ja niiden muutoksiin. Myös endarterektomiapotilaalle sopivimmat kognition arviointimenetelmät, toipumiseen vaikuttavat patofysiologiset kovariaatit ja kognitiivisen suoriutumisen yhteys potilaan arjen toimintakykyyn tarvitsevat lisävalaistusta.

Avainsanat:

endarterektomia, kognitio, verisuonikirurgia, neuropsykologia, kirjallisuuskatsaus

JOHDANTO

Kaulavaltimoahtaus on yksi merkittävä riskitekijä ohimenevän aivoverenkiertohäiriön eli TIA-kohtauksen ja aivoinfarktin taustalla. Se altistaa myös kognition heikentymiselle (Bakker, Klijn, Jennekens-Schinkel & Kappelle, 2000). Kaulavaltimoahtauspotilaiden on todettu suoriutuvan terveitä kontrolleja heikommin mm. tarkkaavuuden, kielellisen muistin ja visuospatiaalisten taitojen osa-alueilla sekä sanasuvuustehtävissä (Casas-Hernanz, Garolera, Badenes-Guia, Cejudo-Bolivar, Royo & Aguilar, 2012). Fysiologiset selitykset ovat moninaisia: kaulavaltimoahtaus liittyy kognition heikentymisen aiheuttajiksi on esitetty oireettomia aivoinfarkteja, valkean aivoaineen vaurioita (De Groot, De Leeuw, Oudkerk, Van Gijn, Hofman, Jolles & Breteler, 2002), aivojen heikentynyttä verenvirtausta tai ahtausplakin aiheuttamia mikroembolioita (Demarin, Zavoreo & Kes, 2012). Kaulavaltimoahtaus yhteys tiedonkäsittelytoimintojen heikentymiseen on todettu myös oireettomilla potilailla (Chang ym., 2013; Johnston ym., 2004).

Eurooppalaisen hoitosuosituksen (Naylor ym., 2018) ja suomalaisen Käypä Hoito-suosituksen (2016) mukaan kaulavaltimoahtaus on aiheellista hoitaa viiveettä puhdistusleikkauksella eli endarterektomialla silloin kun oireilevalla potilaalla on vähintään kohtalainen ahtaus. Oireita aiheuttaneen kaulavaltimoahtaus operatiivisella hoidolla pyritään vähentämään uuden aivohalvauksen ja kuoleman vaaraa (ks. esim. Rothwell ym., 2003). Leikkauksessa poistetaan mekaanisesti kaulavaltimon sisäkalvoon ja sen alle kertynyt plakki. Valtimeen tehty pitkittäinen avaus suljetaan laajennuspaikkaa käyttäen, jotta valtimo ei kaaventuisi tältä alueelta. Kaulavaltimoahtaus hoidetaan myös suonensisäisesti eli endovaskulaarisesti, mutta vähintään kohtalaisen ahtaus hoidossa puhdistusleikkaus on heti oireiden ilmaantumisen jälkeen toteutettuna turvallisempi menetelmä (Aivoinfarkti ja TIA: Käypä Hoito -suositus,

2016). Suonensisäisessä hoidossa ahtautuneeseen kaulavaltimoon tehdään pallo-laajennus eli angioplastia ja käsitelty kohta tuetaan verkkometalliproteesilla eli stentillä.

Endarterektomiaa käytettiin oireisen kaulavaltimoahtaus hoidossa ensimmäisen kerran tietävästi vuonna 1954 (Eastcott, Pickering & Rob, 1954). Aluksi operaation aiheuttamista tiedonkäsittelyn muutoksista raportoitiin lähinnä subjektiivisina kuvauksina, mutta kymmenen vuoden kuluttua ensimmäisestä endarterektomiasta ilmestyi tutkimus, jossa tarkasteluun oli käytetty standardoituja neuropsykologisia testimenetelmiä (Williams & Mc Gee, 1964). Tutkimukseen osallistuneessa alle kymmenen hengen ryhmässä ei havaittu merkittävää kognition kohentumista, ja plaseboefektin arveltiin selittävän esiin tulleita vähäisiä muutoksia (Williams & Mc Gee, 1964). Ensimmäisessä aihetta käsittelevässä katsausartikkelissa todettiin tutkimuksista saadun vaihtelevia tuloksia: osalla potilaista kognitio näytti endarterektomian myötä kohentuneen ja osalla heikentyneen (Asken & Hobson, 1977).

Myöhemmilläkään katsauksilla ei ole ollut yksiselitteistä sanottavaa aiheesta. Vuosina 1986–1995 tehtyjä tutkimuksia tarkastelevassa katsauksessa hieman yli puolessa tutkimuksista todettiin kognition kohentuneen endarterektomian myötä, mutta lähes puolessa tutkimuksista kognitiossa ei ollut todettavissa muutosta tai kognition oli havaittu heikentyneen (Irvine, Gardner, Davies & Lamont, 1998). Seuraavassa katsauksessa esitettiin havainto, että varhaisemmissa, ennen vuotta 1984 tehdyissä tutkimuksissa oltiin taipuvaisia toteamaan kognition kohentuneen hoidon myötä, kun taas tätä myöhemmät tutkimukset pikemmin raportoivat tiedonkäsittelyn pysyneen ennallaan (Lunn, Crawley, Harrison, Brown & Newman, 1999). Sen sijaan melko yhdenmukaisesti potilaiden elämänlaatu ja mieliala vaikuttivat kohenevan endarterektomian myötä (Sciarroni, Gremigni & Pedrini, 2007).

2000-luvulla tehdyt katsaukset ovat vertailleet eri vaskularisaatiomenetelmien eli endarterektomian vs. endovaskulaarisen hoidon vaikutuksia kognitioon. Tarkasteltujen tutkimusten määrä katsauksissa on vaihdellut reilusta kymmenestä yli kolmeen-kymmeneen. Valtaosassa tarkasteltuja tutkimuksia käytetyin interventio on ollut endarterektomia. Kaikissa katsauksissa todetaan, että konsensusta revaskularisaation vaikutuksesta tiedonkäsittelytoimintoihin ei ole osoitettavissa: osassa tutkimuksista potilaiden kognitio on heikentynyt ja osassa kohentunut, lisäksi todettavissa on muutoksia molempiin suuntiin tai joissakin tutkimuksissa ei muutoksia lainkaan (Berman, Pietrzak & Mayes, 2007; De Rango, Caso, Leys, Paciaroni, Lenti & Cao, 2008; Paraskevas, Lazaridis, Andrews, Veith & Gianoukas, 2013; Plessers, Van Herzeele, Vermassen & Vingerhoets, 2014). Yhdenmukaisia revaskularisaation vaikutuksia ei ole voitu nähdä edes yksittäisillä kognition osa-alueilla, kuten muisti, tarkkaavuus tai visumotoriikka (De Rango ym., 2008). Yhteisesti katsauksissa arvioidaan tutkimusten metodologisten ja käsitteellisten erojen selittävän vaihtelevia tuloksia (Berman ym., 2007; De Rango ym., 2008; Paraskevas ym., 2013; Plessers ym., 2014). Eri revaskularisaatiomenetelmien välillä ei ole voitu todeta merkitseviä eroja vaikutuksessa potilaiden kognitioon (Paraskevas ym., 2013; Plessers ym., 2014).

Katsausten mukaan useat eri tekijät heikentävät tutkimusten vertailtavuutta ja hankaloittavat luotettavien johtopäätösten tekemistä revaskularisaation vaikutuksesta tiedonkäsittelytoimintoihin. Potilasryhmien heterogeenisyys on mainittu tulosten variaatiota aiheuttavana tekijänä kaikissa katsauksissa. Potilasryhmät ovat erilaisia jo demografisten tekijöiden osalta, ja esimerkiksi iäkkäämpien potilaiden on todettu saattavan olla nuorempia alttiimpia kognition heikentymiselle endarterektomian jälkeen (Wasser ym., 2011). Merkittävänä va-

riaation aiheuttajina pidetään myös kaulavaltimoahtaumaan itseensä liittyviä piirteitä, kuten ateroskleroottisten muutosten määrää ja stenoosin sijaintia, sekä operaation tekniikkaan, kuten anestesiaan, liittyviä seikkoja. Katsauksissa on pidetty jossain määrin kyseenalaisena myös sitä, että usein tutkimuksissa on mukana ollut sekä symptomaattisia että asymptomaattisia potilaita. Symptomaattisilla potilailla kaulavaltimoahtauksen oireena on ollut esimerkiksi edeltävä ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai aivoinfarkti, kun taas oireettomilla potilailla kaulavaltimoahtauma on voitu todeta esim. sivulöydöksenä muita sairaustiloja tutkittaessa. Joissakin tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että kognition postoperatiivinen kohentuminen voi olla oireettomia potilaita ilmeisempää niillä potilailla, joilla on todettavissa preoperatiivinen kognition heikkous (Borroni ym., 2004). Edellä mainittujen seikkojen ohella myös muut potilaiden terveydentilaan tai perimään liittyvät tekijät, kuten ylipaino, diabetes ja apolipoproteiini-E saattavat osaltaan vaikuttaa tiedonkäsittelyyn revaskularisaation jälkeen (Heyer ym., 2005).

Jo Asken ja Hobson (1977) nimesivät aiheetta tarkastelevien tutkimusten merkittävimmäksi metodologiseksi heikkoudeksi kontrolliryhmien puutteen. Tutkijat olettivat, että sairaalaolosuhteissa hoitoa odottavien potilaiden suoriutuminen ei ole verrattavissa normaaliväestöstä kootun vertailuryhmän suoriutumiseen mm. motivaatioon ja mielialatekijöihin liittyvien tekijöiden vuoksi: optimaalisempi vertailuryhmä saattaisi olla terveiden verrokkien sijaan jokin muu kirurginen potilasryhmä (Asken & Hobson, 1977). Kuluneista vuosikymmenistä huolimatta tilanne ei ole juuri muuttunut: vuosina 2007–2013 tehtyjä tutkimuksia tarkastelevassa katsauksessa miltei puolessa tutkimuksista (17/37) ei ollut käytetty minkäänlaista kontrolliryhmää (Plessers ym., 2014). Kontrolliryhmien puute vaikeuttaa kuitenkin merkittävästi kognitiivisiin

toistomittauksiin yleisesti liittyvän oppimisvaikutuksen arvioimista. Oppimisvaikutusta on eri tutkimuksissa pyritty eliminomaan tai lievittämään mm. tilastollisin menetelmin tai käyttämällä pidempiä seuranta-aikoja.

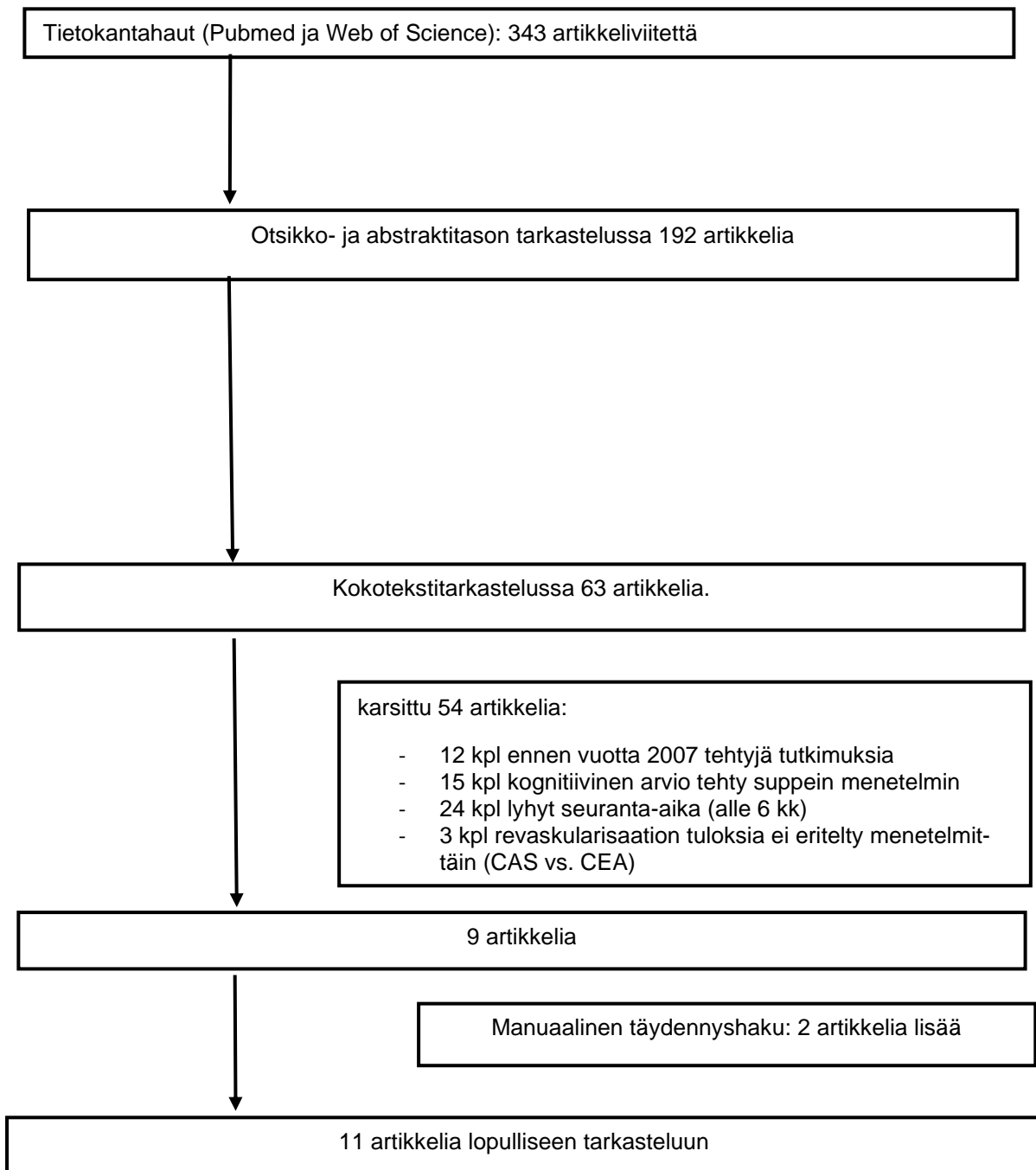
Käytetyt kognition arviointimenetelmät luonnollisesti ohjaavat saatuja tuloksia merkittävässä määrin. Testimenetelmissä on ollut huomattavaa vaihtelua, ja konsensusta kaulavaltimoahtaumapotilaiden kognition arviointiin suositeltavasta testivalikoi-masta ei edelleenkään ole (Lal, Younes, Cruz, Kapadia, Jamil & Pappas, 2011). Testien määrä tutkimuksissa on vaihdellut muutamista jopa useisiin kymmeneen, jos-kaan niiden määrä sinällään ei näytä vaikuttaneen raportoituun lopputulemaan (Lunn ym., 1999). Ensimmäisinä vuosikymmeninä tiedonkäsittelyn mittarina käytettiin useimmiten yleistä älykkyyttä mittaavaa testistöä (I. WAIS-testiä), mutta myöhemmissä tutkimuksissa tendenssinä vaikuttaa olleen kognition eri osa-alueiden tarkastelu useiden eri menetelmien avulla (Irvine ym., 1998; Lunn ym., 1999). Lunnin työryhmän (1999) mukaan endartrektomian suotuisa vaikutus kognitioon ilmeni erityisesti sanafluenssin ja muistin alueilla, mutta myöhemmissä katsauksissa ei ole ekplisiittisesti nimetty yksittäisiä muutoksille alttiita kognition osa-alueita. Vertailtavuutta ja tulosten tulkintaa vaikeuttaa testimenetelmien heterogenian lisäksi se, että osassa tutkimuksissa tilastollisina tulosmuuttujina ovat olleet yksittäisten kognitiivisten testien pistemäärät ja osassa näistä koostetut summamuuttujat.

Kerätyn tutkimustiedon synteesiä vaikeuttaa myös suuri vaihteluväli pre- ja postoperatiivisten mittausten välillä. Ajan funktiona lisääntyy muiden mahdollisten väliin tulevien vaikuttavien tekijöiden määrä, mutta toisaalta on todettu, että peri- ja postoperatiivisten haittojen väistymiselle on annettava aikaa, jotta revaskularisaation todelliset vaikutukset kognitioon olisivat nähtä-

vissä. Ohimeneviä, peri- ja postoperatiivisiin muutoksiin liittyviä tiedonkäsittelytoimintojen puutteita on arvioitu voivan olla havaittavissa jopa yli puoli vuotta endartektomian jälkeen (Hitchner, Baughman, Soman, Long, Rosen & Zhou, 2016). Välittömästi endartektomian jälkeen kognition heikentyminen on tutkimusten mukaan melko yleistä ja kytköksissä esimerkiksi aivovaurioon viittaavien veren seerumi-arvojen nousuun (Connolly ym., 2001) tai mikroembolioiden määrään (Zhou, Hitchner, Gillis, Sun, Floyd, Lane & Rosen, 2012). Aivoille vahingollisia tapahtumia voivat olla myös perioperatiivinen hypoperfuusio suonen sulkemisen aikana ja postoperatiivinen hyperperfuusio (Chida ym., 2009). Toisaalta myös postoperatiivinen väsymys, kivut ja ahdistuneisuus voivat heikentää kognitiivista suoriutumista (Lal ym., 2011). On esitetty, että pidempi seuranta-aika on positiivisessa yhteydessä kohentuneeseen kognitioon (Lunn ym., 1999; Borroni ym., 2004). Seuranta-ajan vaihteluväli tutkimuksissa ulottuu yhdestä päivästä yli vuoteen, mutta valtaosassa seuranta-aika on verrattain lyhyt: Plessersin työryhmän (2014) katsauksessa alle puolessa tutkimuksista (14/37) potilaiden tiedonkäsittelytoimintoja oli mitattu vähintään 6 kk:n kuluttua leikkauksesta.

TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Kontrolliryhmien puute ja tutkimusmetodologian heterogenia ovat syitä siihen, että varsinaisia meta-analyysejä endartektomian vaikutuksesta kognitioon ei ole voitu tehdä (De Rango ym., 2008; Paraskevas ym., 2013). Metodologista heterogeniaa voi osaltaan selittää koherentin teoreettisen viitekehyksen puute, mihin jo Irvine ja kollegat (1998) katsauksessaan viittaavat: todetun ahtauman ja sen hoidon vaikutuksista kognitioon on haastavaa moninaisten vaikuttavien tekijöiden ja ristiriitaisten tutkimustulosten valossa muodostaa jatkohy-



Kuva 1. Artikkelien haku- ja karsintaprosessi.

poteeseja – tulisiko huomio suunnata ahtauman lähtökohtaisiin vaikutuksiin kognitiolle, revaskularisaation myötä kohentuneen verenvirtauksen aiheuttamiin muutoksiin vai revaskularisaation ennaltaehkäisevään vaikutukseen? Joka tapauksessa hoidon vaikuttavuutta on edelleen tärkeää arvioida potilaan päivittäisen toimintakyvyn kannalta, ja mahdolliset muutokset tiedonkäsittelytoiminnoissa kytkeytyvät tähän olennaisesti.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa endarterektomian kognitiivisia vaikutuksia kuluneen reilun vuosikymmenen aikana tehdyissä tutkimuksissa. Viimeisin endarterektomian kognitiivisia vaikutuksia tarkasteleva katsausartikkeli ulottuu vuoteen 2006. Tavoitteena oli löytää vastaus ensinnäkin seuraavaan kysymykseen: ovatko muutokset endarterektomiapotilaan tiedonkäsittelytoiminnoissa vähintään puolen vuoden seuranta-ajan kuluttua yleisarviona positiiviseen vai negatiiviseen suuntaan painottuneita? Toiseksi haluttiin täsmentää sitä, mihin tiedonkäsittelyn osaluksiin endarterektomialla erityisesti näyttäisi olevan vaikutusta, ja kolmanneksi, mitkä tekijät painottuvat kognitiivisten muutosten taustalla.

MENETELMÄT

Alustavia kirjallisuushakuja tehtiin alkuvuodesta 2018 useista eri lääketieteen ja psykologian tietokannoista. Alustavien hakujen pohjalta täsmentyivät lopulliset hakutermit ja käytetyt tietokannat. Varsinainen kirjallisuushaku tehtiin 11.3.2018 PubMed ja Web of Science -tietokantoihin. Kummasakin tietokannassa käytettiin samoja hakulausekkeita kahdessa vapaasana-haussa: "endarterectomy AND cognit* AND outcome" ja "endarterectomy AND neuropsych* AND outcome". Poissulkevia termejä ei käytetty. Kieli- tai aikarajauksia ei tässä vaiheessa tehty. Kuvassa 1 on esitetty saatujen hakujen tulokset ja hakuja seurannut karsintaprosessi.

PubMedissä hakusanat tuottivat yhteensä 165 artikkeliviitettä ("endarterectomy AND cognit* AND outcome": 97 kpl ja "endarterectomy AND neuropsych* AND outcome": 68 kpl) ja Web of Sciencessä 178 artikkeliviitettä ("endarterectomy AND cognit* AND outcome": 122 kpl ja "endarterectomy AND neuropsych* AND outcome": 56 kpl). Tietokantahakujen tuottamat viitteet siirrettiin Mendeley-viitteidenhallintaohjelmaan, jossa kaksoiskappaleiden poiston

Taulukko 1. Artikkelien sisäänottokriteerit

Artikkelien sisäänottokriteerit:

- Kliininen tutkimus potilasryhmänään oireiset tai oireettomat kaulavaltimoahtauspotilaat, joille tehty endarterektomia
- Kognitiota arvioitu neuropsykologisin testein pre- ja postoperatiivisesti
- Kognitiivisessa arvioissa käytetty muita kuin ainoastaan suppeita seulontamenetelmiä
- Postoperatiivinen kognitiivinen arvio tehty vähintään 6 kk kuluttua endarterektomiasta
- Suomen- tai englanninkielinen artikkeli
- Ei katsausartikkeleita
- Artikkelin kokoteksti saatavilla suoraan Helsingin yliopiston kirjaston Internet-käyttöliittymän kautta
- Vuonna 2007 tai sen jälkeen ilmestyneet artikkelit

jälkeen tehtiin hakutulosten ensimmäinen karsinta artikkelien otsikko- ja abstraktitar- kastelun pohjalta. Tarkemman tarkastelun edellytyksenä oli tässä vaiheessa se, että kyseessä oli kliininen tutkimus potilasryh- määnään oireiset tai oireettomat kaulavalti- moahtaumapotilaat, joille oli tehty endar- terektomia ja joiden toipumista oli sen jäl- keen arvioitu kognitiivisen tulostittarin avulla.

Seuraava karsinta tehtiin kokotekstin pe- rusteella tarkempien sisäänottokriteerien pohjalta (ks. taulukko 1). Koska tutkimuk- sen yhtenä tavoitteena oli löytää vastaus kysymykseen, mihin kognition osa-alueisiin endarterektomialla saattaisi olla vaikutusta, päätettiin tarkasteluun ottaa vain ne tutki- mukset, joissa potilaan tiedonkäsittelyä oli arvioitu laajemmin kuin ainoastaan suppei- den kognitiivisten seulontamenetelmien (kuten MMSE tai MoCA) avulla. Suppeita seulontamenetelmiä on pidetty riittämättö- minä revaskularisoidun potilaan kognition arvioinnissa (Chang ym., 2013; Plessers ym., 2014). Seuranta-ajan haluttiin olevan vähintään puoli vuotta endarterektomiasta, jotta potilas olisi ehtinyt toipua mahdolli- sista peri- ja postoperatiivisista haitoista. Mukaan otettiin vuonna 2007 ilmestyneet tai sitä tuoreemmat artikkelit. Niistä tutki- muksista, joissa kyse oli vertailusta endar- terektomian ja endovaskulaarisen hoidon välillä, tarkasteluun kelpuutettiin ne, joissa tulosten analyysiosiossa oli eroteltavissa kummankin menetelmän vaikutus kognitii- viseen suoriutumiseen erikseen.

Tietokantapohjaista hakutulosta täyden- nettiin lopuksi käymällä manuaalisesti läpi katsaukseen valittujen artikkelien lähde- luettelot. Haku-, karsinta- ja lisähakupros- sessin jälkeen lopulliseen analyysiin vali- koitui yhteensä 11 artikkelia.

TULOKSET

Katsaukseen valikoitui 11 tutkimusta vuo- silta 2008–2018. Tutkimuksissa oli tarkas- teltu endarterektomian tai endarterekto- mian ja endovaskulaarisen hoidon vaiku- tusta potilaan tiedonkäsittelytoimintoihin vähintään puolen vuoden seurannan ai- kana. Tutkimusten keskeiset piirteet ja tu- lokset on raportoitu kootusti taulukossa 2. Osallistujiksi taulukossa on luettu niiden potilaiden määrä, jotka osallistuivat myös viimeiseen seurantamittaukseen. Yh- teensä katsauksessa käsitellyissä tutki- muksissa seurantamittauksiin asti osallis- tuneita potilaita oli 449. Yksittäisissä tutki- muksissa osallistujien määrä vaihteli suu- resti: vaihteluväli oli 12–137 potilasta.

Kognitiivisen muutoksen suunta en- darterektomian jälkeen

Kognitiivisen suoriutumisen muutokset ra- portoitiin joko yksittäisissä testeissä suoriu- tumisen, kokonaisindeksin (esim. WAIS: VIQ), kaikista testeistä koostetun summa- muuttujan tai useamman testin tulokset yh- distävän kognitiivisen funktion tuloksen mahdollisena vaihteluna. Yhdessäkään tut- kimuksessa ei todettu laaja-alaista kognitii- vistä heikentymistä tapahtuneen pidem- mällä seuranta-ajalla. Valtaosassa tutki- muksista (9/11) raportoitiin potilasryhmän kognitiivisen suoriutumisen kohentuneen tilastollisesti merkitsevästi vähintään yh- dessä testissä. Yhdessä näistä tutkimuk- sista suoriutumisen raportoitiin merkitse- västi myös heikentyneen yhdessä kognitii- visessa testissä (Falkensammer ym., 2008). Kahdessa tutkimuksessa ei ollut ha- vaittavissa tilastollisesti merkitsevää muu- tosta kognitiivisessä suoriutumisessa pre- ja postoperatiivisten mittausten välillä (Al- tinbas ym., 2011; Feliziani ym., 2010).

Taulukko 2. Katsaukseen sisällytetyt tutkimukset keskeisine piirteineen ja tutkimustuloksineen

Tutkimuksen numero	Tekijät ja julkaisu-vuosi	n *	Ope-roidun stenoo-sin piir-teet	Kont-rolli-/vertailu-ryhmä *	Seu-ranta-aika	Arvioidut kognition osa-alueet ** tai käytetyt testit	Keskeiset tulokset***	Kohen-tuiko kognitio CEA:n myötä?
1	Altin-bas ym., 2011	58	sympto-maatti-nen, puo-lesta ei tietoa	vertailu-ryhmä: CAS-poti-laat (n=60); li-säksi tes-tien har-joitusvai-kutus kontrol-loitu terveillä tes-tattavilla	6 kk	abstrakti päättely, tark-kaavuus, toi-minnanoh-jaus, kielelli-set taidot, kielellinen muisti, visu-aalinen muisti, visu-aalinen hah-mottaminen, neglect	Ei muutosta kognitiivi-ssä sum-mamuuttu-jassa eikä millään kognition osa-alueilla.	ei
2	Carta ym., 2015	30	sympto-maattisia ja asymp-tomaat-tisia, puo-lesta ei tietoa	kontrolli-ryhmä: hoidosta kieltäyty-neet kau-lavaltimo-ahtauma-potilaat (n=10)	6–7 kk	WAIS-R: VIQ, PIQ, IQ	IQ ja VIQ kohentui-vat.	kyllä
3	Fal-ken-sam-mer ym., 2008	17	asymp-tomaat-tinen, molem-minpuo-lisia	ei	6 kk	prosessointi-nopeus, tark-kaavuus, toi-minnanoh-jaus, kielelli-nen muisti, kielellinen tuottaminen, hienomoto-riikka	Kognition summa-muuttuja kohentui 6 kk seurana-ssa. Yk-sittäisistä testeistä vi-suomotori-nen nopeus ja viiväs-tetty kielelli-nen muisti kohentui-vat, mutta prosessoin-tinopeus heikkeni.	kyllä ja ei
4	Feli-ziani ym., 2010	22	asymp-tomaat-tinen, molem-minpuo-lisia	CAS (n=24)	3 kk ja 12 kk	muisti, tark-kaavuus ja toiminnanoh-jaus, vi-suopatiaali-set ja kon-struktiiviset taidot	Ei tilastolli-sesti merkit-seviä muu-toksia kog-nitiossa.	ei

5	Ghoga- wala ym., 2013	19	sympto- maatti- sia ja asymp- tomaat- tisia, molem- minpuo- lisiä	ei	1, 6 ja 12 kk	tarkkaavuus, toiminnanoh- jaus, kielelli- set taidot/ sa- nafluenssi, muisti	12 kk seu- rannassa kohentu- mista kai- killa osa- alueilla. 6 kk:n seu- ranta ei raportoitu tarkasti.	kyllä
6	Inoue ym., 2013	81	sympto- maatti- sia ja asymp- tomaat- tisia, molem- minpuo- lisiä	ei	6 kk	WAIS-III: VIQ ja PIQ, ja WMS-R: muisti, WMS- R: tarkkaa- vuus	Kohentu- mista seu- raavissa: WAIS-III: VIQ ja PIQ, WMS-R: muisti, WMS-R: tarkkaa- vuus.	kyllä
7	Kim ym., 2015	12	sympto- maatti- sia ja asymp- tomaat- tisia, puo- lesta ei tietoa	CAS (n=26)	6 kk ja 12 kk	prosessointi- nopeus, toi- minnanoh- jaus, tarkkaa- vuus, kielelli- set taidot, muisti, vi- suospatiaali- set taidot, motoriset toi- minnot	Muisti ja toi- minnanoh- jaus sekä motoriset toiminnot kohentuivat 12 kk:n seuran- nassa. Muutos- suunta oli nähtävissä jo 6 kk:n seuran- nassa.	kyllä
8	Kou- gias ym., 2015	28	asymp- tomaat- tisia, molem- minpuo- lisiä	CAS (n= 27)	6 vko ja 6 kk	tarkkaavuus, prosessointi- nopeus, vi- suospatiaali- set taidot, muisti, toi- minnanoh- jaus, motori- set toiminnot	6 kk:n seu- rannassa tarkkaa- vuus, muisti ja toimin- nanohjaus kohentuivat.	kyllä
9	Lal ym., 2011	25	asymp- tomaat- tisia, molem- minpuo- lisiä	CAS (n = 21)	4-6 kk	motorinen nopeus/ koordinaatio ja toiminnan- ohjaus; psy- komotorinen nopeus, kie- lilliset taidot (nimeämi- nen), työ-	4-6 kk:n seuran- nassa mo- torinen no- peus/ koor- dinaatio ja toiminnan- ohjaus sekä oppiminen/ muisti kohe-	kyllä

						muisti/ keskityminen; sanafluenssi, oppiminen/ muisti	nivat. Viitteitä työmuistisuorituksen heikentymisestä.	
10	Lat-tanzi ym., 2018	13 7 (o = 75, v = 62)	symptomaattisia, molempuolisia	kontrolliryhmä (n= 137)	6 kk	visuologinen päättely, visuaalinen hahmottaminen, sanafluenssi	Oikean kaulavaltimon operaatio: visuologinen päättely ja näönvarainen hahmottaminen kohentui- vat; vasemman kaulavaltimon operaatio: kielellinen tuottaminen (sanafluenssit) koheni.	kyllä
11	Wapp ym., 2015	20	asymptomaattisia ja symptomaattisia, molempuolisia	CAS (n=10) ja BMT (n=28)	n. 12 kk	toiminnanohjaus, prosessointinopeus, sanafluenssi, nimeäminen, kielellinen muisti, työmuisti, visuaalinen muisti, motorinen nopeus	Prosessointinopeus ja työmuisti kohenivat.	kyllä

Endarterektomian jälkeinen muutos tiedonkäsittelyn eri osa-alueilla

Tutkimuksissa käytettyjen kognitiivisten testitehtävien lukumäärä vaihteli neljästä neljääntoista; valtaosassa oli käytetty yli kymmentä erilaista testitehtävää. Nimetty-

jen kognitiivisten osa-alueiden määrä vaihteli neljän ja kahdeksan välillä. Eri tutkimuksissa testit saatettiin listata toisistaan poikkeavasti tiedonkäsittelyn eri osa-alueiden alle. Kahdessa tutkimuksessa oli käytetty yleisiä päättelytaitoja tai muistitoimintoja arvioivia menetelmiä (WAIS-/ WMS-testit) niin, että niistä oli laskettu suoritumisen

kokonaisosamäärä (Carta ym., 2015; Inoue ym., 2013). WAIS-testien eri versioiden yksittäisiä osatestejä oli käytetty useassa tutkimuksessa yhdessä muiden testien kanssa. Taulukossa 3 on listattu käytetyt testimenetelmät katsauksessa tarkastelluissa tutkimuksissa.

Kaikissa tutkimuksissa testivalintoja ei erityisesti perusteltu, mutta yleisesti ottaen tarkoitus lienee ollut käyttää vaskulaarisille muutoksille herkkiä testejä (ks. esim. Kougias ym., 2015). Falkensammerin työryhmä (2008) perusteli painottavansa nimenomaisesti frontaalisten ja subkortikaalisten alueiden vaurioille herkkiä testejä siksi, että kaulavaltimoemboliat vaikuttavat etenkin etummaisesta ja keskimmäisen valtimon hapestamiin alueisiin. Lalin työryhmä (2011) kertoi nojanneensa testien valinnassa vaskulaarisen kognitiivisen heikentymän arvioinnissa käytettyihin kansallisiin (NINDS-CNS) standardeihin sekä aikaisempiin tutkimuksiin.

Taulukko 3. Katsauksessa tarkastelluissa tutkimuksissa käytetyt kognitiiviset testimenetelmät.

Tutkimuksessa käytetty kognitiivinen testimenetelmä	Tutkimuksen numero (ks. taulukko 2)
Päätelytaidot	
WAIS-R (koko testi)	2
WAIS-III (koko testi)	6
Ravenin matriisit	1, 10
Työmuisti	
WAIS-III/ WAIS-IV: NS (yksi osio tai kaikki osiot)	1, 3, 7, 8, 9, 11
WAIS-III/ WAIS-IV: KN	8, 9
Prosessointinopeus	
WAIS-III/ WAIS-IV : MK	3, 8, 9, 11
WAIS-III/ WAIS-IV: MT	8, 9, 11
Kielelliset toiminnot	
WAIS-III: SK	1
Ääntenmukainen sananfluenssi (COWAT tai muu)	1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10
Luokanmukainen sananfluenssi	1, 3, 4, 8, 10, 11

Token-testi	1
Bostonin nimeämistesti	1, 7, 9, 11
Muistitoiminnot	
WMS-R: muisti	6
RAVLT	1, 4, 7, 8
AVLT	3
HAVLT	5, 9
VLMT	11
Babcock story recall	4
BMVT-R	8
Rey-Osterrieth Complex Figure (viivästetty muistaminen)	1, 7, 11
Visuaalinen hahmottaminen	
Rey-Osterrieth Complex Figure (kopio)	1, 7, 10, 11
RVDLT (Signs) kuvion kopiointi	11
(Benton) Judgement of Line Orientation	4
Facial Recognition Test	1, 8
Tarkkaavuus ja toiminnan-ohjaus	
WMS-R: tarkkaavuus	1
BIT (tähdet)	1
VETEA	1
TMT-A	3, 4, 5, 7, 8, 9
TMT-B	3, 4, 5, 7, 8, 9
Stroop (yksi osio tai kaikki kolme osiota)	3, 7, 8, 11
WCST	7
Brixton Spatial Anticipation test	1
D-KEF Sorting Test	3
Hienomotoriikka	
Grooved Pegboard Test	3, 8
Purdue Pegboard	11
Finger Tapping Test/ Finger Oscillation Test	7

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; AVLT: Auditory Verbal Learning Test; HAVLT: Hopkins Verbal Learning Test; VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; BMVT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; RVDLT: Rey Visual Design Learning Test BIT: Behavioral Inattention Task; VETEA: Visual Elevator of the Test of Everyday Attention; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

Lähes kaikissa tutkimuksissa oli jollakin menetelmällä arvioitu muistia sekä tarkkaavuutta tai toiminnanohjausta poikkeuksena vain ne tutkimukset, joissa oli tarkasteltu päättelytoimintojen kokonaisosamäärää. Muistitoimintoja oli yleisimmin arvioitu erilaisilla sanalistan oppimisen ja työmuistin tehtävillä. Tarkkaavuutta ja toiminnanohjausta oli arvioitu useimmin lyhyillä sarjallisilla tarkkaavuustehtävillä (TMT:t). Käytettyin yksittäinen testi oli äänteenmukaisen sanafluenssin tehtävä. Osassa tutkimuksista useammista yksittäisistä testeistä oli koostettu kognitiivisen funktion mukainen summamuuttuja, osassa oli raportoitu suoriutuminen jokaisessa testissä erikseen eri mittausajankohtina. Toistomittauksille tyyppillistä harjoitusvaikutusta pyrittiin hallitsemaan kontrolli- tai vertailuryhmän avulla ja erilaisin tilastollisin keinoin.

Seurannan myötä parempaa suoriutumista raportoitiin kognition eri osa-alueilla ja eri testeissä. Joissakin tutkimuksissa (Lal ym., 2011; Wapp ym., 2015) kerrottiin potilaiden suoriutumisen kohentuneen miltei kaikissa testeissä. Tilastollisesti merkitsevää kohentumista todettiin useimmin eli noin puolessa tutkimuksista muistin ja tarkkaavuuden/ prosessointinopeuden osa-alueilla. Useammassa kuin yhdessä tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevää kohentumista oli kielellisissä, visuaalisissa tai yleisissä päätelytaidoissa, toiminnanohjauksessa ja sanafluenssissa. Tilastollisesti merkitsevää heikentymistä raportoitiin kognitiivisen prosessointinopeuden ja työmuistin osa-alueilla (Falkensammer ym., 2008; Lal ym., 2011). Toisaalta saatiin myös tuloksia, joissa potilaiden työmuistisuoriutuminen koheni endarterektomian jälkeen (Wapp ym., 2015).

Endartrektomiapotilaiden mielialaa ennen ja jälkeen operaation oli mitattu kolmessa tutkimuksessa. Yhdessä tutkimuksessa (Falkensammer ym., 2008) potilaiden mieliala koheni puolen vuoden seurantaan tullessa, muissa tutkimuksissa ei havaittu

merkittäviä mielialan muutoksia mittausajankohtien välillä. Yhdessä tutkimuksessa havaittiin negatiivinen korrelaatio mielialan ja endarterektomiasta hyötymisen välillä: depressiosta ja ahdistuneisuudesta kärsivät potilaat vaikuttivat hyötyvän hoidosta muita enemmän (Wapp ym., 2015). Falkensammerin työryhmän (2008) tutkimuksessa depressiolla ei ollut yhteyttä potilaan suoriutumiseen neuropsykologisessa tutkimuksessa.

Demografiset tekijät kognitiivista muutosta selittävinä tekijöinä

Valtaosassa tutkimuksia (8/11) potilaiden keskimääräinen ikä oli lähempänä seitsemäkymmentä vuotta, sikäli kuin siitä oli tieto saatavilla. Yhdessä tutkimuksessa (Lal ym., 2011) potilaiden ikää ei raportoitu lainkaan, ja useimmiten iän vaihteluvälin sijaan raportoitiin pelkkä iän keskiarvo. Ikäjakauma sekä tutkimusten kesken että niiden sisällä oli varsin laaja: yhdessä tutkimuksessa (Kougias ym., 2015) sisäänotto-kriteerinä oli ikä vähintään 40 vuotta ja toisessa (Falkensammer ym., 2008) raportoitiin ikäjakaumaksi 55–80 vuotta. Kahdessa tutkimuksessa raportoitiin nuoremman iän olevan yhteydessä parempaan hoitovaikutukseen: Cartan ja kollegojen (2015) tutkimuksen mukaan ne potilaat, joiden kognition voitiin 6 kk:n seurannassa todeta parantuneen endarterektomian myötä, olivat keskimäärin 7 vuotta nuorempia kuin ne, joiden kognitiossa ei tapahtunut myönteistä muutosta. Wappin työryhmän (2015) tutkimuksessa todettiin samoin nuorempien potilaiden hyötyvän hoidosta muita enemmän tiedonkäsittelyn kannalta.

Potilaiden koulutustaustoja ei tutkimuksissa juuri raportoitu eikä koulutustaustaa varsinaisesti tarkasteltu selittävänä muuttujana. Yhdessä tutkimuksessa tuotiin esille, että ne potilaat, joiden preoperatiivinen kognitiivinen suoriutuminen oli muita heikompaa, vaikuttivat hyötyvän hoidosta

muita enemmän (Wapp ym., 2015). Toisaalta esitettiin myös näkemys, että potilaiden hyvä koulutustausta ja hyvä premorbidit kognitio saattoivat olla sen taustalla, ettei postoperatiivista kognition heikentymistä havaittu (Falkensammer ym., 2008).

Kaulavaltimoahtauman piirteet kognitiivista muutosta selittävinä tekijöinä

Noin puolessa tutkimuksista (5/11) tutkittavien joukossa oli sekä symptomaattisia että asymptomaattisia kaulavaltimoahtaumapotilaita, mitä sinänsä näissä tutkimuksissa pidettiin usein metodologisena heikkoutena. Symptomaattisuutta ei aina määritelty tarkasti. Wappin työryhmän (2015) tutkimuksessa kaulavaltimoahtauma tulkittiin oireiseksi, mikä potilaalla oli viimeisen kolmen kuukauden aikana ollut lievä aivoinfarkti, verkkokalvon verenkiertohäiriö tai TIA-kohtaus, johon liittyi motorisen tai sensorisen toiminnan taikka puheen tai näön muutoksia. Ainoastaan oireettomia potilaita oli neljässä tutkimuksessa, tällöinkin potilailla oli kuvannettavissa vähintään 70-prosenttinen kaulavaltimoahtauma. Tutkimusten potilasryhmät olivat useimmiten pieniä, ja vertailu asymptomaattisten vs. symptomaattisten potilaiden välillä oli mahdollinen vain parissa tutkimuksessa. Tehdyt vertailut tuottivat ristiriitaista tietoa. Wappin ym. (2015) tutkimuksessa oireisuudella ei ollut yhteyttä kognitiiviseen suoriutumiseen erimittausajankohtina, mutta toisaalta saatiin myös viitteitä siitä, että ahtauman oireisuus vaikuttaisi olevan yhteydessä selvempään kognition kohenemiseen endarterektomian myötä (Inoue, Ohwaki, Tamura, Tsutsumi, Saito & Saito, 2013).

Valtaosassa tutkimuksista (8/11) mukana oli sekä oikean- että vasemmanpuoleisen kaulavaltimoahtauman potilaita, yksilöittäin joko uni- tai bilateraalisesti. Kolmessa tutkimuksessa ei raportoitu potilasryhmän

stenoosin puolisuutta. Yhdessä tutkimuksessa (Lattanzi ym., 2018) oli tarkasteltu operoidun stenoosin puolisuuden yhteyttä tiedonkäsittelytoimintojen muutoksiin, ja tulokseksi saatiin, että endarterektomian vaikutukset kognitioon olivat erilaisia oikean vs. vasemman kaulavaltimon endarterektomian potilailla: suoriutuminen koheni niissä testeissä, jotka edustivat operoidulle kaulavaltimolle ipsilateraalisen hemisfäärin kognitiivisia funktioita. Oikeanpuoleisen kaulavaltimoahtauman potilailla suoriutuminen koheni endarterektomian jälkeen visuologisessa päättelyssä ja visuokonstruktivisessa hahmottamisessa, ja vastaavasti vasemman puoleisen kaulavaltimoahtauman potilailla suoriutuminen koheni sanafluenssitehtävissä (Lattanzi ym., 2018).

Seuranta-aika kognitiivista muutosta selittävä tekijänä

Katsaukseen valituissa tutkimuksissa seuranta-aika oli vähintään 6 kk. Mukaan kelpuutettiin kuitenkin yksi tutkimus, jossa seuranta-ajaksi oli mainittu 4–6 kk (Lal ym., 2011); tarkemmin tässä tutkimuksessa ei eritelty seurantamittauksien ajankohtia. Neljässä tutkimuksessa seuranta ulottui yhteen vuoteen (Feliziani ym., 2010; Ghogawala ym., 2013; Kim ym., 2015; Wapp ym., 2015).

Yhden tutkimuksen mukaan endarterektomian tuottama kognitiivinen hyöty oli nähtävissä selvemmin vasta puolta vuotta pidemmän seuranta-ajan myötä: muistin ja toiminnanohjauksen koheneminen oli nähtävissä jo 6 kk:n kohdalla, mutta selvemmin 12 kk:n seurantamittauksessa (Kim ym., 2015). Muissa vuoden seuranta-aikojen välillä raportoitu.

Puolta vuotta lyhyemmän seurannan tuloksista raportoitiin vaihtelevia tuloksia. Falkensammerin ym. (2008) tutkimuksessa kognition koheneminen oli nähtävissä jo 7–10 päivän kuluttua operaatiosta ja tulokset

säilyivät edelleen myöhempään seurantaan tultaessa. Yhdessä tutkimuksessa kognitiivinen suoriutuminen koheni jossain määrin jo 6 viikon seurantaan tultaessa, mutta selvemmin ja useammalla osa-alueella suoriutuminen oli parempaa 6 kk:n seurannassa (Kougias ym., 2015). Lyhyellä seuranta-ajalla havaittiin yhdessä tutkimuksessa myös preoperatiivista mittausta heikompaa kognitiivista suoriutumista, joka koheni seuraavaan mittaukseen tultaessa: 30-40 %:lla potilaista kognitiivinen suoriutuminen kuukauden kuluttua endarterektomiasta heikkeni tarkkaavuuden, toiminnanohjauksen ja muistin osa-alueilla, mutta vuoden seurannassa kognitio oli enää heikentynyt vain hyvin pienellä osalla potilaista (Ghogawala ym., 2013).

Aivojen peri- ja postoperatiiviset tapahtumat kognitiivista muutosta selittävänä tekijänä

Useissa tutkimuksissa tarkasteltiin tiedonkäsittelymuutosten ohella erilaisia patofysiologisia muutoksia endarterektomian aikana ja sen jälkeen. Modernit kuvantamis- ja laboratoriotekniikat tarjoavat tähän monia eri mahdollisuuksia. Diffuusiopainotteisella magneettikuvauksella (DWI) todettujen postoperatiivisten iskeemisten leesioiden katsottiin osaltaan selittävän tiedonkäsittelytoimintojen heikentymistä (Altinbas ym., 2011). Inouen ym. (2013) tutkimuksessa kohtalainen tai vakava perioperatiivinen hypoperfuusio selitti kognition laskua kuitenkin enemmän kuin DWI-kuvauksessa todetut postoperatiiviset iskemiat tai leikkausta edeltävä hemodynaamikka.

Ghogawalan työryhmän tutkimuksessa (2013) verenvirtausta mitattiin noninvasiivisen angiografian avulla, ja hemodynaaminen vaihtelu näyttikin olevan yksi modifioiva tekijä kognitiivisten muutosten taustalla. Etenkin keskimmäisen aivovaltimon verenvirtauksen koheneminen vaikutti

edistävän kognition kohentumista, sen sijaan sisemmän kaulavaltimon verenvirtauksen lisääntyminen ei ollut yhtä merkityksellistä (Ghogawala ym., 2013). Tarkemmassa tarkastelussa huomattiin kognitiivisen suoriutumisen jo alkutilanteessa olevan toiminnanohjauksen ja muistin tehtävissä huonompaa niillä, joilla verenvirtaus oli muita heikompaa (Ghogawala ym., 2013).

Lattanzin työryhmän tutkimuksessa (2018) sisemmän kaulavaltimon stenoosipotilailla kognition kohentuminen oli yhteydessä aivojen hemodynaamikan kohentumiseen: niillä potilailla, joilla aivojen hemodynaamikka transkraniaalisella Doppler-kuvauksella (TCD) mitaten oli alentunut ennen endarterektomiaa, tiedonkäsittely kohentui enemmän kuin niillä potilailla, joilla aivojen hemodynaamikka oli kohtuullisen normaalia.

Yhdessä tutkimuksessa tarkasteltiin perioperatiiviseen aivovaurioon viittaavien biokemiallisten merkkiaineiden yhteyttä potilasryhmän tiedonkäsittelytoimintojen muutoksiin: ryhmätasolla tekijän vaikutusta ei saatu esille, mutta yhden potilaan kohdalla voitiin todeta vahva korrelaatio merkkiaineiden lisääntymisen ja kognitiivisen suoriutumisen heikentymisen välillä (Falkensammer ym., 2008).

POHDINTA

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli löytää vastaus ensinnäkin kysymykseen, ovatko muutokset endarterektomiatiltaan tiedonkäsittelytoiminnoissa vähintään puolen vuoden seuranta-ajan kuluttua yleisarviona positiiviseen vai negatiiviseen suuntaan painottuneita. Toisena tutkimuskysymyksenä oli täsmentää, mihin tiedonkäsittelyn osa-alueisiin endarterektomiolla erityisesti näyttäisi olevan vaikutusta, ja kolmantena, mitkä taustatekijät vaikuttavat kognition muutoksiin. Systemaattisella haulla kirjallisuuskatsaukseen valikoitui 11 artikkelia,

joissa oli tutkittu yhteensä 449:ää hoidettua ja seurantamittauksiin osallistunutta potilasta.

Katsauksessa tarkasteltujen artikkelien pohjalta endartrektomian voi todeta olevan melko turvallinen hoitomenetelmä kognition kannalta. Yhdeksässä tutkimuksessa raportoitiin seuranta-ajan mittaan tilastollisesti merkitsevää kognition kohenemistä jollakin tai joillakin kognition osa-alueilla tai ainakin jossakin yksittäisessä kognitiivisessa testissä. Tyypillisimmin katsauksen aineistossa havaittiin kohentumista muistin ja tarkkaavuuden/ prosessointinopeuden tehtävissä. Kognitiivisen suoriutumisen heikentyminen postoperatiiviseen seurantaan tultaessa oli kohentumista selvästi harvinaisempi ilmiö. Parissa tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja pre- ja postoperatiivisen mittauksen välillä, mikä on mahdollista tulkita myönteiseksi tulokseksi, jos tarkastellaan ateroskleroosia etenevänä sairautena. Aivojen vaskulaarisia muutoksia hidastamalla voidaan parhaimmillaan hidastaa kognition heikkenemistä ja mahdollisesti vähentää dementian esiintyvyyttä.

Useimmissa tarkastelluissa tutkimuksissa oli käytetty valikoimaa eri kognitiivisia funktioita edustavista testeistä, ja vähemmistönä olivat tutkimukset, joissa oli käytetty ainoastaan yleistä älykkyyttä mittaavaa testistöä (WAIS-testi). Tätä selittää se, että suhteellisen pysyviä ominaisuuksia mittaavien kykytestien on esitetty olevan epäsensitiivisiä palautuville fysiologisille muutoksille (Greiffenstein, Brinkman, Jacobs & Braun, 1988). Tulokset tiedonkäsittelyn muutoksista raportoitiin joko yksittäisten testien tai eri testit yhdistävien summamuuttujien tasolla. Summamuuttujaa käytettäessä voidaan menettää tietoa, mutta toisaalta jos testialinnat on tehty osuvasti, voidaan summamuuttujia tarkastellen saada esiin funktionaalisia eroja, jotka voisivat jäädä tilastollisesti ei-merkitseviksi yksittäisiä testejä vertailtaessa.

Endarterektomian kognitiivisia vaikutuksia koskevaa tutkimusta tuntuvat jossain määrin edelleen vaivaavan samat pulmat, joihin kiinnitettiin huomiota jo ensimmäisissä aiheita koskevissa katsauksissa (esim. Asken & Hobson, 1977; Irvine ym., 1998). Valtaosassa tutkimuksia potilasryhmien koko oli pienehkö. Osaltaan pienehköjä ryhmäkokoja selittää se, että viime aikoina vallitsevana tutkimussuuntauksena on ollut endarterektomialla vs. endovaskulaarisesti hoidettujen potilaiden vertailu. Koska kognitiivisen suoriutumisen muutos pre- ja postoperatiivisen mittauksen välillä on verrattain vähäistä, voitaisiin isommilla potilasryhmillä saada suorituseroja paremmin näkyviin. Plessersin työryhmän (2015) tutkimuksessa revaskularisaation vaikutuksesta kognition todettiin, että tietyissä kognitiivisissa testeissä suoritusmuutokset olivat niin pieniä, että olisi tarvittu lähes 400 potilaan otos ja saman verran kontrolliryhmäläisiä, että olisi voitu puhua 80 %:n varmuudella merkityksellisistä eroista!

Potilasryhmät tutkimuksissa olivat melko heterogeenisiä. Koska ohimeneväkin aivoverenkiertohäiriö voi heikentää potilaan tiedonkäsittelytoimintoja (ks. esim. van Rooij, Kessels, Richard, De Leeuw & van Dijk, 2016), saattaa oireisten ja oireettomien ahtaumapotilaiden sekoittamisessa samaan aineistoon olla oma vaaransa. Voidaan esimerkiksi kysyä, onko oireisella potilaalla oireetonta potilasta pienempi neurokognitiivinen plastisiteettireservi palautua mahdollisesta perioperatiivisesta vauriosta. Useimmissa tutkimuksissa oireisten ja oireettomien potilaiden tarkastelua samassa ryhmässä pidettiin tutkimuksellisena heikkoutena.

Jo varhaisessa katsauksessa esitettiin oletus, että potilaan kognitio kohentuu todennäköisimmin sellaisella osa-alueella, jonka funktio lokalisoituu ahtauman vaivaaman suonen hapettamalle hemisfäärille (Irvine ym., 1998). Endarterektomian kognitiolle tuottamat mahdolliset myönteiset muutokset

set eivät näin ollen olisi globaaleja, vaan lokaaleja. Tämä huomioiden oli yllättävää, että valtaosassa tutkimuksista potilasryhmissä oli sekaisin sekä oikean että vasemman kaulavaltimoahtauksen potilaita ja myös bilateraalisia ahtauman potilaita. Ainoastaan yhdessä tutkimuksessa oli tarkasteltu operoidun kaulavaltimoahtauksen puolisuuksien vaikutusta kognitiivisten funktioiden lateralisoitumisen näkökulmasta ja huomioitu tämä testeissä valittaessa: tuloksena olikin, että stenoosin ja operaation sijainti oli merkittävästi yhteydessä ipsilateraalisen hemisfäärin kognitiivisten funktioiden muutokseen (Lattanzi ym., 2018). Jatkossa tiedonkäsittelytoimintojen lokalisoitumisen huomioiminen tutkimusasetelmissä saattaisi edesauttaa merkittävien tulosten löytymistä. Riittävän isoilla potilasryhmillä olisi mahdollista tarkastella myös yksilön primaarin kognitiivisen kapasiteetin yhteyttä endarterektomiasta toipumiseen; näiden välisestä yhteydestä saatiin joitakin viitteitä katsauksen tutkimuksissa.

Useat tutkimukset mainitsivat, että oppimisvaikutus jossain määrin saattoi selittää saatuja tuloksia. Tästä syystä on vaikea täsmällisesti arvioida, missä määrin potilaiden tiedonkäsittely tosiasiallisesti koheni endarterektomian myötä. Varsinainen kontrolliryhmä, joka oli sovitettu mm. iän ja sukupuolen mukaan, oli vain kahdessa tutkimuksessa. Näistä toisessa kontrolliryhmällä oli vastaava sairaus kuin tutkimusryhmällä: kontrolliryhmänä oli käytetty hoidosta kieltäytyneiden kaulavaltimoahtauspotilaiden joukkoa (Carta ym., 2015). Lattanzin työryhmän (2018) tutkimuksessa ikä- ja sukupuolisovitettu kontrolliryhmä osallistui ultraäänellä tehtävään kaulavaltimoiden tutkimukseen riskitekijöiden arvioimiseksi. Kolmessa tutkimuksessa ei ollut minkäänlaista kontrolli- tai vertailuryhmää (Falkensammer ym., 2008; Ghogawala ym., 2013; Inoue ym., 2013). Kahdessa näistä toistomittauksia koskeva oppimisvaikutus oli pyritty jollakin tavalla huomioimaan: toisessa tilastollisesti laskettavan

muutosindeksin avulla (Falkensammer ym., 2008) ja toisessa käyttämällä mahdollisuuksien mukaan kognitiivisen testin eri versioita (Ghogawala ym., 2013).

Hyvän kontrolliryhmän ominaisuuksia on pohdittu aiheen tutkimushistorian mittaan. Ihanteelliseksi kontrolliryhmäksi on esitetty vastaavasta kaulavaltimoahtauksesta kärsivien potilaiden ryhmää, jotka operatiivisen hoidon sijaan saivat pelkkää lääkettä (Plessers ym., 2014). Kahdessa tässä katsauksessa tarkastellussa tutkimuksessa tällaista kontrolliryhmää oli käytettykin (Carta ym., 2015; Wapp ym., 2015). Oireisten potilaiden satunnaistaminen operatio- vs. lääkehoitoryhmään ei kuitenkaan ole eettisesti kestävä, kun ahtauma suositellaan nimenomaan hoidettavaksi invasiivisesti. Herää kysymys, olivatko mainituissa kahdessa tutkimuksessa operatiivisesta hoidosta kieltäytyneet potilaat nimenomaan oireettomia, ja jos kyllä, niin missä määrin tällä seikalla oli vaikutusta kontrolliryhmän suoriutumiseen.

Monessa tarkastellussa tutkimuksessa oli kontrolliryhmän sijasta vertailuasetelma endarterektomian ja endovaskulaarisen hoidon välillä. Näissä tutkimuksissa tulosten raportoinnissa oli vaihtelua tarkkuudessa, mikä tuotti haasteita tulosten kokoomiselle. Edellytyksenä tarkastelulle tässä katsauksessa oli, että eri menetelmien vaikutus kognition seurannassa oli selvästi eroteltu. Tarkemmassa kokotekstitarkastelussa yksi artikkeli jätettiin pois siitä syystä, että erottelu oli vain osittaista (Plessers ym., 2015). Tässä katsauksessa ei tarkasteltu eroja endarterektomian vs. endovaskulaarisen hoidon vaikutuksissa potilaan kognitiivisiin toimintoihin, mutta ainakaan yksiselitteisiä eroja menetelmien hoitovaihtelussa ei ole saatu näkyviin (ks. esim. Paraskevas ym., 2013).

Tässä katsauksessa haluttiin tarkastella endarterektomiapotilaiden kognition muutosta nimenomaan pidemmän seurantaajan myötä, oletetusti tilapäisten haittojen

väistytyä. Useampia seurantakertoja sisältäneissä tutkimuksissa oli havaittavissa tendenssi, että alkuvaiheessa heikentynyt kognitio koheni pidemmällä seuranta-ajalla. Vuotta pitempiä seurantoja endarterektomian kognitiivisista vaikutuksista ei tullut aineistoa haettaessa vastaan. Tätä voivat jossain määrin selittää yleiset haasteet tutkittavien rekrytoinnissa ja mukana pitämisessä, tutkimusrahoituksen järjestämisessä ym. Lisäksi pidemmässä seurannassa tulee haasteelliseksi erotella muita mahdollisia väliin tulevia ja kognitioon vaikuttavia tekijöitä.

Merkittävää epävarmuutta vaikuttaa liittyvän siihen, mitkä kaikki fysiologiset tekijät voivat selittää endarterektomian haitallisia tai edullisia vaikutuksia kognitiolle. Tyypilliseksi tekijöiksi kohentuneen tiedonkäsittelyn taustalla mainitaan embolioiden väheneminen operaation myötä sekä yleinen hemodynamiikan paraneminen, kun taas mahdollista postoperatiivista kognition heikkenemistä on selitetty kirurgian aiheuttamalla mikroembolioilla tai perfuusiopaineen muutoksilla (ks. esim. Lunn ym., 1999). Näitä muuttujia on alettu kontrolloida vasta viimeisen vuosikymmenen aikana kuvantamismenetelmien kehittymisen myötä. Monessa katsauksen tutkimuksessa oltiin kiinnostuneita erilaisista patofysiologisista kovariaateista, kuten hemodynaamisista muutoksista tai aivovaurion merkkiaineista. Haasteelliseksi näiden tarkastelun tekee se, että kognitiivisten toimintojen taustalla olevat fysiologiset prosessit ovat monimutkaisessa interaktiossa keskenään ja että fysiologiset tapahtumasarjat lienevät myös jossain määrin yksilöllisiä. Patofysiologisia muuttujia mittaamalla on pyritty pääsemään käsiksi suoraan niihin prosesseihin, joihin revaskularisaatio vaikuttaa. Aivojen verenvirtauksen muutosta suhteessa kognitiivisen suoriutumisen muutoksiin oli tarkasteltu Ghogawalan ym. (2013) ja Lattanzin ym. (2018) tutkimuksissa. Hemodynamiikan kohentumisen

on esitetty voivan kääntää joidenkin patologisten muutosten, kuten valkean aivoaineen kadon ja kortikaalisen ohenemisen, kehityssuunnan päinvastaiseksi (Sato ym., 2013; Fierstra ym., 2011), mikä edelleen voi selittää kognition palautumista. Hypoteesi, että stenoosipotilaiden heikentynyt kognitio johtuisi nimenomaan heikosta verenvirtauksesta, on kiinnostanut tutkijoita viime aikoina enenevästi. Valitettavasti kognitiivinen arviointi näissä tutkimuksissa on ollut hyvin suppeaa (esim. Akioka, Takaiwa, Kashiwazaki, Kuwayama, Endo & Kuroda, 2017), ja invasiivinen tekniikka tekee tutkimuksen melko kuormittavaksi osallistujilleen.

Endarterektomian vaikutusta kognitioon voivat sekoittaa myös perioperatiiviset aivovauriot. Postoperatiivisten infarktien määrää tutkimuksissa on kontrolloitu tutkimushistorian alkuvaiheista lähtien aivokuvantamisen avulla, mutta on mahdollista, että myös lievemmällä perioperatiivisilla vaurioilla on merkitystä. Connollyn työryhmän (2001) tutkimuksessa noin 20–30 % endarterektomiapotilailla ilmeni postoperatiivista kognitiivista heikentymää, joka oli kytköksissä postoperatiiviseen verenvirtauksen asymmetriaan ja korreloi myös yhden aivovaurioon viittaavan veren seerumiarvon (S100B) kanssa. Tukea tälle saatiin myös yhdessä katsauksen tutkimuksessa yksittäisillä potilailla (Falkensammer ym., 2008).

Tutkimusten vaihteleva metodologia ja heterogeeniset potilasryhmät huomioiden katsauksen tuottama tieto ei tuo tarjolle täsmällisiä johtopäätöksiä. Kognition kohene- mista ei tapahtunut laaja-alaisesti eri funktioissa, ja yleisesti ottaen tiedonkäsittelyn suoritusmuutokset olivat verraten pieniä. Voitaneen kuitenkin todeta, että pidemmän seurannan myötä endarterektomia voi kohentaa potilaan kognitiivista suoriutumista joiltakin osin ja että mahdollinen kognition heikentyminen alkuvaiheessa saattaa olla tilapäistä. Se että osa potilaista vaikutti

hyötyvän kognitiiviselta kannalta endarterektomiasta ja osa ei, saattaa selittyä tässä esitetyillä tai muilla vähemmän tunnetuilla kovariaateilla ja niiden yhteisvaikutuksella. Näiden tekijöiden vaikutusta on tarpeen tutkimuksissa huomioida jatkossakin. Tärkeää olisi myös tarkastella mahdollisten kognitiivisten muutosten yhteyttä potilaan arjen toimintakykyyn.

Tehdyssä katsauksessa saatiin vastauksia alussa esitettyihin kysymyksiin. Tiedonhaku onnistui kohtuullisen hyvin, mutta tarkemmillä hakusanarajauksilla oltaisiin todennäköisesti voitu vähentää läpikäytävien artikkelien määrää menettämättä mukaan otettavia artikkeleja. Tutkimusten sisääntokriteerit täsmentyivät kesken tiedonhakuvaiheen, mikä ei ole optimaalinen menetelytapa ja olisi ollut vältettävissä tarkemmin kohdennetuilla alustavilla hauilla. Vertailuasetelmatutkimusten (CEA vs. CAS) ja yksinomaan endarterektomian hoitovaikutuksia tarkastelevien tutkimusten yhdistäminen on jossain määrin kyseenalaista. Selvänä heikkoutena voidaan pitää myös sitä, että katsauksessa ei tehty tutkimusten tilastollisten analyysien systemaattista laadun arviointia eli tutkimustulosten tilastollista luotettavuutta ei erikseen huomioitu. Eduksi olisi ollut myös perehtyminen endarterektomian teknisiin prosesseihin, jotka nekin voivat epäsuorasti vaikuttaa potilaan kognitioon operaation jälkeen – on viitattu, että potilaiden kognition koheneminen revaskularisaation myötä 2000-luvun taitteen jälkeen voi jossain määrin selittyä myös operaatioiden teknisellä kehityksellä (Lal ym., 2011). Tämä seikka voi asettaa eri ajankohtina tehtyjen operaatioiden vertailukelpoisuuden kyseenalaiseksi.

Endarterektomian vaikutus tiedonkäsittelytoimintoihin on potilaan toimintakyvyn näkökulmasta keskeinen asia, ja tästä syystä siitä tarvitaan lisää tietoa. Isommilla potilasryhmillä voitaisiin täsmentää tähänastista tietoa kaulavaltimoahtauman ja endarterektomian puolisuuden merkityksestä kognitiolle. Tämä tieto voisi edesauttaa

myös endarterektomiatapotaan kognition arvioinnissa suositeltavien testimenetelmien nimeämistä. Riittävän pitkä seuranta-aika näyttäisi tutkimusten perusteella olevan tarpeen, jotta peri- ja postoperatiiviset haitat ovat väistyneet. Myös erilaisten kognitioon vaikuttavien muiden muuttujien huomioiminen on keskeistä, jotta voidaan paremmin ennustaa ja arvioida potilaan operaatiosta saamaa hyötyä.

Minna Tuovinen

Helsingin yliopisto, Keski-Suomen keskussairaala

LÄHTEET

- Aivoinfarkti ja TIA. (2016). Käypä Hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim (viitattu 1.3.2018). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
- Akioka, N., Takaiwa, A., Kashiwazaki, D., Kuwayama, N., Endo, S. & Kuroda, S. (2017). Clinical significance of hemodynamic cerebral ischemia on cognitive function in carotid artery stenosis: a prospective study before and after revascularization. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 61:3, 323–330.
- Altinbas, A., van Zandvoort, M. J. E., van den Berg, E., Jongen, L. M., Algra, A., Möll, F. L., Nederkoorn, P. J., Mali, W. P. T. M., Bonati, L. H., Brown, M. M., Kappelle, L. J. & van der Worp, H. B. (2011). Cognition after carotid endarterectomy or stenting. A randomized comparison. *Neurology* 77: 1084–1090.
- Asken, M. J. & Hobson, R. W. (1977). Intellectual Change and Carotid Endarterectomy, Subjective Speculation or Objective Reality: A Review. *Journal of Surgical Research* 23: 367–375.
- Bakker, F. C., Klijn, C. J., Jennekens-Schinkel, A. & Kappelle, L. J. (2000). Cognitive disorders in patients with occlusive disease of the carotid artery: a systematic review of the literature. *J Neurol* 247: 669–676.
- Berman, L., Pietrzak, R. H. & Mayes, L. (2007). Neurocognitive changes after carotid revascularization: A review of the current literature. *Journal of Psychosomatic research*, 63: 599–612.
- Borroni, B., Tiberio, G., Bonardelli, S., Cottini, E., Facheris, M., Akkawi, N., Pezzini, A., Cervi, E., Giulini, S. M., Padovani, A. (2004). Is mild vascular cognitive impairment reversible? Evidence from a study on the effect of carotid endarterectomy. *Neurol. Res.* 26:5, 594–597.

- Carta, M. G., Lecca, M. E., Saba, L., Sanfilippo, R., Pintus, E., Cadoni, M., Sancassiani, F., Moro, M. F., Cradoleda, D., Giudice, C. L., Finco, G., Musu, M. & Montisci, R. (2015). Patients with carotid atherosclerosis who underwent or did not undergo carotid endarterectomy: outcome on mood, cognition and quality of life. *BMC Psychiatry* 15:277.
- Casas-Hernanz, L., Garolera, M., Badenes-Guia, D., Cejudo-Bolivar, J. C., Royo, J. & Aguilar, M. (2012). The Effect of Carotid Occlusion in Cognition before Endarterectomy. *Archives of Clinical Neuropsychology* 27, 879–890.
- Chang, X-L., Zhou, H-Q., Lei, C-Y., Wu, B., Chen, Y-C., Hao, Z-L, Dong, W. & Liu, M. (2013). Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37: 1493–1499.
- Chida, K., Ogasawara, K., Suga, Y., Saito, H., Kobayashi, M., Yoshida, K., Otawara, Y. & Ogawa, A. (2009). Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy I-123-iodoamphetamine SPECT study. *Stroke* 40:2, 448–453.
- Connolly, E. S. Jr, Winfree, C. J., Rampersad, A., Sharma, R., Mack, W. J., Mocco, J., Solomon, R. A., Todd, G., Quest, D. O., Stern, Y. & Heyer, E. J. (2001). Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 49:5, 1076–82.
- De Groot, J. C., De Leeuw, F.-E., Oudkerk, M., Van Gijn, J., Hofman, A., Jolles, J. & Breteler, M. M. (2002). Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Annals of Neurology*, 52(3), 335–341.
- Demarin, V., Zavoreo, I. & Kes, V. B. (2012). Carotid artery disease and cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 322, 107–111.
- De Rango, P., Caso, V., Leys, D., Paciaroni, M., Lenti, M. & Cao, P. (2008). The Role of Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Cognitive Performance. A Systematic Review. *Stroke*, 39: 3116–3127.
- Eastcott, H. H. G., Pickering, G. W. & Rob, C. G. (1954). Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 2, 994.
- Falkensammer, J., Oldenburg, W. A., Hendrzak, A. J., Neuhauser, B., Pedraza, O., Ferman, T., Klocker, J., Biebl, M., Hugl, B., Meschia, J. F., Hakaim, A. G. & Brott, T. G. (2008). Evaluation of Subclinical Cerebral Injury and Neuropsychologic Function in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 22: 497–504.
- Feliziani, F. T., Polidori, M. C., De Rango, P., Mangialasche, F., Monastero, R., Ercolani, S., Raichi, T., Cornacchiola, V., Nelles, G., Cao, P. & Mecocci, P. (2010). Cognitive Performance in Elderly Patients Undergoing Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting: A Twelve-Month Follow-Up Study (2010). *Cerebrovasc Dis*, 30: 244–251.
- Fierstra, J., Maclean, D. B., Fisher, J. A., Han, J. S., Mandell, D. M., Conklin, J., Poublanc, J., Crowley, A. P., Regli, L., Mikulis, D. J. & Tymianski, M. (2011). Surgical revascularization reverses cerebral cortical thinning in patients with severe cerebrovascular steno-occlusive disease. *Stroke*, 42 (6), 1631–7.
- Ghogawala, Z., Amin-Hanjani, S., Curran, J., Ciarleglio, M., Berenstein, A., Stabile, L. & Westerveld, M. (2013). The Effect of Carotid Endarterectomy on Cerebral Blood Flow and Cognitive Function. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22:7, 1029–1037.
- Greiffenstein, M. F., Brinkman, S., Jacobs, L. & Braun, P. (1988). Neuropsychological improvement following endarterectomy as a function of outcome measure and reconstructed vessel. *Cortex*, 24: 223–230.
- Heyer, E. J., Wilson, D. A., Sahlein, D. H., Mocco, J., Williams, S. C., Sciacca, R., Rampersad, A., Komotar, A. J., Zurica, J., Benvenisty, A., Quest, D. O., Todd, G., Solomon, R. A. & Connolly, E. S. (2005). APOE-epsilon4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurology*, 65:11, 1759–63.
- Hitchner, E., Baughman, B., Soman, S., Long, B., Rosen, A. & Zhou, W. (2016). Microembolization is associated with transient cognitive decline in patients undergoing carotid interventions. *Journal of Vascular Surgery* 64(6) 1719–1725.
- Inoue, T., Ohwaki, K., Tamura, A., Tsutsumi, K., Saito, I. & Saito, N. (2013). Subclinical ischemia verified by somatosensory evoked potential amplitude reduction during carotid endarterectomy: negative effects on cognitive performance. *J Neurosurg* 118: 1023–1029.
- Irvine, C. D., Gardner, F. V., Davies, A. H. & Lamont, P. M. (1998). Cognitive Testing in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 15, 195–204.
- Johnston, S. C., O'Meara, E. S., Manolio, T. A., Lefkowitz, D., O'Leary, D. H., Goldstein, S., Carlson, M. C., Fried, L. P. & Longstreth, W. T. Jr. (2004). Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 140:4, 237–247.
- Kim, J. J., Schwartz, S., Wen, J., De Virgilio, C., Lobue, A., Walot, I., Koopmann, M., Donayre, C. & White, R. A. (2015). Comparison of Neurocognitive Outcomes after Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting. *The American Surgeon*, 81:10, 1010–1014.
- Kougias, P., Collins, R., Pastorek, N., Sharath, S., Barshes, N. R., McCulloch, K., Pisimisis, G. & Berger, D. H. (2015). Comparison of domain-specific cognitive function after carotid endarterectomy and stenting. *Journal of Vascular Surgery*, 62:2, 355–361.

- Lal, B. K., Younes, M., Cruz, G., Kapadia, I., Jamil, Z. & Pappas, P. J. (2011). Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis. *Journal of Vascular Surgery*, 54:3, 691–697.
- Lattanzi, S., Carbonari, L., Pagliariccio, G., Bartolini, M., Cagnetti, C., Viticchi, G., Buratti, L., Provinciali, L. & Silvestrini, M. (2018). Neurocognitive functioning and cerebrovascular reactivity after carotid endarterectomy. *Neurology*, 90:4, e307–e315.
- Lunn, S., Crawley, F., Harrison, M. J. G., Brown, M. M. & Newman, S. P. (1999). Impact of Carotid Endarterectomy upon Cognitive Functioning, A Systematic Review of the Literature. *Cerebrovasc. Dis.* 9, 74–81.
- Naylor, A. R., Ricco, J. B., de Borst, G. J., Debus, S., de Haro, J., Halliday, A., Hamilton, G., Kakisis, J., Kakkos, S., Lepidi, S., Markus, H. S., McCabe, D. J., Roy, J., Sillesen, H., van den Berg, J. C., Vermassen, F., Esvs Guidelines Committee, Kolh, P., Chakfe, N., Hinchliffe, R. J., Koncar, I., Lindholt, J. S., Vega de Ceniga, M., Verzini, F., Esvs Guideline Reviewers, Archie, J., Bellmunt, S., Chaudhuri, A., Koelemay, M., Lindahl, A. K., Padberg, F. & Venermo, M. (2018) Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2018) 55, 3–81.
- Paraskevas, K. I., Lazaridis, C., Andrews, C. M., Veith, F. J. & Giannoukas, A. D. (2013). Comparison of Cognitive Function after Carotid Artery Stenting versus Carotid Endarterectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 47:3, 221–231.
- Plessers, M., Van Herzele, I., Vermassen, F. & Vingerhoets, G. (2014). Neurocognitive Functioning after Carotid Revascularization: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis Extra* 4, 132–148.
- van Rooij, F. G., Kessels, R. P., Richard, E., De Leeuw, F. E. & van Dijk, E. J. (2016). Cognitive impairment in transient ischemic attack patients: a systematic review. *Cerebrovasc. Dis.* 42 (1-2): 1–9.
- Rothwell, P. M., Eliasziw, M., Gutnikov, S. A., Fox, A. J., Taylor, D. W., Mayberg, M. R., Warlow, C. P. & Barnett, H. J. M. (2003). Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Lancet*, 361:9352, 107–116.
- Sato, Y., Ito, K., Ogasawara, K., Sasaki, M., Kudo, K., Murakami, T., Nanba, T., Nishimoto, H., Yoshida, K., Kobayashi, M., Kubo, Y., Mase T. & Ogawa, A. (2013). Postoperative increase in cerebral white matter fractional anisotropy on diffusion tensor magnetic resonance imaging is associated with cognitive improvement after uncomplicated carotid endarterectomy: tract-based spatial statistics analysis. *Neurosurgery*, 73 (4): 592–8.
- Sciarroni, L., Gremigni, P & Pedrini, L. (2007). Psychological impact of carotid endarterectomy: A review of the studies. *Monaldi Arch Chest Dis.* 68, 170–177.
- Wapp, M., Everts, R., Burren, Y., Kellner-Weldon, F., El-Koussy, M., Wiest, R., Federspiel, A., Michel, P. & Schroth, G. (2015). Cognitive improvement in patients with carotid stenosis is independent of treatment type. *Swiss Med Wkly*, 145: w14226.
- Wasser, K., Hildebrandt, H., Groschel, S., Stojanovic, T., Schmidt, H., Groschel, K., Pilgram-Pastor, S. M., Knauth, M. & Kastrup, A. (2012). Age-dependent effects of carotid endarterectomy or stenting on cognitive performance. *J Neurol*, 259: 2309–2318.
- Williams, M. & Mc Gee, T. F. (1964). Psychological study of carotid occlusion and endarterectomy. *Arch Neurol* 10:293.
- Zhou, W., Hitchner, E., Gillis, K., Sun, L., Floyd, R., Lane, B. & Rosen, A. (2012). Prospective neurocognitive evaluation of patients undergoing carotid interventions. *J Vasc Surg.* 56 (6), 1571–8.