

A pitvarfibrilláció és az agy

Zádori Dénes, Klivényi Péter

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Neurológiai Klinika, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Zádori Dénes, 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: zadori.denes@med.u-szeged.hu



Szerzői videó-összefoglaló

Az agyi érkatasztrófa, azaz a stroke amellett, hogy a második leggyakoribb halálok, az egyik leggyakoribb rokkantságot okozó kórállapot. Az esetek közel harmadában kóroki tényezőként kardiális embolizáció, a leggyakrabban pitvarfibrilláció merül fel. A pitvarfibrilláció detektálásának terápiás szempontból is kiemelt jelentősége van, hiszen ilyenkor másodlagos stroke-prevenció céljából az antikoaguláns-kezelés az elsőként választandó, preferáltan direkt orális antikoaguláns-sal végezve. A stroke mellett vagy azon felül a pitvarfibrilláció az előidézett agyi funkciókárosodás révén kognitív hanyatláshoz is vezethet, amely szintén jelentősen ronthatja a betegek életminőségét. Itt kóroki tényezőként leginkább cerebrális tromboembólia (beleértve a csendes agyi infarktuszokat is), hipoperfúzió, illetve mikrovérzések merülnek fel, de gyulladásos folyamatok és genetikai faktorok is szerepet játszhatnak. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkentése, az antikoaguláns-kezelés és a megfelelő ritmus- és/vagy frekvenciakontroll révén a kognitív tünetek megjelenése is jelentősen mérsékelhető.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, stroke, neurokognitív zavar, antikoaguláció

Atrial fibrillation and the brain

Stroke is the second most common cause of death, and one of the most common sources of disability. Cardiac embolization, most frequently caused by atrial fibrillation, is identified in the background in almost one third of the cases. The detection of atrial fibrillation may have special significance from a therapeutic point of view as well, since anticoagulation, preferably with direct oral anticoagulants, is the first treatment of choice for secondary stroke prevention in that case. Beside or in addition to stroke, atrial fibrillation may evoke cognitive impairment as well via its negative impact on brain function, and thereby may have a significant negative influence on the quality of life. Regarding the pathomechanism, cerebral thromboembolism (including silent cerebral infarcts), hypoperfusion, and microbleeds may come into account, but inflammatory processes and genetic factors may have a role as well. This negative impact on cognitive functions may be substantially mitigated by cardiovascular risk reduction, anticoagulant treatment, and appropriate rhythm- and/or rate control.

Keywords: atrial fibrillation, stroke, neurocognitive disorder, anticoagulation

Bevezetés

A kardiovaszkuláris kórképekhez – beleértve a pitvarfibrillációt – társuló szövödmények gyakran érintik a központi idegrendszert. Ez leggyakrabban iszkémiás stroke formájában nyilvánul meg, ugyanakkor emellett vagy ezen felül egyéb módon,

például kognitív tünetek előidézése vagy progressziója révén is okozhat agyi funkciózavart, amelyek jelentősen rontják a beteg életminőségét, és hozzájárulnak a mortalitás növekedéséhez. Jelen rövid összefoglaló közlemény célja, hogy kiemelje a terület diagnosztikus és terápiás szempontból legfontosabb aspektusait.

A pitvarfibrilláció és az iszkémiás stroke

Az agyi érkatasztrófa vagy stroke a második leggyakoribb halálok, mindemellett az egyik leggyakoribb rokkantságot okozó kórállapot mind idehaza, mind a világon. Sajnálatos módon a fiatalkori stroke (<55 év) incidenciája is meredeken emelkedik, akiknél a betegség nem vezethető vissza a klasszikus cerebrovaszkuláris rizikófaktorokra, hanem speciális etiológiával rendelkeznek.

Akik túlélnek a stroke-ot, azoknál gyakran olyan súlyos funkcionális agyi károsodás marad vissza, amely megnehezíti, bizonyos esetekben lehetetlenné teszi az önálló életvitelt, és ezáltal tartós segítségre szorulnak. Ezen károsodások közé tartozik a féloldali gyengeség, beszéd- vagy nyelvi zavar, vagy éppen egyéb kognitív funkciók zavara. Ezek a maradványtünetek, az abból fakadó rokkantság és életminőség-romlás jelentős terhet ró mind a hozzátartozókra, mind a társadalomra (1). Az iszkémiás agyérbetegségek kialakulásához ugyanazok a rizikófaktorok járulnak hozzá, mint a kardiovaszkuláris kórképekhez. Ezek közül kiemelendő az életkor mellett a hipertónia, a diabétesz, a hyperlipidaemia, az obesitas, a dohányzás, a mozgásszegény életmód és a stressz. A stroke kialakulása azonban nem minden esetben vezethető vissza cerebrovaszkuláris arterioszklerózissra vagy éppen az abból fakadó érszűkületekre. Az esetek közel harmadában az ok kardiogén embolizáció, ezen belül is a pitvarfibrilláció. Annak eldöntésére, hogy milyen mechanizmussal alakult ki a betegség, a képalkotó vizsgálaton észlelhető radiomorfológiai eltérések nyújthatnak segítséget. A koponya-MRI-felvételen észlelhető kétoldali, vagy több érterületre lokalizálható kisebb, vagy éppen nagyobb állománykárosodás embóliás eredetet sejtet (2). Éppen ezért is fontos keresni a kardiogén embóliaforrást azokban az esetekben is, amikor a klinikai adatok alapján nem lehet egyértelműen megállapítani a patomechanizmust (embolic stroke of undetermined source, ESUS), hiszen szekunder prevenció során alapvetően más terápiát igényelnek ezek a betegek. Az embóliás mechanizmusú stroke-betegeknek csak egy részénél ismert a pitvarfibrilláció, és köztük is gyakran tapasztalunk inszufficiens antikoaguláns-terápiát.

Ha nem ismert a kórelőzményből embolizációra hajlamosító kórállapot, akkor EKG-monitorizálás szükséges. Erre rutinszerűen folyamatos, 48-96 órás regisztráció javasolt olyan eszközökkel, amelyek bizonyos esetekben riasztani is képesek, valamint tárolni az adatokat későbbi ellenőrzés céljából.

Ha pitvarfibrillációt regisztrálunk, neurológiai szempontból az antikoaguláns-terápia elkezdése indokolt, tekintettel arra, hogy a beteget akut stroke tüneteivel kezeljük. A stroke kialakulásának szempontjából klinikailag is releváns paroxizmus időtartalmával kapcsolatban nincs egységes álláspont az irodalomban. Klinikánkon 30 másodpercet meghaladó pitvarfibrilláció és radio-

morfológiailag embóliás eredetűnek tűnő stroke esetén az antikoagulálást megfontoljuk, az irányelveknek megfelelően direkt orális antikoagulánsokkal (DOAK). Ha a kórházi bennfekvésük alatt nem tudunk pitvarfibrillációt (sem egyéb etiológiát) igazolni az ESUS-betegeknél, akkor lehetőségünk van 30 napos EKG-monitorizálásra is (3). Az ajánlások és a tapasztalataink alapján is ezzel a kivizsgálási sémával az esetek döntő többségében sikerül is igazolni a kardiogén embolizáció eredetét. Fontos kiemelni, hogy nem minden embóliás stroke esetén a pitvarfibrilláció az eredete az embolizációnak. Fiatalabb életkorban a patent foramen ovale (PFO) szerepe is fel kell hogy merüljön, azonban hangsúlyozni kell, hogy PFO jelenléte gyakori a populációban. Így annak eldöntésére, hogy ez szerepel-e az embóliás stroke hátterében, további vizsgálatok szükségesek. A jobb-bal sönt, és ezáltal az embolizáció kimutatására alkalmas lehet a rutinszerűen alkalmazott transthoracalis/ transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálaton túl a kontrasztos/légbuborékos szívultrahang/transzkraniális Doppler-vizsgálat, emellett szükséges a mélyvénás trombólizis igazolása is. A mindennapi gyakorlatban többször fordul elő, hogy PFO-t észlelünk, azonban ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy ez lenne az oka a stroke-nak. Ilyen esetekben érdemes bizonyos pontrendszerek (ROPE score) használata mellett interdiszciplináris megbeszélést is folytatni (brain-heart team) (4). Ugyancsak diagnosztikus nehézséget jelenthet az aortaív arterioszklerózisa, amely bizonyos esetekben szintén járhat embolizációval. Szintén hangsúlyoznánk, hogy még ismert pitvarfibrilláció esetén sem minden esetben ez áll a stroke hátterében, hanem például nagyér-arterioszklerózis előfordulhat. Ezért elegendhetetlen a radiomorfológia alapján a stroke feltételezett mechanizmusának meghatározása, majd ezután a releváns kezelés megkezdése.

A pitvarfibrilláció és neurokognitív zavarok

A hétköznapi szóhasználatban gyakran pejoratív hangzatú, az agyi funkciókárosodás következtében kialakult demencia helyett a Mentális Zavarok Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvének 5. kiadása (DSM 5) (5) a major neurokognitív zavar (NKZ) kifejezés használatát vezeti be. Ez 1 vagy több kognitív doménben bekövetkező olyan mértékű hanyatlást (a vizuospatális percepció zavara, memóriazavar, nyelvi funkciózavar, figyelemzavar, diszorganizatív szindróma, apraxia, szociális kognitív zavara) takar, amely már a mindennapi aktivitás és az önellátás zavarát eredményezi, a beteg rendszeres gondozásra, gondoskodásra szorul. A kórkép jelentőségét emellett a betegség egyre növekvő gyakorisága adja, 2019-ben prevalenciája elérte a világ lakosságának 1%-át, és további fokozatos növekedésre lehet számítani (6). Leggyakoribb formái az Alzheimer-kór (AK), illetve a vaszkuláris NKZ (VKNKZ),

amelyek az esetek többségében jelentős átfedést mutatnak. A kognitív hanyatlás nonfarmakális megelőzési lehetőségei igen korlátozottak, leginkább a kognitív képességek tanulással történő minél magasabb szintre való fejlesztése, valamint a rendszeres fizikai aktivitás pozitív hatása bizonyított csak (7).

Ugyanakkor a kockázati tényezők száma jelentős, különös tekintettel a kardiovaszkuláris rizikófaktorokra, beleértve a pitvarfibrillációt is (8). Mivel az NKZ-k és a pitvarfibrilláció prevalenciája hasonló tartományban helyezkedik el, és hasonló karakterisztikájú életkorfüggést mutatnak, fontos hangsúlyozni, hogy nem coincidenciáról van szó (7, 9, 10).

A pitvarfibrilláció jelenléte több módon is hozzájárulhat a neurokognitív zavarok kialakulásához és/vagy fokozódásához, leginkább a cerebrális tromboembólia (beleértve a csendes agyi infarktuszokat is), hipoperfúzió, valamint mikrovérzések révén, de a gyulladással járó folyamatok és genetikai faktorok is szerepet játszhatnak (11, 12). Ezzel összefüggésben stroke után 2,4-szeresére, míg anélkül 1,4-szeresére emelkedik pitvarfibrilláció mellett a kognitív funkciózavar kialakulásának rizikója (13, 14). Cerebrális hipoperfúzió nemcsak szívelégtelenséget, hanem pitvarfibrillációt is kísérhet, a mikrovérzések hátterében pedig hipertenzív kisérbetegség, illetve amiloidangiopathia állhat (11).

A pitvarfibrillációhoz társuló kognitív funkciózavar megelőzésében az ún. ABC-irányelv szerinti ellátás segíthet (15). Az A az antikoaguláns-kezeléssel történő stroke-megelőzést jelenti. Itt a fentiek tükrében a szisztémás embolizáció rizikójának csökkentését érhetjük el az intrakraniális vérzések – beleértve a mikrovérzéseket is – rizikójának növekedése árán. Az antikoaguláció pitvarfibrillációban való indikációjának és kontraindikációjának elbírálásában a CHA₂DS₂-VASc és HAS-BLED skálák lehetnek segítségünkre (16). Ugyan magas heterogenitás mellett, de több metaanalízis is szignifikáns csökkenést mutatott antikoagulált pitvarfibrilláló betegek kognitív funkció-zavarában (17–19). A DOAK-ok a K-vitamin-antagonistáknál hatékonyabbnak bizonyultak e tekintetben (20, 21). Itt fontos kiemelni, hogy az NKZ által leginkább érintett idősebb korosztályban a DOAK-ok biztonságossága eltérő lehet (22). Hosszú távú antikoaguláns-kezelésre alkalmatlan pitvarfibrilláló betegeknél a bal pitvari fülcsézárás jelenthet terápiás alternatívát, azonban viszonylag kevés adat mellett ez utóbbi nem befolyásolta szignifikánsan a kognitív funkciók változását (23). A B a jobb frekvencia- és/vagy ritmuskontrollal történő jobb tünetkontrollt jelenti. Széles körben elfogadott, hogy a katéteres abláció hatékonyabb az antiaritmikumoknál a sinusritmus fenntartásában, emellett így a farmakonok toxikus mellékhatásai is megelőzhetőek. Több tanulmány is igazolta katéterabláció után az NKZ kialakulásának rizikócsökkentését (24–26), amellett, hogy a beavatkozás tünetszegény/-mentes agyi infarktuszokkal járhat (27), amelyek megelőzésében az antikoaguláns-terápia kiemelt

jelentőséggel bírhat (28). Ugyanakkor a ritmuskontroll céljából a kizárólag (AFFIRM) vagy a többnyire (EAST-AFNET 4) farmakoterápiát használó vizsgálatok nem igazoltak szignifikáns különbséget a kognitív teljesítményben (29, 30). A frekvenciakontroll vonatkozásában az 50/min alatti, illetve 90/min feletti pulzusszám mellett nagyobb arányú az NKZ megjelenése (31). A C a kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkentését jelenti. A dohányzás és az alkoholfogyasztás elhagyása, valamint a rendszeres fizikai aktivitás szignifikánsan csökkenti az NKZ rizikóját pitvarfibrilláció mellett (32). A vérnyomáskontroll hatása U alakú görbét mutat, azaz 120/80 Hgmm érték alatt az AK, míg felette a VNKZ rizikója növekszik meg (33), így az antihipertenzív terápia megfelelő beállítása kiemelt jelentőségű lehet (34). A lipidszintek kontrollján felül a statinoknak gyulladáscsökkentő hatásuk is van, amely szintén hozzájárulhat a neurokognitív funkciók javulásához (35).

Összefoglalás

Összefoglalva kiemelendő, hogy embóliás stroke gyanúja esetén (hosszú távú) EKG-monitorizálás és szoros kardiológiai együttműködés szükséges a diagnózis pontos megállapításához és az effektív terápia megkezdéséhez.

Az elszenvedett stroke mellett vagy azon felül a pitvarfibrilláló betegek kognitív funkció-romlása is jelentősen ronthatja a betegek életminőségét. Az ABC-irányelvű pitvarfibrilláció esetén történő alkalmazásának kiemelt jelentősége van az NKZ incidenciájának csökkentésében is (36).

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Feigin VL, Owolabi MO, World Stroke Organization – Lancet Neurology Commission Stroke Collaboration Group. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization – Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol* 2023; 22(12): 1160–206. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00277-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00277-6)
2. Chen CH, Lee M, Weng HH, et al. Identification of magnetic resonance imaging features for the prediction of unrecognized atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2022; 13: 952462. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.952462>
3. Espinosa PS, Espinosa Del Pozo PH, Andrade NF, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation (PFA) Detection With Cardiac Monitoring Devices Implanted by Neurologists in Patients With Embolic Strokes of Undetermined Source (ESUS). *Cureus* 2023; 15: e51168. <https://doi.org/10.7759/cureus.51168>
4. Immens MH, Van den Hoeven V, Van Lith TJ, et al. Heart-Stroke Team: A multidisciplinary assessment of patent foramen ovale-asso-

- ciated stroke. *Eur Stroke J* 2023; 23969873231214862. <https://doi.org/10.1177/23969873231214862>
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. p. 947. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1176/appi.books.9780890425596>
 6. Ding C, Wu Y, Chen X, et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: The Global Burden of Disease study 1990–2019. *Front Public Health* 2022; 10: 952161. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.952161>
 7. Zhang YR, Xu W, Zhang W, et al. Modifiable risk factors for incident dementia and cognitive impairment: An umbrella review of evidence. *J Affect Disord* 2022 Oct 1; 314: 160–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.008>
 8. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016; 532: h7013. <https://doi.org/10.1136/bmj.h7013>
 9. Kim D, Yang PS, Lip GYH, Joung B. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Early-Onset Dementia in the General Population: Data from a Population-Based Cohort. *J Clin Med* 2020; 9: 3665. <https://doi.org/10.3390/jcm9113665>
 10. Kjerpeseth LJ, Igland J, Selmer R, et al. Prevalence and incidence rates of atrial fibrillation in Norway 2004–2014. *Heart* 2021; 107: 201–7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316624>
 11. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 744–56. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0075-z>
 12. Rivard L, Friberg L, Conen D, et al. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2022; 145: 392–409. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055018>
 13. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011; 76: 914–22. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31820f2e38>
 14. 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: 650–8. <https://doi.org/10.7326/m14-0538>
 15. Calvert P, Gupta D, Lip GYH. The neurocognitive effects of atrial fibrillation: benefits of the ABC pathway. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9: 413–20. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad021>
 16. Myat A, Ahmad Y, Haldar S, et al. Is bleeding a necessary evil? The inherent risk of antithrombotic pharmacotherapy used for stroke prevention in atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 1029–49. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.815423>
 17. Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of Anticoagulant Therapy With Cognitive Impairment Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71: 380–7. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000575>
 18. Mongkhon P, Naser AY, Fanning L, et al. Oral anticoagulants and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 96: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.025>
 19. Lin M, Han W, Zhong J, Wu L. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of oral anticoagulants on incidence of dementia in patients with atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14269. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14269>
 20. Wang W, Fan W, Su Y, Hong K. A comparison of the effects of NOAC and VKA therapy on the incidence of dementia in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2023; 46: 866–76. <https://doi.org/10.1002/clc.24076>
 21. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL, Ikram MA, Steurbaut S, Lahousse L. Comparing the risk of dementia in subjects with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a Belgian nationwide cohort study. *Age Ageing* 2023; 52: afad038. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad038>
 22. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71: 2052–81. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
 23. Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, et al. Impact of Oral Anticoagulation Therapy Versus Left Atrial Appendage Occlusion on Cognitive Function and Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019664. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.019664>
 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. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 839–45. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x>
 25. Damanti S, Pasina L, Cortesi L, Rossi PD, Cesari M. Atrial Fibrillation: Possible Influences of Rate and Rhythm Control Strategy on Cognitive Performance. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 2178–82. <https://doi.org/10.1111/jgs.15568>
 26. Hsieh YC, Chen YY, Chien KL, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation reduces the risk of dementia and hospitalization during a very long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2020; 304: 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.016>
 27. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 1667–73. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.937953>
 28. Di Biase L, Gaita F, Toso E, et al. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2014; 11: 791–8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.003>
 29. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021328>
 30. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1305–16. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2019422>
 31. Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34: 143–8. <https://doi.org/10.1159/000342195>
 32. Park SH, Lee SR, Choi EK, et al. Low Risk of Dementia in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and a Clustering of Healthy Lifestyle Behaviors: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e023739. <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.121.023739>
 33. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Blood Pressure Control and Dementia Risk in Midlife Patients With Atrial Fibrillation. *Hypertension* 2020; 75: 1296–304. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14388>
 34. Wändell P, Carlsson AC, Sundquist J, Sundquist K. Antihypertensive drugs and relevant cardiovascular pharmacotherapies and the risk of incident dementia in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2018; 272: 149–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.106>
 35. Lappegård KT, Pop-Purceanu M, van Heerde W, Sexton J, Tendolcar I, Pop G. Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in atrial fibrillation patients treated with intensive cholesterol lowering therapy. *J Neuroinflammation* 2013 Jun 28; 10: 78. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-78>
 36. Yang PS, Sung JH, Jang E, et al. The Effect of Integrated Care Management on Dementia in Atrial Fibrillation. *J Clin Med* 2020 Jun 2; 9(6): 1696. <https://doi.org/10.3390/jcm9061696>