

Krzysztof M. Wilczyński¹, Dominika Wizner-Wilczyńska¹,
Ewa Martyniak², Marek Krzystanek²

Received: 28.03.2017
Accepted: 05.07.2017
Published: 29.09.2017

Zaburzenia poznawcze w przebiegu migotania przedsionków

Cognitive decline pursuant to atrial fibrillation

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Rehabilitacji Psychiatrycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

² Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Krzysztof M. Wilczyński, ul. Zielonogórska 9/1, 40-710 Katowice, tel.: +48 531 713 533, e-mail: wil.k.m91@gmail.com

Streszczenie

Wstęp: W literaturze można znaleźć liczne doniesienia opisujące wpływ migotania przedsionków na rozwój niezbyt nasilonych, lecz uciążliwych dla pacjenta zaburzeń poznawczych, niezależnych od ciśnienia tętniczego czy też przebytych udarów mózgu w przeszłości. **Celem pracy** był przegląd piśmiennictwa dotyczącego patomechanizmu i epidemiologii zaburzeń poznawczych w przebiegu migotania przedsionków. **Metodologia:** Przeprowadzono systematyczny przegląd publikacji z okresu od stycznia 2006 do grudnia 2016 roku związanych z tematyką pracy, wykorzystując bazy PubMed, Cochrane Library i Google Scholar. Uwzględniono 32 z 633 znalezionych polsko- i angielskich prac oraz 8 z 16 pozycji pochodzących z bibliografii analizowanych publikacji. **Wyniki:** Autorzy większości publikacji są zgodni, że związek pomiędzy migotaniem przedsionków a pogorszeniem zdolności poznawczych i wystąpieniem demencji jest niepodważalny. Wydaje się, że najprostszym mechanizmem ich powstawania są udary mózgu, których ryzyko w przebiegu migotania przedsionków jest dwukrotnie wyższe niż u osób zdrowych, lecz ich wykluczenie z grupy badanej u większości autorów nie wpływało w istotny sposób na uzyskane wyniki. W kilku badaniach wykazano zmniejszenie objętości poszczególnych struktur ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza w obrębie hipokampa, jednakże wyniki są niejednoznaczne. Wykazywano również, że spadek przepływu w tętnicy środkowej mózgu u osób starszych był w istotny sposób powiązany z wystąpieniem zaburzeń poznawczych. Mechanizm ten był jednak badany w relatywnie małych grupach, o wysokiej średniej wieku. Najnowsze badania skupiają się także na hipotezach związanych z zaburzeniami w poziomach cytokin, lecz duże zróżnicowanie metod badania nie pozwoliło dotychczas jednoznacznie określić ich roli w tym procesie. **Wnioski:** Pomimo iż związek zaburzeń poznawczych i migotania przedsionków wydaje się niepodważalny, niejasne pozostają dokładne mechanizmy prowadzące do ich wystąpienia, co wskazuje na potrzebę dalszych badań w celu stworzenia wiarygodnego modelu ich rozwoju.

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, zaburzenia poznawcze, epidemiologia, patofizjologia

Abstract

Introduction: The influence of atrial fibrillation on the development of cognitive deficits, which are subtle, yet burdensome for the patients, and are independent of hypertension and past strokes, has been widely discussed in literature. The aim of our study was to review the available publications concerning the pathogenesis and epidemiology of cognitive decline pursuant to atrial fibrillation. **Methodology:** A systematic review of literature published between January 2006 and December 2016 has been conducted, utilising PubMed, Cochrane Library and Google Scholar search engines. Thirty-two out of 633 Polish and English publications were ultimately covered by the study, along with 8 out of 16 reference included in the analysed papers. **Results:** The majority of authors agree that the link between atrial fibrillation and cognitive decline and occurrence of dementia is undisputable. The high risk for the occurrence of a stroke in the course of atrial fibrillation, which is twice the risk found in healthy persons, seems to be the most plausible explanation for the aforementioned correlation. However, in most studies the exclusion of patients with a history of stroke did not significantly affect the risk for cognitive decline. In some studies, a decrease in the volume of some central nervous system structures was also reported, especially affecting the hippocampus, yet the results remain equivocal. Some authors describe a link between decreased blood flow in the middle cerebral artery in elderly patients and the occurrence of cognitive impairment. This mechanism, however, was analysed in relatively small groups, with a high mean age of the included patients. The most recent studies focus on hypotheses concerning abnormalities in cytokine levels, although significant differences in the methodology utilised in those analyses have not permitted to identify their role in the process. **Conclusions:** Despite the apparently undisputable link between atrial fibrillation and cognitive decline, the underlying mechanism remains unclear. Hence the need for further research in this area, aimed at determining the specific pathomechanism reliable for the association of these two phenomena.

Keywords: atrial fibrillation, cognitive decline/cognitive impairment, epidemiology, pathophysiology

WPROWADZENIE

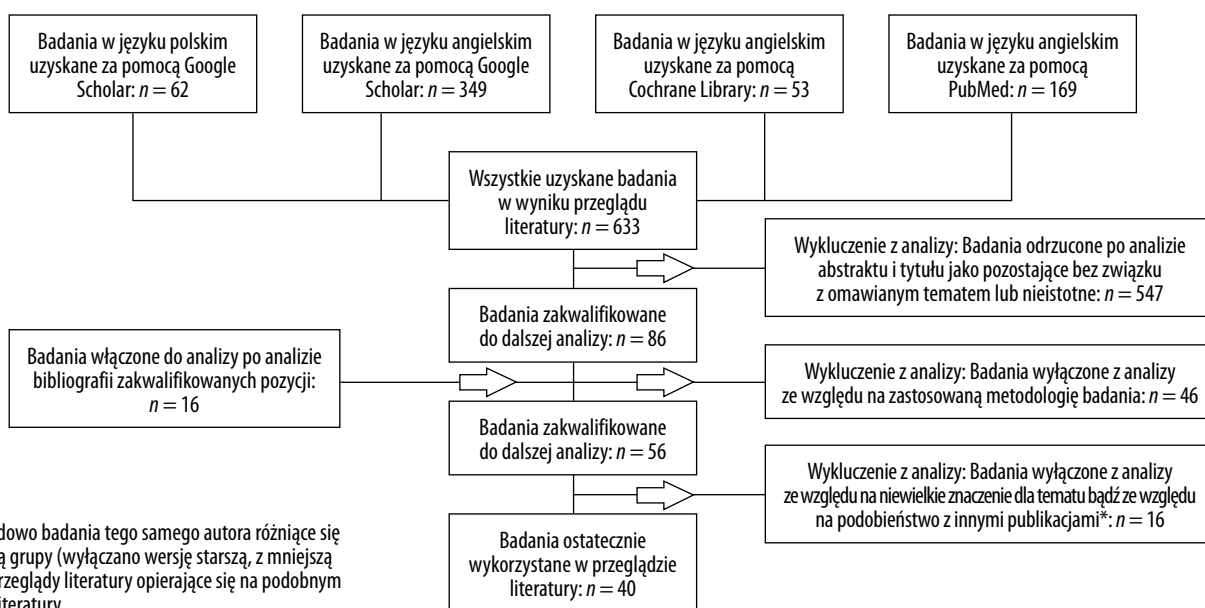
Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) jest najczęstszą tachykardią nadkomorową, stanowiącą istotny problem zdrowotny w naszym społeczeństwie, mogąca prowadzić do znacznej niepełnosprawności psychicznej i fizycznej (Albers *et al.*, 2001). Charakteryzuje się ona przyspieszoną, nieskoordynowaną i nieefektywną pracą przedsionków, której towarzyszy niemiary rytm komór. Pomimo ogromnego postępu w leczeniu i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego częstość AF wzrasta. Szacuje się, że choroba ta wystąpi u około 25% osób powyżej 40. roku życia, a już obecnie dotyka około 1–2% populacji, występując około 1,5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet (Lloyd-Jones *et al.*, 2004). Stanowi jeden z ważniejszych, modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu, związanego z zakrzepami powstającymi w uszku lewego przedsionka. U co czwartego pacjenta w przebiegu AF można wykazać nieklinicznie mikroudary mózgu (Hui *et al.*, 2015; Marzona *et al.*, 2012; Wolf *et al.*, 1991). Tak samo silne podstawy w literaturze ma związek pomiędzy AF a występowaniem demencji (Bunch *et al.*, 2010; Hui *et al.*, 2015). W piśmiennictwie można znaleźć także coraz więcej doniesień opisujących wpływ AF na rozwój mniej nasilonych, ale równie uciążliwych dla pacjenta zaburzeń poznawczych, niezależnych od statusu socjoekonomicznego, ciśnienia tętniczego, frakcji wyrzutowej serca czy też przebytych w przeszłości udarów mózgu (Hui *et al.*, 2015; Kilander *et al.*, 1998).

Zaburzenia poznawcze o różnym stopniu nasilenia są uważane za najważniejszy czynnik powodujący niepełnosprawność u osób starszych. Osoby nimi dotknięte są w grupie zwiększonego ryzyka powikłań i nieskuteczności leczenia; jedną z przyczyn jest nieregularne przyjmowanie zaleconych leków. U tych pacjentów, u których rozwiną się łagodne zaburzenia

poznawcze (*mild cognitive impairment*, MCI), istnieje też podwyższone ryzyko rozwoju choroby Alzheimera (Marzona *et al.*, 2012; Petersen, 2011). Według badań odpowiednia rehabilitacja może przywrócić normalne funkcje poznawcze aż u 30% chorych (Manly *et al.*, 2008). W piśmiennictwie zaproponowano kilka różnych modeli powstawania zaburzeń poznawczych w przebiegu AF, jednakże dotychczas nie udało się wykazać, który z nich jest kluczowy. Najczęściej jako czynniki patogenezyczne wymienia się zaburzenia krążenia mózgowego, nieme udary mózgu, mikrokrwawienia oraz stan zapalny spowodowany podniesionymi stężeniami cytokin (Anselmino *et al.*, 2016).

METODYKA

Poniższa praca stanowi przegląd piśmiennictwa opublikowanego pomiędzy styczniem 2006 i grudniem 2016 roku, dotyczącego patomechanizmu zaburzeń poznawczych w przebiegu AF. W pracy wykorzystano wyszukiwarki internetowe PubMed, Cochrane Library oraz Google Scholar, w których posługiwano się frazami: *cognitive impairment*, *atrial fibrillation*, *cognitive dysfunction*, *mild cognitive impairment*, *cognitive deficits*, „migotanie przedsionków”, „zaburzenia poznawcze” i „zaburzenia kognitywne”. Dodatkowo przeanalizowano wybrane rekordy z bibliografii cytowanych artykułów. Do analizy włączano polsko- i angielskojęzyczne publikacje z uznanych czasopism naukowych, będące pracami oryginalnymi, metaanalizami lub przeglądami literatury. Zakwalifikowane prace musiały spełniać kryteria metodologiczne pod względem wielkości grupy badanej i kontrolnej ($n > 800$), dopasowania grup (pod względem wieku, płci, poziomu edukacji), kryteriów wykluczenia (eliminacja osób z chorobami, które istotnie wpływają na funkcje poznawcze, m.in. niewydolność wątroby, alkoholizm). Dokładną procedurę selekcji publikacji przedstawia ryc. 1.



* Przykładowo badania tego samego autora różniące się wielkością grupy (wyłączano wersję starszą, z mniejszą grupą), przeglądy literatury opierające się na podobnym zakresie literatury.

WYNIKI

W literaturze wiele miejsca poświęcono zagadnieniu występowania zaburzeń poznawczych w przebiegu AF. Prowadzone badania w jednoznaczny sposób wykazały związek pomiędzy tymi dwoma stanami. Wyniki wybranych metaanaliz oraz prac przeglądowych (tab. 1) i badań kohortowych oraz przekrojowych (tab. 2) zostały streszczone w poniższych tabelach.

OMÓWIENIE

Udary mózgu i leczenie przeciwzakrzepowe

Autorzy większości publikacji są zgodni, że związek pomiędzy AF a pogorszeniem zdolności poznawczych i wystąpieniem demencji jest niepodważalny (Lloyd-Jones *et al.*, 2004; Marzona *et al.*, 2012; Wolf *et al.*, 1991). Pomimo licznych badań przyczyny tej prawidłowości wciąż pozostają niejasne. Za najprostsze wytłumaczenie można uznać udar mózgu, którego ryzyko wystąpienia w przebiegu AF jest około dwukrotnie wyższe (Wolf *et al.*, 1991), w związku z powstającym podczas incydentu AF zastojem krwi w lewym przedsionku. Sprzyja on tworzeniu skrzepów, które mogą ulec oderwaniu i dostać się do krążenia obwodowego jako materiał zatorowy (Leys *et al.*, 2005). Jednakże w licznych badaniach eksperymentalnych, pomimo wykluczenia z grupy badanej pacjentów z rozpoznaniem klinicznie udarem, związek pomiędzy AF i zaburzeniami poznawczymi pozostawał silny (Kalantarian *et al.*, 2013; Marzona *et al.*, 2012; Thacker *et al.*, 2013). W metaanalizie przeprowadzonej przez Kalantarian i wsp. (2013), obejmującej 21 prac, jednoznaczne odrzucenie z analizy osób z udarem mózgu w wywiadzie nie miało żadnego wpływu na uzyskane parametry ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych u osób z AF. Fakt ten może wynikać z obecności niemych klinicznie incydentów niedokrwienia

tkanki mózgowej (*silent cerebral infarctions*, SCI). Są one dość częste u osób z AF (Ezekowitz *et al.*, 1995; Kalantarian *et al.*, 2014); szacuje się, że można je wykryć nawet u 90% chorych z przetrwałym AF (Gaita *et al.*, 2013). Powszechnie uznaje się je także za czynnik ryzyka pogorszenia zdolności poznawczych oraz wystąpienia demencji (Ide *et al.*, 1999). Badanie przeprowadzone przez Chena i wsp. (2014), obejmujące 935 pacjentów bez udaru mózgu w wywiadzie, wykazało, że napadowe AF było powiązane z zaburzeniami poznawczymi jedynie w przypadku współwystępujących SCI. Jednakże należy zwrócić uwagę, że pomimo dużej liczby pacjentów zakwalifikowanych do badania zaledwie 48 miało rozpoznane AF. Przeciwnie wyniki uzyskali Farina i wsp. (1997) w badaniu przeprowadzonym na grupie 19 pacjentek z AF, u których za pomocą rezonansu magnetycznego wykluczono obecność SCI, a także jawnego klinicznie udaru mózgu. U każdego badanego autorzy wykazali istotne zaburzenia zdolności poznawczych, zwłaszcza u osób cierpiących na przewlekłą postać AF. Pomimo niespójności dostępnych w literaturze wyników istotna rola incydentów zakrzepowozatorowych w patogenezie zaburzeń poznawczych wydaje się niewątpliwa (van Norden *et al.*, 2011). Co ciekawe jednak, w literaturze brak jednoznacznych dowodów na skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej w ich zapobieganiu (Marzona *et al.*, 2012; van Norden *et al.*, 2011). Może to być związane z trudnościami w skutecznej farmakoterapii u takich pacjentów, zwłaszcza jeżeli wymagana jest duża dyscyplina w przyjmowaniu leków (Jankowska-Polańska *et al.*, 2016). Z drugiej strony w dostępnym piśmiennictwie można znaleźć doniesienia o występowaniu mikrokrwawień mózgowych (*cerebral microbleeds*, CMB) u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo w przebiegu AF (Akoudad *et al.*, 2014). Ich obecność, często niezależna od wprowadzenia tego typu profilaktyki, jest również uznawana za element patomechanizmu zaburzeń poznawczych w AF (Hui *et al.*, 2015; Poels *et al.*, 2010).

Publikacja	Rodzaj	Zakres przeglądu	Wyniki	Wnioski i komentarz
Kalantarian <i>et al.</i> , 2013	Metaanaliza	21 publikacji (badania kohortowe i przekrojowe; 14 na populacji ogólnej oraz 7 na populacji pacjentów z rozpoznaniem udarem w przeszłości)	Istotny statystycznie związek pomiędzy AF i zaburzeniami poznawczymi bez rozpoznanego udaru (RR = 1,34; 95% CI: 1,13–1,58), u pacjentów z co najmniej jednym udarem (RR = 2,7; 95% CI: 1,82–4,00), w badaniach bez określenia obecności udaru w przeszłości (RR = 1,4; 95% CI: 1,19–1,64; $I^2=69,4\%$)	Istnieje niepodważalny związek pomiędzy AF a występowaniem zaburzeń poznawczych. Komentarz: występowały niewielkie różnice pomiędzy protokołami badawczymi. Wykluczenie z analizy badań niespełniających 4 lub więcej z 7 przyjętych przez autora kryteriów jakości nie wpływało w istotny sposób na wynik
Santangeli <i>et al.</i> , 2012	Metaanaliza	8 publikacji (badania kohortowe): $n = 77\ 668$ pacjentów, pacjenci z AF: $n = 11\ 700$ (15%)	Średnia wieku pacjentów: 61–84 lat. Prawidłowe funkcjonowanie poznawcze przy kwalifikacji do badania. AF jest niezależnym czynnikiem ryzyka otępienia (HR = 1,42; 95% CI: 1,17–1,72)	AF jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju demencji
Udompanich <i>et al.</i> , 2013	Przegląd	11 publikacji (3 badania przekrojowe, 3 badania kliniczno-kontrolne, 5 badań kohortowych)	8 z 11 prac wykazało istotny związek pomiędzy AF a zaburzeniami poznawczymi. U pacjentów z AF ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych było 1,7 (95% CI: 1,2–2,5) do 3,3 (95% CI: 1,6–6,5) razy większe niż u osób zdrowych	Istniała pewna heterogeniczność pomiędzy braniami pod uwagę badaniami, związana z różnicami w stosowanych protokołach badawczych. Badania opierały się na wyniku MMSE
RR – risk ratio – ryzyko względne; CI – confidence interval – przedział ufności; I^2 – study heterogeneity – test statystyczny do oceny jednorodności badań ujętych w metaanalizie; HR – hazard ratio – współczynnik hazardu; MMSE – Mini-Mental State Examination – Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego.				

Tab. 1. Podsumowanie wybranych metaanaliz i prac przeglądowych dotyczących związku pomiędzy AF a zaburzeniami poznawczymi

Autor	Rodzaj badania	Populacja*	Wyniki	Wnioski i komentarze
Marzona <i>et al.</i> , 2012	Badanie kohortowe	$n = 31\ 506$ (rozpoznane AF: $n = 3068$); <i>follow-up</i> : 56 miesięcy	AF jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych (HR = 1,14; 95% CI: 1,03–1,26)	Ocena zdolności poznawczych była przeprowadzana z użyciem MMSE; zaburzenia poznawcze określono jako wynik MMSE <23 punktów
Thacker <i>et al.</i> , 2013	Badanie kohortowe	$n = 5150$ (rozpoznane AF: $n = 552$); <i>follow-up</i> : 7 lat	Średni wynik uzyskany w 3MSE obniżał się szybciej u pacjentów z rozpoznaniem AF. Przewidywane obniżenie wyniku 3MSE w ciągu 5 lat (pomiędzy 80. a 85. rokiem życia) dla zdrowych uczestników wynosiło 6,4 pkt (95% CI: 5,9–7,0), a dla osób z rozpoznaniem AF – 10,3 pkt (95% CI: 8,9–11,8)	Ocena zdolności poznawczych była przeprowadzana z użyciem 3MSE; pod uwagę brano zmianę parametrów w trakcie badania. W przypadku trudności ze stawianiem się uczestnika na badanie szacowano wynik 3MSE na podstawie Telephone Interview for Cognitive Status oraz Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. W tym celu wykorzystywano wcześniej zaprojektowane wzory
Chen <i>et al.</i> , 2014	Badanie kohortowe	$n = 935$ (rozpoznane AF: $n = 48$); <i>follow-up</i> : 10 lat	Wystąpienie AF wiązało się ze zwiększonym średnim pogorszeniem wyników w teście DSS (–0,77; 95% CI: –1,55 do 0,01; $p = 0,054$) i WF (–0,8; 95% CI: –1,60 do –0,01). Przy wykluczeniu pacjentów bez zmian mikroudarowych w ośrodkowym układzie nerwowym: w teście WF (–2,65; 95% CI: –4,26 do –1,03), w DSS (–1,51; 95% CI: –3,02 do –0,01)	Wykluczono pacjentów z rozpoznaniem jawnym klinicznie udarem. Wadą badania jest relatywnie niewielka grupa pacjentów z AF
Liao <i>et al.</i> , 2015	Badanie kohortowe	$n = 665\ 330$ (rozpoznanie AF: $n = 332\ 665$); <i>follow-up</i> : 4,9 roku	AF jako niezależny czynnik ryzyka wystąpienia demencji (HR = 1,42; 95% CI: 1,39–1,45)	Badanie przeprowadzone z wykorzystaniem bazy danych tajwańskiego NHIR, opartego na informacjach z powszechnego, obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego
Kilander <i>et al.</i> , 1998	Badanie przekrojowe	$n = 952$ (rozpoznanie AF: $n = 44 - 4,6\%$)	Mężczyźni cierpiący na AF osiągnęli statystycznie istotnie niższe średnie wyniki w testach poznawczych (–0,26 ± 0,11) niż mężczyźni bez rozpoznania AF (+0,14 ± 0,03). Wykluczenie z grupy pacjentów z AF osób z rozpoznaniem udaru nie wpłynęło na uzyskany wynik	Badanie przeprowadzone z wykorzystaniem testów MMSE i TMT. AF jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych niezależnie od rozpoznania udaru, nadciśnienia oraz cukrzycy
Graff-Radford <i>et al.</i> , 2016	Badanie przekrojowe	$n = 1044$ (rozpoznanie AF: $n = 204$)	AF było powiązane z niemymi klinicznie udarami mózgu oraz zaburzeniami poznawczymi. W grupie z udarem i AF iloraz szans wynosił 2,99 (95% CI: 1,57–5,70; $p < 0,05$), w grupie z samym AF – 0,90 (95% CI: 0,45–1,8; $p > 0,05$), a w grupie bez AF i udarów – 1,50 (95% CI: 0,96–2,34; $p > 0,05$)	Osoby cierpiące na AF, u których w badaniu PET/MRI stwierdzono nieme klinicznie ogniska udarów, mają większe ryzyko rozwoju zaburzeń poznawczych niż pacjenci cierpiący na samo AF lub jedynie wykazujący zmiany w badaniach obrazowych
Ott <i>et al.</i> , 1997	Badanie kohortowe	$n = 6584$ (rozpoznanie AF: $n = 195$)	Stwierdzono istotny statystycznie związek z pogorszeniem funkcji poznawczych (iloraz szans dostosowany do wieku i płci wynosił 1,7 – 95% CI: 1,2–2,5). W wywiadzie wykluczono obecność udaru u pacjentów z AF	AF może prowadzić do rozwoju zaburzeń poznawczych u pacjentów bez jawnego klinicznie udaru. Badanie było elementem Rotterdam Study

* *Follow-up* jako wartość średnia.

HR – hazard ratio – współczynnik hazardu; CI – confidence interval – przedział ufności; MMSE – Mini-Mental State Examination – Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego; 3MSE – Modified Mini-Mental State Examination – Zmodyfikowana Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego; DSS – Digit Symbol Substitution – Test Dopasowania Symboli; WF – Word Fluency – Test Fluencji Słownej; NHIR – National Health Insurance Research – Narodowy Instytut Badań Medycznych; TMT – Trail Making Test – Test Łączenia Punktów; PET/MRI – positron emission tomography–magnetic resonance imaging – pozytonowa tomografia emisyjna – rezonans magnetyczny.

Tab. 2. Podsumowanie wybranych badań kohortowych i przekrojowych weryfikujących istnienie związku pomiędzy AF a zaburzeniami poznawczymi

Spadek objętości struktur mózgowia

Kolejnym czynnikiem mogącym wpływać na rozwój zaburzeń poznawczych są zmiany w objętości wybranych elementów ośrodkowego układu nerwowego. W badaniach na osobach z rozpoznaniem AF bez zmian niedokrwiennych w obrazach rezonansu magnetycznego Knetch i wsp. (2008) wykazali spadek objętości hipokampa, co jest charakterystycznym zaburzeniem w przebiegu demencji, zwłaszcza w chorobie Alzheimera (Jack *et al.*, 2011). Jednakże Graff-Radford i wsp. (2016) w badaniu obejmującym uczestników The Mayo Clinic Study of Aging nie wykryli podobnych zmian, mimo że pacjenci zakwalifikowani do tego badania byli ponad 10 lat starsi od pacjentów z badania Knetcha i wsp. Graff-Radford i wsp. wykazali jednak istotne

zmiany w objętości istoty szarej mózgu, co potwierdzają także Stefansdottir i wsp. (2013). Jednakże w obu przypadkach średni wiek grupy badanej przekraczał 70 lat, a wykazane w nich zmiany nie zostały wykryte we wcześniejszych badaniach innych autorów na młodszych populacjach (Seshadri *et al.*, 2004). Ewentualny spadek objętości istoty szarej mózgu, oraz w mniejszym stopniu istoty białej, w przebiegu AF może wynikać z zaburzeń perfuzji w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (Payabvash *et al.*, 2011).

Zaburzenia hemodynamiczne

Utrata synchronizacji przedsionkowo-komorowej, a co za tym idzie – zaburzone napełnianie lewej komory w przebiegu AF, prowadzi do istotnego spadku rzutu serca

(Upshaw, 1997). W efekcie może dochodzić do okresowej niewydolności w zakresie utrzymania odpowiedniego przepływu krwi w ośrodkowym układzie nerwowym, przykładowo podczas wysiłku fizycznego (Ide *et al.*, 1999; de la Tarre, 2012). W badaniach z wykorzystaniem przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej przepływu w tętnicy środkowej mózgu były wyraźnie gorsze od tych zarejestrowanych u osób z rytmem zatokowym (Gomez *et al.*, 1992). Dodatkowo u tych pacjentów wykazano istotne pogorszenie funkcji poznawczych, jasno wiążąc je z hipoperfuzją wywołaną AF (Alosco *et al.*, 2015). Model ten odnosi się przede wszystkim do osób starszych, u których mechanizmy autoregulacyjne nie są w stanie skompensować zmian w krążeniu mózgowym (Englund *et al.*, 1989). W badaniu Anselmina i wsp. (2016) z wykorzystaniem komputerowych modeli układu krążenia, symulujących warunki panujące przy rytmie zatokowym i AF, wykazano, że u osób młodszych średnie przepływy w dużych naczyniach ośrodkowego układu nerwowego są do siebie zbliżone. Różnią się jednak dużo większą zmiennością poszczególnych parametrów hemodynamicznych w krążeniu mózgowym u osób z AF, co prowadzi do znacznych wahań przepływu krwi. Efekt ten potęgował się wraz ze zmniejszającą się średnicą analizowanych naczyń i najwyższą zmienność osiągał w mikrokrażeniu, gdzie doprowadzał do przepłatających się ze sobą epizodów znacznego nadciśnienia i gwałtownego spadku przepływu. Tego typu zmiany w przebiegu AF same w sobie mogą prowadzić do znacznego pogorszenia zdolności poznawczych u pacjenta. Model ten zyskuje na wiarygodności, jeżeli weźmiemy pod uwagę badania wskazujące, że zaburzenia kognitywne w AF powstają niezależnie od wartości rzutu serca. Efimova i wsp. (2012) stwierdzili, że u 17 pacjentów 3 miesiące po przeprowadzeniu ablacji i wszczępieniu rozrusznika serca poprawiły się parametry hemodynamiczne krążenia mózgowego, a także nastąpiło polepszenie zdolności poznawczych, przy równoczesnym pogorszeniu wartości frakcji wyrzutowej lewej komory i rzutu serca.

Udział biomarkerów stanu zapalnego

W najnowszych badaniach dotyczących patogenezy zaburzeń poznawczych i różnych postaci demencji u osób starszych często poruszane jest zagadnienie zmian w stężeniach markerów stanu zapalnego u tych pacjentów. Uzyskane wyniki są jednak bardzo niejednoznaczne. Sugerują one, że wzrost stężeń jest skutkiem, a nie przyczyną uszkodzeń na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (Heringa *et al.*, 2014). Rozbieżności danych prezentowanych przez różnych autorów w piśmiennictwie mogą wynikać między innymi z różnic w sprzeczności diagnostycznym (czułości i swoistości metody) oraz z niejednorodnej metodologii badań (różne kryteria włączenia i wykluczenia, różnice w stosowanych narzędziach testowych, różnice w charakterystyce demograficznej grupy). W AF uszkodzenie neuronów skutkujące podwyższonymi poziomami cytokin prozapalnych najprawdopodobniej jest spowodowane zaburzeniami

przepływu krwi przez ośrodkowy układ nerwowy (Morley i Farr, 2014) oraz obecnością środowiska prozakrzepowego wynikającego z zastoju krwi w lewym przedsionku serca (Watson *et al.*, 2009). Udział mediatorów stanu zapalnego w patogenezie zaburzeń poznawczych wydaje się wątpliwy i aktualnie są one postrzegane przede wszystkim jako ewentualny biomarker ryzyka ich wystąpienia (Hui *et al.*, 2015). Zaburzenia poznawcze o różnym stopniu nasilenia uważane są za najważniejszy czynnik upośledzający zdolność do samodzielnego funkcjonowania u osób starszych (Kilander *et al.*, 1998). Osoby nimi dotknięte są trudniejsze w leczeniu, gdyż gorzej współpracują i często zapominają o regularnym przyjmowaniu leków (Jankowska-Polańska *et al.*, 2016). Dodatkowo szacuje się, że co trzecia osoba z zaburzeniami poznawczymi rozwine chorobę Alzheimera w ciągu 3 lat od diagnozy (Petersen, 2011). AF należy do najistotniejszych czynników ryzyka ich wystąpienia (iloraz szans 8,1) (Hui *et al.*, 2015) i jako jedyny związany jest z nimi niezależnie od wystąpienia udaru mózgu w wywiadzie czy też SCI w badaniu rezonansu magnetycznego (Farina *et al.*, 1997; Kalantarian *et al.*, 2013).

WNIOSKI

1. Zaburzenia funkcji poznawczych u osób z AF powodują istotne pogorszenie codziennego funkcjonowania i są istotną przyczyną niepełnosprawności u osób starszych. AF prowadzi u nich do obniżenia funkcjonowania poznawczego i demencji.
2. Prawdopodobnym mechanizmem powstawania zaburzeń poznawczych są SCI i zmniejszenie objętości tkanki mózgowej spowodowane zaburzeniami hemodynamicznymi w mikrokrażeniu.
3. Leczenie przeciwzakrzepowe nie zmniejsza ryzyka pojawiania się zaburzeń poznawczych u osób z AF.
4. Zaburzenia hemodynamiczne mają szczególne znaczenie dla powstawania zaburzeń poznawczych u pacjentów starszych, u których zmniejsza się sprawność mechanizmów autoregulacji przepływu krwi.
5. Doniesienia o udziale markerów stanu zapalnego w patogenezie zaburzeń poznawczych w przebiegu AF są niejednoznaczne; obecnie postuluje się ich rolę głównie jako biomarkerów ryzyka wystąpienia obniżenia funkcji poznawczych.
6. W związku z rosnącą częstością występowania AF w społeczeństwie istotne jest opracowanie strategii skutecznej profilaktyki zaburzeń poznawczych. Wskazuje to, w kontekście braku jednoznacznego patomechanizmu ich powstawania, na potrzebę prowadzenia dalszych badań, mających na celu stworzenie wiarygodnego i kompletnego modelu ich rozwoju.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ et al.: Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke* 2014; 45: 3436–3439.
- Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al.: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 194S–206S.
- Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH et al.: Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 178–186.
- Anselmino M, Scarsoglio S, Saglietto A et al.: Transient cerebral hypoperfusion and hypertensive events during atrial fibrillation: a plausible mechanism for cognitive impairment. *Sci Rep* 2016; 6: 28635.
- Bunch TJ, Weiss JB, Crandall BG et al.: Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7: 433–437.
- Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF et al.: Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2014; 45: 2568–2574.
- Efimova I, Efimova N, Chernov V et al.: Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 320–326.
- Englund E, Brun A, Gustafson L: A white-matter disease in dementia of Alzheimer's type – clinical and neuropathological correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 1989; 4: 87–102.
- Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM et al.: Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation* 1995; 92: 2178–2182.
- Farina E, Magni E, Ambrosini F et al.: Neuropsychological deficits in asymptomatic atrial fibrillation. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 310–316.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M et al.: Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1990–1997.
- Gomez CR, McLaughlin JR, Njemanze PC et al.: Effect of cardiac dysfunction upon diastolic cerebral blood flow. *Angiology* 1992; 43: 625–630.
- Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri P et al.: Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 391–398.
- Heringa SM, van den Berg E, Reijmer YD et al.: Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older population – the Hoorn Study. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 40: 108–118.
- Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC et al.: Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J* 2015; 169: 448–456.
- Ide K, Gulløv AL, Pott F et al.: Middle cerebral artery blood velocity during exercise in patients with atrial fibrillation. *Clin Physiol* 1999; 19: 284–289.
- Jack CR Jr, Barkhof F, Bernstein MA et al.: Steps to standardization and validation of hippocampal volumetry as a biomarker in clinical trials and diagnostic criterion for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 474–485.e4.
- Jankowska-Polańska B, Lomper K, Alberska L et al.: Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 559–565.
- Kalantarian S, Ay H, Gollub RL et al.: Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 650–658.
- Kalantarian S, Stern TA, Mansour M et al.: Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 338–346.
- Kilander L, Andrén B, Nyman H et al.: Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998; 29: 1816–1820.
- Knetch S, Oelschläger C, Duning T et al.: Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2125–2132.
- Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA et al.: Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 752–759.
- Liao JN, Chao TF, Liu CJ et al.: Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation – a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2015; 199: 25–30.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al.: Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–1046.
- Manly JJ, Tang MX, Schupf N et al.: Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63: 494–506.
- Marzona I, O'Donnell M, Teo K et al.: Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012; 184: E329–E336.
- Morley JE, Farr SA: The role of amyloid-beta in the regulation of memory. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 479–485.
- van Norden AG, van der Berg HA, de Laat KF et al.: Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: the Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. *Stroke* 2011; 42: 3382–3386.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC et al.: Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316–321.
- Payabvash S, Souza LC, Wang Y et al.: Regional ischemic vulnerability of the brain to hypoperfusion: the need for location specific computed tomography perfusion thresholds in acute stroke patients. *Stroke* 2011; 42: 1255–1260.
- Petersen RC: Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011; 364: 2227–2234.
- Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA et al.: Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010; 41 (Suppl): S103–S106.
- Santangeli P, Di Biase L, Bai R et al.: Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1761–1768.
- Seshadri S, Wolf PA, Beiser A et al.: Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function: the Framingham Offspring Study. *Neurology* 2004; 63: 1591–1599.
- Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T et al.: Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke* 2013; 44: 1020–1025.
- de la Torre JC: Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012: 367516.
- Thacker EL, McKnight B, Psaty BM et al.: Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2013; 81: 119–125.
- Udompanich S, Lip GY, Apostolakis S et al.: Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM* 2013; 106: 795–802.
- Upshaw CB Jr: Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1070–1076.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY: Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155–166.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.