

Vorhofflimmern als Risikofaktor für eine Demenz

Atrial Fibrillation as a Risk Factor of Dementia

Autoren

Joanna Dietzel¹, Matthias Endres^{1,2,3,4}, Karl Georg Häusler^{1,2,5}

Institute

- 1 Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), Charité – Universitätsmedizin Berlin
- 2 Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- 3 Standort Berlin, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Berlin
- 4 Standort Berlin, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Berlin
- 5 Kompetenznetz Vorhofflimmern e. V., Münster

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern, Demenz, kognitives Defizit, Alzheimer-Demenz

Key words

atrial fibrillation, dementia, cognitive decline, Alzheimer's disease

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121631>
Aktuel Kardiol 2017; 6: 440–445 © Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York | ISSN 2193-5203

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Karl Georg Häusler
Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin
Franklin
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin
Tel.: 0 30/4 50 56 06 63, Fax: 0 30/4 50 56 09 52
georg.haeusler@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl Vorhofflimmern als auch eine Demenz weisen eine hohe Prävalenz in der älteren Bevölkerung auf und werden in einem relevanten Ausmaß durch vergleichbare kardiovasku-

läre Risikofaktoren bedingt. Vorhofflimmern ist bekanntermaßen ein unabhängiger Risikofaktor für den ischämischen Schlaganfall und zudem ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz, wie bevölkerungsbasierte Untersuchungen und systematische Übersichtsarbeiten belegen. Unabhängig von durch Vorhofflimmern bedingten zerebralen Ischämien scheint eine durch Vorhofflimmern induzierte chronische zerebrale Hypoperfusion und eine systemische Entzündungsreaktion der Entwicklung kognitiver Defizite Vorschub zu leisten. Obwohl bei bekanntem Vorhofflimmern bisher weder eine rhythmuserhaltende Therapie noch eine Gerinnungshemmung im Sinne einer medikamentösen Schlaganfallprävention nachweislich förderlich für die Prävention einer Demenz ist, stellt eine individualisierte und leitliniengerechte Therapie des Vorhofflimmerns sicher einen vielversprechenden Ansatz klinischer Studien dar. Die kognitive Funktion von Patienten mit Vorhofflimmern sollte zudem in der klinischen Praxis Beachtung finden.

ABSTRACT

Atrial fibrillation as well as dementia have a high prevalence in the older population and are caused to a certain extent by similar cardiovascular risk factors. Atrial fibrillation is an independent risk factor for ischemic stroke and a risk factor for dementia, as demonstrated by large observational studies and systematic reviews. Besides atrial fibrillation-related ischemic brain lesions, atrial fibrillation-induced chronic hypoperfusion of the brain and systemic inflammation may lead to cognitive impairment. So far neither rhythm control in symptomatic patients with atrial fibrillation nor medical stroke prevention by anticoagulants has a proven benefit regarding the prevention of cognitive decline and dementia. However, individualized therapy in line with the guidelines seems to be promising and should be addressed in further trials. In addition, attention should be paid to cognitive function in patients with atrial fibrillation in daily clinical practice.

Die vorliegende Übersichtsarbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche der Autoren und einer kürzlich in der Zeitschrift *Europace* veröffentlichten Übersichtsarbeit [1].

Demenz – Häufigkeit und Ätiologie

In Westeuropa beträgt die Prävalenz einer Demenz etwa 2600 pro 100 000 bei den über 65-Jährigen und etwa 21 700 pro 100 000 bei den über 85-Jährigen. Im Zuge der aktuellen demografischen Entwicklung ist eine weitere Zunahme der Prävalenz zu erwarten,

WAS IST WICHTIG?

- Patienten mit Vorhofflimmern weisen (im Verlauf) häufig kognitive Defizite auf.
- Vorhofflimmern ist als Risikofaktor für eine Demenz anzusehen.
- Eine durch Vorhofflimmern induzierte vaskuläre Schädigung des zentralen Nervensystems kann in einer kognitiven Leistungsminderung resultieren und auch der Progression einer nicht vaskulär bedingten Demenz Vorschub leisten. Zudem sind eine durch Vorhofflimmern bedingte chronische zerebrale Hypoperfusion, eine Aktivierung der durch Sphingosin-1-Phosphat vermittelten Signalkaskade und eine induzierte systemische Entzündungsreaktion als Ursache einer kognitiven Leistungsminderung zu diskutieren.
- Studien zur Prävention kognitiver Störungen bei Patienten mit Vorhofflimmern sind wünschenswert, setzen jedoch eine standardisierte und serielle Erfassung der kognitiven Funktion voraus.

auch wenn sich dies in den letzten Jahren in Westeuropa nicht nachweisen ließ [2]. Im Hinblick auf eine möglicherweise zu geringe diagnostische Aufmerksamkeit kann eine höhere Prävalenz einer Demenz in der Bevölkerung zudem nicht ausgeschlossen werden [3]. Aufgrund der variierenden diagnostischen Kriterien (z. B. gemäß ICD-10 oder DSM-IV) sind die berichteten (regionalen) Prävalenzen einer Demenz nur bedingt vergleichbar [4].

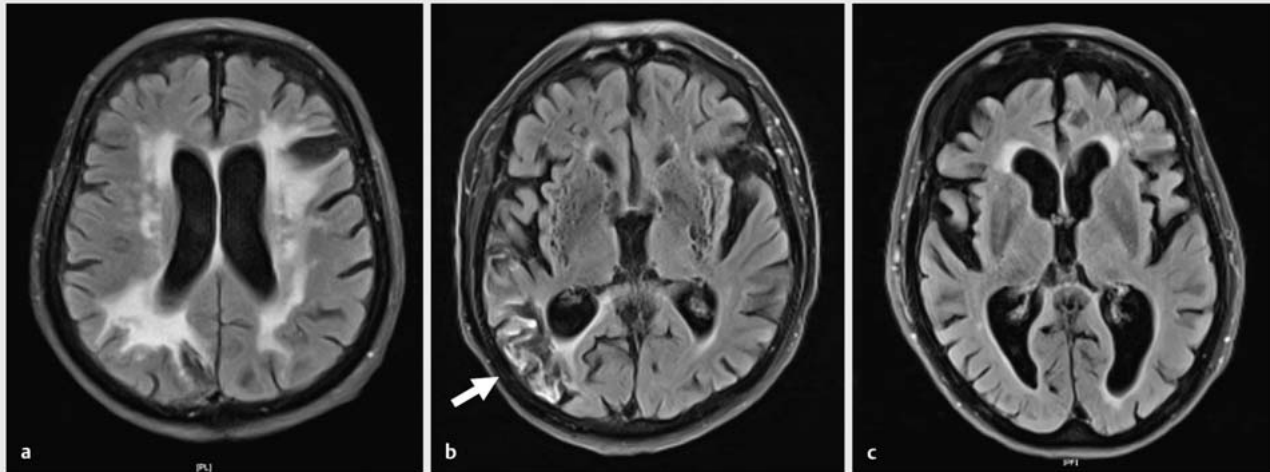
Bei den primären Demenzen (Alzheimer-Demenz, Frontotemporale Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, vaskuläre Demenz; ▶ **Tab. 1**) ist pathophysiologisch zwischen einer vaskulären und einer degenerativen Genese zu unterscheiden. Durch bisher nicht abschließend geklärte Mechanismen kommt es bei den degenerativen Demenzen (Alzheimer-Demenz, Frontotemporale Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen; ▶ **Tab. 1**) zur Aggregation intra- bzw. extrazellulärer Proteine mit konsekutiver Funktionsstörung und Untergang von Neuronen. Von den primären Demenzen werden sekundäre Demenzen unterschieden, die beispielsweise durch metabolische Störungen, Autoimmunerkrankungen oder infektiöse Erkrankungen bedingt sein können und insgesamt etwa 5–10% aller Demenzen ausmachen. Die häufigste Demenz, die ca. 75% aller Demenzerkrankungen bei den über 65-jährigen verursacht, ist die Alzheimer-Demenz. Die auf einer vaskulären Schädigung beruhende vaskuläre Demenz macht etwa 20% aller Demenzen bei den über 65-jährigen aus [5, 6] (▶ **Abb. 1**). Bei etwa 20% aller Betroffenen finden sich Hinweise für eine gemischte Demenz [7].

Im Hinblick auf die ebenfalls hohe Prävalenz des Vorhofflimmerns in der älteren Bevölkerung [8] ist die Beurteilung eines Kausalzusammenhangs zwischen Vorhofflimmern und einer Demenz erschwert, zumal beide Erkrankungen ähnliche Risikofaktoren aufweisen, wie beispielsweise eine Herz- bzw. Niereninsuffizienz, einen Diabetes mellitus oder ein Schlafapnoe-Syndrom (zur Übersicht [1]).

Der Nachweis eines Kausalzusammenhangs wird zudem durch den fehlenden diagnostischen Standard zum Nachweis eines (bis dato asymptomatischen) Vorhofflimmerns bei Demenzpatienten bedingt.

▶ **Tab. 1** Übersicht über primäre Demenzformen [5].

Demenzform	klinische Merkmale	relevante diagnostische Befunde	Therapie
Alzheimer-Demenz (Morbus Alzheimer)	kortikale Demenz mit führenden Defiziten bei Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Benennen; räumliche Orientierungsstörung. Im Verlauf ausgeprägte Neugedächtnisstörung, visuell-räumliche Verarbeitungsstörung, Sprachverarmung	Hypometabolismus im Praecuneus und posterioren Cingululi, temporoparietal und frontal. Temporale Atrophie und Atrophie des Hippocampus. Amyloid- β ($A\beta_{1-42}$) erniedrigt und Tau-Protein erhöht im Liquor	leichte und mittelschwere Formen: Acetylcholinesterasehemmer (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) mittlere bis schwere Formen: NMDA-Rezeptor-Antagonist (Memantin)
Demenz mit Lewy-Körperchen	kortikale Demenz . Fluktuation von Wachheit und Vigilanz, visuelle Halluzinationen. Schweres Parkinsonoid nach Gabe von Neuroleptika	frühzeitiger Hypometabolismus wie bei der Alzheimer-Demenz und okzipital	Monotherapie mit Levodopa bei Parkinson-Syndrom Acetylcholinesterasehemmer wirksam gegen Halluzinationen
Frontotemporale Demenz (Morbus Pick)	frontale Demenz mit Defiziten in abstraktem und planendem Denken, Verhaltensauffälligkeiten, Antriebsstörung und Minderung des Sprachantriebs	Hypometabolismus und Hypoperfusion mesiofrontal, dorsolateral und temporal. Im Verlauf auch fokale Atrophie	keine evidenzbasierte Therapie
vaskuläre Demenz	variabel gemäß Art und Lokalisation der Schädigung. Subkortikale Demenz mit Verlangsamung, Antriebsminderung, Auffassungsstörung. Häufig weitere neurologische Defizite wie eine Gang- oder Miktionsstörung	diffuser Hypometabolismus, variable Verteilung zerebraler Ischämien und zerebrale Mikroangiopathie	konsequente Blutdruckeinstellung und Therapie eines Diabetes mellitus Gabe von Antidementiva bei Koinzidenz mit degenerativer Demenz



► **Abb. 1** Magnetresonanztomografische Darstellung verschiedener Demenzformen: axiale FLAIR (Fluid attenuated Inversion Recovery) mit konfluierenden „White Matter Lesions“ im Sinne einer zerebralen Mikroangiopathie bei vaskulärer Demenz (a). Axiale T2-Sequenz mit multiplen lakunären Infarkten im Stammganglienbereich und einem älteren Territorialinfarkt parietal rechts (Pfeil) bei vaskulärer Demenz (b). Axiale FLAIR mit frontal und temporal betonter Hirnatrophie bei Demenz vom Alzheimer Typ (c) (Quelle: Prof. Dr. Jochen B. Fiebach, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin).

KURZGEFASST

Vorhofflimmern und demenzielle Erkrankungen betreffen vornehmlich ältere Menschen. Aufgrund variierender diagnostischer Standards und klinischer Definitionen ist die Prävalenz des Vorhofflimmerns und einer Demenz nur näherungsweise bekannt. Der Nachweis eines Kausalzusammenhangs wird zudem dadurch erschwert, dass bestimmte kardiovaskuläre Risikofaktoren sowohl ein Vorhofflimmern als auch eine vaskuläre Demenz begünstigen können.

Vorhofflimmern als Ursache einer vaskulär bedingten kognitiven Beeinträchtigung

Vorhofflimmern verursacht schätzungsweise 10–15% aller ischämischen Schlaganfälle. Des Weiteren haben Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern (unbehandelt) ein vergleichsweise hohes Risiko für einen erneuten ischämischen Schlaganfall [8]. Anhand von Beobachtungsstudien mit serieller Bildgebung ist zudem davon auszugehen, dass klinisch unbemerkte ischämische Schlaganfälle häufiger sind als klinisch manifeste Schlaganfälle und mit einem erhöhten Risiko für eine Demenz einhergehen [9]. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass eine vaskuläre Schädigung der Progression einer nicht vaskulär bedingten Demenz Vorschub leistet.

Es ist davon auszugehen, dass etwa 10% aller Schlaganfallpatienten bereits vor dem Auftreten des ersten Schlaganfalls eine Demenz hatten und etwa 10–25% aller Schlaganfallpatienten nach dem ersten Schlaganfall eine (sogenannte „Post Stroke“) Demenz entwickeln. Nach einem Schlaganfallrezidiv tritt bei jedem Dritten eine Demenz auf. Leichte bis moderate kognitive Defizite,

die nicht die Kriterien einer manifesten Demenz erfüllen, finden sich bei 30–62% der Schlaganfallpatienten [7, 10].

Da dezidierte Angaben für die Prävalenz kognitiver Defizite bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern nicht vorliegen, kann ein Kausalzusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einer Demenz in Verbindung mit einer als ursächlich angenommenen vaskulär bedingten Hirnschädigung („vaskuläre Demenz“) jedoch nicht definitiv belegt werden.

Neben sogenannten „strategischen“ ischämischen Infarkten (die z. B. den Thalamus, die Basalganglien, das frontale Marklager oder den Hippocampus betreffen) sind vor allem multiple ischämische Infarkte als Ursachen einer Demenz anzusehen, deren Auftreten offenbar auch durch sekundäre neurodegenerative Prozesse nach stattgehabter zerebraler Ischämie begünstigt wird [11]. Die Verfügbarkeit einer Magnetresonanztomografie bei 7 Tesla ermöglicht nunmehr den Nachweis von sogenannten „Mikroinfarkten“, die definitionsgemäß einem Durchmesser < 1 mm aufweisen und offenbar mit einer Demenz assoziiert sein können [12]. Ungeklärt ist, ob diese „Mikroinfarkte“ eine hippocampale Schädigung bedingen können, die die im Rahmen einer Beobachtungsstudie in der zerebralen MRT nachgewiesene Volumenminderung des Hippocampus bei Vorhofflimmerpatienten ohne manifeste Schlaganfälle erklären kann, wie von den Autoren vermutet wurde [13]. Im Vergleich zu nach Alter und Geschlecht gematchten Probanden fanden sich in dieser Beobachtungsstudie zur hippocampalen Atrophie korrespondierende Teilleistungsstörungen im Bereich Lernen und Gedächtnis. In diesem Kontext sind die Ergebnisse einer in Island durchgeführte Querschnittstudie unter Einschluss von 4251 Probanden ohne Demenz interessant. Unabhängig vom MRT-basierten Nachweis ischämischer Schlaganfälle wiesen Patienten mit Vorhofflimmern ein signifikant geringeres Volumen der grauen Substanz und des Marklagers auf [14].

KURZGEFASST

Eine durch Vorhofflimmern bedingte zerebrale Embolie kann eine vaskuläre Schädigung induzieren, die (kumulativ) kognitive Defizite bedingen kann. Ob eine vaskuläre Schädigung die Ursache der bei Patienten mit Vorhofflimmern beschriebenen (fokalen) Hirnatrophie ist, kann hingegen nicht als gesichert angesehen werden.

KURZGEFASST

Auch Vorhofflimmerpatienten ohne manifesten Schlaganfall weisen offenbar ein erhöhtes Risiko für eine Demenz auf. Als mögliche Ursachen sind eine (intermittierende) zerebrale Hypoperfusion, eine systemische Entzündungsreaktion und eine Aktivierung der durch Sphingosin-1-Phosphat vermittelten Signalkaskade anzusehen.

Vorhofflimmern als Ursache einer nicht vaskulär bedingten kognitiven Beeinträchtigung

Unter Berücksichtigung von 5 Querschnittstudien und 9 prospektiven Studien, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einer kognitiven Beeinträchtigung oder einer Demenz untersuchten, zeigte eine Metaanalyse für Vorhofflimmerpatienten ohne einen Schlaganfall in der Anamnese ein um 37 bzw. 38% signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer kognitiven Störung oder einer Demenz [15]. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte eine Post-hoc-Analyse der randomisierten ONTARGET- und TRANSCEND-Studien, die unter Einschluss von 31 506 Patienten, die älter als 55 Jahre alt waren und ein moderates kardiovaskuläres Risikoprofil aufwiesen, ein um 30% erhöhtes Demenzrisiko nachweisen konnten, wenn ein (nicht näher spezifiziertes) Vorhofflimmern bestand [16]. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einer Alzheimer-Demenz fand sich in der Intermountain Heart Collaborative Study unter Einschluss von Patienten, die sich in kardiologischer Behandlung befanden. Unter Berücksichtigung klinisch manifester Schlaganfälle zeigte sich für Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern im Verlauf von 5 Jahren ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für eine Demenz, wenn diese Patienten bei Einschluss in das Register jünger als 70 Jahre alt waren [17].

Als mögliche Ursache einer progredienten kognitiven Störung ist, unabhängig von einer durch eine Ischämie bedingten Hirnschädigung, eine durch Vorhofflimmern bedingte chronische Hypoperfusion des Gehirns im Zuge einer variierenden linksventrikulären Ejektionsfraktion in Betracht zu ziehen. Eine zumindest passager zu niedrige Nährstoffzufuhr des Gehirns und die Akkumulation von Stoffwechselabbauprodukten konnte im Tiermodell belegt werden. Die klinische Wertigkeit der „Critically attained Threshold of Cerebral Hypoperfusion“- (CATCH-)Hypothese [18] ist jedoch im Menschen für Vorhofflimmern nicht zweifelsfrei belegt. Als weitere mögliche Ursache kognitiver Defizite wird eine durch Vorhofflimmern induzierte systemische Inflammationsreaktion angesehen, die anhand von erhöhten CRP-Werten und Zytokinkonzentrationen (TNF-alpha, IL-2, IL-6, IL-8) nachweisbar ist [19].

Des Weiteren wird eine durch TNF-alpha vermittelte Aktivierung der durch Sphingosin-1-Phosphat vermittelten Signalkaskade für Störungen der zerebralen Mikrozirkulation verantwortlich gemacht, da Sphingosin-1-Phosphat zu einer Vasokonstriktion führt und im Tiermodell zu einer Hypoperfusion des Gehirns beiträgt [20]. Eine Korrelation der kardialen Amyloidose [21] und der für die Alzheimer-Demenz pathognomonischen zerebralen Amyloidablagerungen ist bisher nicht nachgewiesen.

Effekte etablierter therapeutischer Verfahren bei Vorhofflimmern auf die Kognition

Die Effektivität einer oralen Antikoagulation in der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern ist für Patienten mit moderatem bzw. hohem Schlaganfallrisiko hinlänglich belegt und in den Leitlinienempfehlungen verankert [8]. Die Effektivität einer oralen Antikoagulation für die Prävention kognitiver Defizite ist für Vorhofflimmerpatienten hingegen nicht belegt. Analysen unter Berücksichtigung von 2600 Patienten mit Vorhofflimmern, die in einer Gerinnungsambulanz in den USA betreut wurden, suggerieren jedoch eine geringere Wahrscheinlichkeit einer kognitiven Leistungsminderung bei einer vergleichsweise hohen Zeit im therapeutischen INR-Bereich [22]. Interessanterweise zeigte eine retrospektive Analyse des Intermountain Healthcare Clinical Pharmacist Anticoagulation Service ein erhöhtes Risiko für eine Demenz bei oral antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten, die aufgrund einer Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie antikoaguliert wurden [23].

Auch für eine rhythmuserhaltende Therapie ist eine Prävention kognitiver Defizite bisher nicht anhand einer prospektiven randomisierten Studie belegt. In der retrospektiven Intermountain Atrial Fibrillation Study wurden Krankenkassendaten von 37 908 Amerikanern mit symptomatischem Vorhofflimmern analysiert. Über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren fand sich für Patienten nach linksatrialer Katheterablation im Vergleich zu Patienten ohne Katheterablation ein signifikant geringeres Risiko für eine Alzheimer-Demenz. Für eine vaskuläre Demenz ergab sich ein nicht signifikanter Trend für eine Risikoreduktion nach einer Katheterablation [24]. In diesem Kontext ist jedoch das mit einer Katheterablation assoziierte Schlaganfallrisiko zu berücksichtigen [25], auch wenn bisher nicht anhand einer randomisierten Studie eine konsekutive Verschlechterung der Kognition gezeigt werden konnte [26].

Laufende prospektive Studien unter Einschluss von Patienten mit Vorhofflimmern und einem prädefinierten klinischen Endpunkt zur Kognition sind in ► **Tab. 2** dargestellt. Die Ergebnisse dieser Studien dürfen mit Spannung erwartet werden.

KURZGEFASST

Eine individuell optimierte und leitliniengerechte Therapie des Vorhofflimmerns ist anzustreben. Bisher ist jedoch nicht sicher belegt, dass eine solche Therapie das Auftreten kognitiver Defizite gezielt verhindern kann.

► **Tab. 2** Laufende Studien unter Einschluss von Patienten mit Vorhofflimmern mit einem prädefinierten Endpunkt zur Kognition [1].

Studie (Clintrials.gov)	Studiendesign	Endpunkte mit Bezug zur Kognition
BRAIN-AF NCT02387229	randomisierte doppelblinde Studie; 6396 Patienten mit Vorhofflimmern und CHADS ₂ < 1; ASS100 mg/d vs. Rivaroxaban 15 mg/d über 6,5 Jahre	primärer Endpunkt: TIA, Schlaganfall oder kognitiver Abbau sekundäre Endpunkte: Tod, vaskuläres Ereignis, Kognition (gemäß 3MS, MMSE)
GIRAF NCT01994265	randomisierte Studie; 200 Patienten mit Vorhofflimmern und CHA ₂ DS ₂ -VASc > 1; Dabigatran 2 × 150 mg/d vs. Warfarin (INR 2–3) über 2 Jahre	primärer Endpunkt: kognitive Defizite (MoCA; NINDS-CSN-Vascular Cognitive Impairment Harmonization)
DIAL-F NCT01816308	prospektive Fall-Kontroll-Studie; 888 Patienten mit Vorhofflimmern; links-atriale Katheterablation vs. antiarrhythmische Medikation über 2 Jahre	primärer Endpunkt: kognitive Defizite (MoCA)
SWISS-AF NCT02105844	prospektive observationelle multizentrische Kohortenstudie; 2600 Patienten mit Vorhofflimmern > 65 Jahre	sekundärer Endpunkt: kognitive Defizite im Verlauf
EAST NCT01288352	randomisierte Studie; 2789 Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA ₂ DS ₂ -VASc > 1; frühzeitiger Einsatz einer rhythmuserhaltenden Therapie im Vergleich zur Standardtherapie bei Vorhofflimmern	sekundärer Endpunkt: MoCA 24 Monate nach Randomisierung

MoCA: Montreal Cognitive Assessment; NINDS-CSN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Canadian Stroke Network; MMSE: Mini-Mental State Examination; 3MS: Modified Mini-Mental State Examination

Fazit

Trotz weitestgehend identischer Risikofaktoren und der beschriebenen Limitationen der bisherigen Studiendaten ist ein Kausalzusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einem erhöhten Risiko für eine Demenz anzunehmen. Eine durch Vorhofflimmern bedingte vaskuläre Hirnschädigung kann dabei offenbar auch einer nicht vaskulär bedingten Demenz Vorschub leisten, was den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einer Alzheimer-Demenz erklären könnte. Weitere Ursachen kognitiver Defizite sind offenbar eine durch Vorhofflimmern induzierte systemische Inflammationsreaktion, eine Aktivierung der durch Sphingosin-1-Phosphat vermittelten Signalkaskade und eine chronische zerebrale Hypoperfusion. Da bisher keine spezifischen präventiven Maßnahmen zur Vermeidung kognitiver Defizite etabliert sind, sollte die kognitive Funktion bei Vorhofflimmerpatienten nicht nur in der klinischen Praxis, sondern auch in randomisierten Studien Beachtung finden.

Interessenkonflikt

JD berichtet keine Interessenkonflikte. ME berichtet über Forschungsförderung durch DFG, BMBF, EU, Volkswagen-Stiftung, Corona-Stiftung, Fondation Leducq, Bayer und Roche sowie Honorarzählung an die Charité für Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Ever, GlaxoSmithKline, Novartis und Pfizer. KGH erhielt Zuwendungen für wissenschaftliche Studien, Beratertätigkeiten oder Fachvorträge von Bayer HealthCare, Sanofi, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Medtronic, Edwards Lifesciences und EIP Pharma.

Literatur

- [1] Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace* 2017. doi:10.1093/europace/eux031
- [2] Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol* 2016; 15: 116–124
- [3] Connolly A, Gaehl E, Martin H et al. Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment Health* 2011; 15: 978–984
- [4] Wancata J, Börjesson-Hanson A, Ostling S et al. Diagnostic criteria influence dementia prevalence. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 1034–1045
- [5] Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. *Neurologie compact*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013
- [6] Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res* 2017; 120: 573–591
- [7] Dichgans M, Böhm M, Diener HC et al. Vaskuläre Demenzen. *Akt Neurol* 2017; 44: 299–311
- [8] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962
- [9] Haeusler KG, Wilson D, Fiebich JB et al. Brain MRI to personalise atrial fibrillation therapy: current evidence and perspectives. *Heart* 2014; 100: 1408–1413
- [10] Mijajlović DM, Pavlović A, Brainin M et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med* 2017; 15: 11
- [11] Duering M, Righart R, Wollenweber FA et al. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology* 2015; 84: 1685–1692
- [12] Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM et al. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol* 2012; 11: 272–282
- [13] Knecht 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

- [14] 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
- [15] Kalantarian S, Stern TA, Mansour M et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 338–346
- [16] 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
- [17] Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7: 433–437
- [18] de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002; 33: 1152–1162
- [19] Wersching H, Duning T, Lohmann H et al. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology* 2010; 74: 1022–1029
- [20] Yang J, Noyan-Ashraf MH, Meissner A et al. Proximal cerebral arteries develop myogenic responsiveness in heart failure via tumor necrosis factor- α -dependent activation of sphingosine-1-phosphate signaling. *Circulation* 2012; 126: 196–206
- [21] Roecken C, Peters B, Juenemann G et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2091–2097
- [22] Jacobs V, Woller SC, Stevens S et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014; 11: 2206–2213
- [23] Bunch TJ, May HT, Bair TL et al. Atrial fibrillation patients treated with long-term warfarin anticoagulation have higher rates of all dementia types compared with patients receiving long-term warfarin for other indications. *J Am Heart Assoc* 2016. doi:10.1161/JAHA.116.003932
- [24] Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 839–845
- [25] Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 265–270
- [26] Herm J, Fiebach JB, Koch L et al. Neuropsychological effects of MRI-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: long-term results of the MACPAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 843–850