

Zusammenhang wurde nachgewiesen

Vorhofflimmern als Ursache für Demenz?*

Die Beziehung zwischen Vorhofflimmern (VHF) und dem Risiko für Demenz wird zunehmend festgestellt. Es ist wahrscheinlich, dass eine Kombination verschiedener Mechanismen zur Demenz bei Patienten mit VHF führt. Beide Zustände haben mehrere häufige Risikofaktoren gemeinsam, die mögliche Ziele für frühe Präventionsstrategien zur Senkung des Risikos beinhalten. Bei Patienten mit VHF können die Art und die Dauer der Antikoagulation sowie die Rhythmus- und Herzfrequenzkontrolle das Risiko für Demenz beeinflussen.



Une relation entre la fibrillation auriculaire (FA) et le risque de démence est de plus en plus trouvée. Il est probable qu'une combinaison de différents mécanismes conduit à une démence chez les patients avec FA. Les deux états ont plusieurs facteurs de risque habituels en commun, qui représentent des cibles potentielles pour les stratégies de prévention précoce afin de réduire le risque. Chez les patients atteints de FA la nature et la durée de l'anticoagulation et la surveillance du rythme et de la fréquence cardiaque peuvent affecter le risque de démence.

Die Beziehung zwischen VHF und Demenz einschliesslich Alzheimer-Krankheit wurde in zahlreichen longitudinalen Studien nachgewiesen (1–9). VHF und Demenz sind Erkrankungen, die viele häufige Risikofaktoren gemeinsam haben, dazu gehören fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, vaskuläre Krankheiten, Schlafapnoe, Hypertonie, Alkoholeinnahme, genetische Faktoren und körperliche Inaktivität. Obschon es denkbar wäre, dass VHF zu einem Gedächtnisverlust durch Schlaganfall führt, kommen alle Demenzformen, einschliesslich der idiopathischen Varianten bei VHF-Patienten vor. Die Kenntnis der Risikofaktoren könnten Anhaltspunkte für die hauptsächlichen Mechanismen beider Erkrankungen vermitteln. Die Kenntnis der Mechanismen der Krankheitsassoziation und die Erforschung der Möglichkeiten für eine Risikoreduktion sind von höchster Wichtigkeit. Bei Patienten mit VHF existiert auch eine signifikante Assoziation zwischen Demenzbeginn und Mortalität. Patienten mit VHF, die eine Demenz irgendeines Subtyps entwickeln, weisen eine signifikant erhöhte Mortalität auf (HR = 1.46–2.14) (4).

Potentielle Mechanismen für die Entwicklung einer Demenz bei VHF

Repetitive Schädigung durch Mikroemboli und/oder Mikroblutungen: Die Mehrzahl der Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern sind makroembolische Schlaganfälle, für welche das linke Vorhofohr eine Hauptquelle darstellt. Das Vorkommen von Schlaganfällen kann selbst eine Demenz verursachen. Obschon dieser Mechanismus hilft, Licht in die Beziehung zwischen VHF und Multiinfarkt-Demenz zu werfen, erklärt er nicht die konsistente Assoziation zwischen idiopathischer Demenz, wo vorherige Schlaganfälle



Dr. med. Urs Dürst
Zollikon



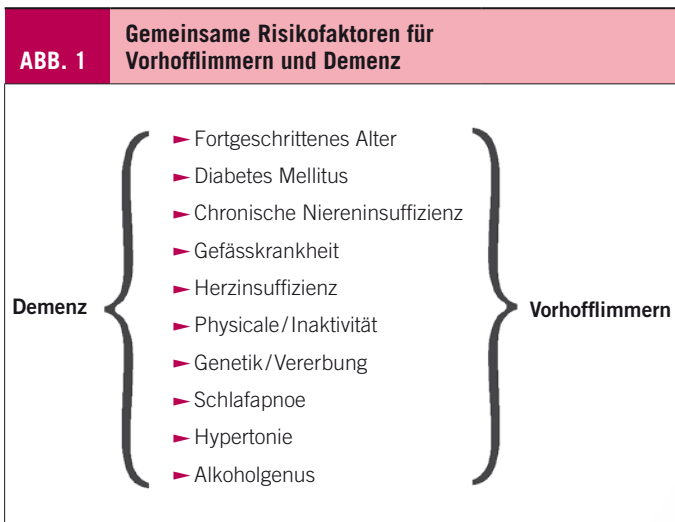
Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

ausgeschlossen sind. Es ist aber denkbar, dass diese Assoziation eine Folge repetitiver zerebraler Schädigungen ist, die von Makro-Ereignissen (Multiinfarkt-Demenz) bis zu Mikroereignissen (idiopathische Demenz mit kontinuierlichem Volumenverlust) stammen. Dies wurde in Autopsiestudien gezeigt, in welchen mikrovaskuläre Schäden ein häufiger Mechanismus bei zerebraler Atherosklerose mit vorher unentdeckten lakunären Infarkten und Mikroemboli war (10). Kleine repetitive vaskuläre Schädigungen scheinen eine häufige Ursache von Verletzungen der weissen Gehirns substanz zu sein. Diese Verletzungen bei Patienten mit VHF gehen mit kognitiver Beeinträchtigung einher (11).

Mit zunehmendem Alter des Gehirns erkranken viele der kleinen Gefässe und werden dadurch für zerebrale Mikroblutungen prädisponiert, dies besonders in Gegenwart einer Antikoagulation. Mikroblutungen wurden auch mit Atrophie des Hippocampus in Verbindung gebracht und können als solche in einem Volumenverlust durch wiederholte Schädigung resultieren. Mechanistisch ist es plausibel, dass Mikroblutungen das Risiko für Demenz bei antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern erhöhen können, insbesondere in kognitiven Bezirken, die in das Gedächtnis involviert sind. Der Hippocampus ist das gefährdetste Gebiet des Gehirns für Mikroblutungen und Schäden in diesem Gebiet sind auch bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit, Hypertonie und Vorhofflimmern nicht ungewöhnlich (12).

Das Verständnis um die Rolle der Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und Risiko für Demenz wird dadurch erschwert, dass die kognitive Abnahme die Sicherheit der Antikoagulation negativ beeinflusst. In der ACTIVE-W Studie neigten die Patienten mit Demenz bei Baseline oder diejenigen mit einem niedrigeren MMSE Score eher zu niedrigen Prozentzahlen der TTR (Time in Therapeu-

* (nach Jacobs V, Cutler MJ, Day JD and Bunch TJ. Atrial fibrillation and dementia Trends in Cardiovasc Med 2015;25:44-51)



Aufrechterhaltung eines entzündlichen Zustands und genetische Faktoren

VHF löst eine Inflammation aus und unterhält sie, was zu einer wiederholten Arrhythmie und begleitender Verschlechterung der Inflammation führt. Patienten mit VHF haben höhere hsCRP-Werte als solche ohne VHF (17). Dabei sind auch andere inflammatorische und prothrombotische Marker wie Prothrombin und Interleukin-6 bei VHF erhöht, was zusätzlich zu einem prothrombotischen und inflammatorischen Zustand führt, der die Bildung von Thromben begünstigt und das Risiko für Schlaganfall und Demenz erhöht. Multiple inflammatorische Marker sind unabhängig mit kognitiver Dysfunktion, Alzheimer-Krankheit und Demenz assoziiert (18).

Viele der kombinierten Risikofaktoren für VHF und Demenz haben eine gemeinsame Risiko-Basis. Es ist aber wenig darüber bekannt, welche Marker das Risiko für Demenz bei VHF vorher-sagen können. Diese Marker können helfen, das paradoxe höhere relative Risiko für idiopathische Demenz bei jüngeren VHF-Pa-tienten zu erklären. Das Vorhandensein des Epsilon 4-Allels von Apolipoprotein E kommt relativ häufiger bei Patienten mit Alz-heimer-Demenz vor und geht mit einer ungünstigeren Progres-sion der Erkrankung einher. Es ist auch mit einem ungünstigeren Verlauf nach Hirnschädigungen und schlechterem Outcome nach Hirnblutung assoziiert (19). Das Epsilon 4 Allel scheint die Fähig-keit des Gehirns sich an Schäden oder Stress anzupassen zu beein-trächtigen und könnte somit mit dem Risiko für Demenz bei Patienten, die einen vaskulären Stress infolge VHF entwickeln, einhergehen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde eine unabhängige Assoziation zwischen Apo E4 Allelträgern und Demenz bei VHF-Patienten, die eine idiopathische Demenz ent-wickelten, festgestellt (20).

Behandlungsoptionen können das Risiko für Demenz beeinflussen

VHF und Demenz haben multiple verschiedene häufige Risikofak-toren gemeinsam, die als Ziele zur Prävention beider Erkrankun-gen herangezogen werden können. Sämtliche präventive Strategien müssen indessen frühzeitig im Erwachsenenalter eingesetzt wer-den, um die kognitive Funktion und das Hirnvolumen beizubehal-ten. Dies betrifft vor allem die Erhöhung des Blutdrucks und Situationen, die bei beiden Erkrankungen Risikofaktoren sind. Dazu gehörten Krankheitssituationen, die ein Risiko für Arrhyth-mie beinhalten. Patienten, die das höchste Risiko für Hirnschlag sind auch diejenigen, die das höchste Risiko für VHF haben, und deshalb von einer regelmässigen Kontrolle profitieren können.

Die Antikoagulationstherapie muss sorgfältig angewandt wer-den. Bei Patienten, die einen niedrigen Prozentsatz an Zeit inner-halb des therapeutischen Bereichs (TTR <70%) haben, ist die Einnahme eines der neuen direkten oralen Antikoagulantien vor-teilhaft. Die Anwendung und die Wahl des Antikoagulans sollte über die Zeit ein dynamischer Prozess sein, weil das Patientenrisiko für Schlaganfall und Blutung häufig zunehmen.

Als weiteres sollten die Möglichkeiten für Herzfrequenz- und Rhythmuskontrolle, die das RR-Intervall und die Variabilität der zerebralen Perfusion minimieren in Betracht gezogen werden. Lei-der gibt es keine prospektiven Studien, die den Einfluss spezifischer Frequenzkontrollen und Langzeit-Kognition untersuchen. Es gibt ebenfalls keine Langzeitstudien zur Therapie mit antiarrhythmischen

tic Range). Demenz und Antikoagulation wegen Vorhofflimmern werden dadurch ein weiteres Selbstläufer-Problem (13).

In einer alternden Population erschweren zusätzliche Krank-heiten, beeinträchtigter Metabolismus, häufige Medikamentenin-teraktionen und Abbauewege die Langzeit-Antikoagulation. Höhere CHADS2-VASc- und HAS-Bled Scores deuten ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und Blutungen an. Mikroblutungen nehmen bei einer vergleichbaren Population mit zunehmendem Alter ebenfalls zu, mit einer Prävalenz von 6.5% bei 40–45-jährigen zu 35.7% bei über 80-jährigen (14).

Vorhofflimmern und Demenz sind beides Symptome hypertensiver vaskulärer Krankheit

VHF ist häufig das Resultat einer hypertensiven Herzkrankheit, die das diastolische Füllungsmuster beeinflusst und in einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks und einer linksventrikulären Hyper-trophie resultiert. Bei über 30 000 Teilnehmern der ONTARGET/TRANSCEND-Studie erhöhte die Hypertonie das Risiko für Vor-hofflimmern im Laufe von 4.7 Jahren um 34%, was seinerseits das Risiko für Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Tod trotz zeitgemä-sser medikamentöser Therapie erhöhte (15). Die Hypertonie erhöht das Risiko für Schlaganfall unabhängig von VHF und allen Kova-rianten des CHADS2 Risikoprofils und die Kombination von VHF und Hypertonie tut dies noch mehr (3).

Eine Möglichkeit zur Erklärung der Assoziation zwischen VHF und Demenz ist, dass beide Endstadium-Symptome eines systemischen Hypertonie-Prozesses sind, der die vaskuläre Steif-heit allmählich vermehrt und die vaskuläre Funktion beeinträch-tigt. Graduelle Kognitionsverluste könnten sich bei hypertensiven Patienten langsam über die Zeit zeigen und die Summe dieser Defekte kann schliesslich zu Demenz führen.

Der Einfluss einer frühen Hypertonie auf die Langzeit-Kogni-tion wurde in einer neueren Studie an 3381 Patienten untersucht. Die akkumulierte Belastung durch systolische und diastolische Hypertonie erwies sich als unabhängiger Prädiktor für abneh-mende kognitive Leistung in mittlerem Alter. Die kognitive Lei-stung verschlechterte sich zusätzlich, wenn die Hypertonie im frühen Erwachsenenalter begann (<25Jahre alt) oder wenn sich andere kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Krankheiten ent-wickelten (16).

Medikamenten und ihrem Einfluss auf die Kognition. Eine Studie zeigte aber, dass die Herzfrequenzkontrolle Demenz bei Patienten mit VHF beeinflusst. Patienten mit niedrigerer Herzfrequenz (<75 bpm) unter kontinuierlicher ambulatorischer Überwachung hatten höhere Demenzraten als solche mit höheren Herzfrequenzraten (21).

Untersuchungen mit Radiofrequenzablation und langzeitklinischer Behandlung zur Prävention von VHF ergaben ein niedrigeres Risiko für Schlaganfall unabhängig vom CHADS2 Score (22).

Kryptogener Stroke und Demenz

Ein grosses Problem ist ja, dass das paroxysmale Vorhofflimmern ja häufig nicht erkannt wird. 20 bis 40% aller kryptogener Strokes (Def: Schlaganfälle unklarer Aetiologie trotz gründlicher Ursachensuche – ca. ¼ aller ischämischen Schlaganfälle) bleiben unklar. Davon haben viele ein paroxysmales Vorhofflimmern länger als 30 Sekunden als Ursache dieser Schlaganfälle; diese haben ein hohes Rezidivrisiko. In der CRYSTAL-AF Studie wo 441 Patienten älter als 40 Jahre wegen einem Stroke resp. einer TIA bei normaler mind. 24-Stunden-Holteruntersuchung mit einem REVEAL-TX Gerät subcutan nach den üblichen Abklärungen inkl. TEE versorgt wurden zeigte sich, dass Vorhofflimmern (VHFLi) meist asymptomatisch war. Nach 6 Monaten hatten 8,9% dieser Patienten ein VHFLi, nach 12 Monaten 12,4% und nach 30 Monaten 30% ein VHFLi (23). Auch in der EMBRACE Studie konnte gezeigt werden, dass bei 572 Patienten älter als 55 Jahre mit Stroke resp. TIA mit einem externen Event getriggerten Monitoring über 30 Tage bei vorgängig negativem 24–48 Stunden-EKG in 16,1% ein Vorhofflimmern entdeckt wurde im Gegensatz zu 3,2% ohne dieses Zusatzmonitoring. Dies führte zu einer 5x besseren Diagnose mit einer number needed to screen von 8! Mit einem 24-h-EKG können nur 2,2% VHFLi entdeckt werden, mit einem 7-Tage-EKG 7,4%, mit einem 4-Wochen-EKG 14,3% (24). In diesen Fällen ist eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOAK indiziert. In den 2014 aktualisierten

AHA-Guidelines zur Sekundärprävention nach Schlaganfall wird bei kryptogenem ischämischen Stroke eine verlängerte Rhythmusüberwachung (ca. 30 Tage binnen 6 Monaten) empfohlen (Evidenz IIa) (25). Es ist derzeit noch unklar, ab welcher VHFLi-Dauer bzw. ab welchem VHFLi-Burden überhaupt mit einem relevanten Schlaganfallrisiko zu rechnen ist und eine OAK vorteilhaft ist. Mit den heutigen implantierbaren Ereignisrekordern besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen Rhythmusüberwachung über 2–3 Jahre mit sehr hoher Sensitivität für Vorhofflimmern. Innert einem Jahr kann so bei ca. 20% der kryptogenen Strokes ein VHFLi detektiert werden. Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern sind: gehäufte SVES, ein grosser linker Vorhof, eine Mitralinsuffizienz, ein hoher CHADS2VASc Score und ein embolisches Verteilungsmuster der zerebralen Läsionen im MRT (26).

Auf Grund dieser Daten ist es sehr gut vorstellbar, dass auch bei einer Subpopulation der Demenzpatienten dieser ätiologische Mechanismus eines paroxysmalen Vorhofflimmerns dafür verantwortlich ist und mit obigen diagnostischen neuen Möglichkeiten in diesem Patienten-Kollektiv gefunden werden könnte.

Dr. med. Urs Dürst

Kardiologie und Innere Medizin FMH/FESC
Zollikerstr. 79, 8702 Zollikon

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

riesen@medinfo-verlag.ch

Interessenkonflikte:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen: Advisory boards Amgen, MSD, Sanofi-Aventis, Dr. med. Urs Dürst: Advisory Board Novartis

Take-Home Message

- ◆ Es gibt zunehmende Evidenz, dass Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko für Demenz einhergeht
- ◆ Vorhofflimmern und Demenz sind Krankheiten, die Personen in fortgeschrittenem Alter befallen. Paradoxe Weise resultiert die Arrhythmie mit höchstem relativen Risiko bei jüngeren Patienten
- ◆ Mikroemboli, Mikroblutungen, zerebrale Perfusionsdefekte im Rahmen zerebraler vaskulärer Krankheiten sind einige der potentiellen Mechanismen, die zur Zunahme des Demenzrisikos bei Vorhofflimmern führen
- ◆ Vorhofflimmern und Demenz teilen multiple häufige Risikofaktoren, welche per se Ziel für die Prävention beider Krankheiten darstellen
- ◆ Die Präventionsstrategien müssen in sehr frühem Erwachsenenalter begonnen werden, um die kognitive Funktion und das Hirnvolumen beizubehalten
- ◆ Bei Patienten mit Vorhofflimmern können die Wahl des Typs und der Dauer der Antikoagulation, sowie die Rhythmus- und Herzfrequenzkontroll-Strategien das Risiko für Demenz beeinflussen

Messages à retenir

- ◆ Les preuves que la fibrillation auriculaire est associée à un risque accru de démence augmentent
- ◆ La fibrillation auriculaire et la démence sont des maladies qui touchent les gens à un âge avancé. Paradoxalement l'arythmie entraîne le risque relatif le plus élevé chez les patients plus jeunes
- ◆ Les microembolies, micro-hémorragies, les défauts de perfusion cérébrale dans les maladies vasculaires cérébrales sont quelques-uns des mécanismes potentiels conduisant à l'augmentation du risque de la démence dans la fibrillation auriculaire
- ◆ La fibrillation auriculaire et la démence partagent plusieurs facteurs de risque en commun, qui constituent en soi une cible pour la prévention de ces deux maladies
- ◆ Les stratégies de prévention doivent être commencées à un âge adulte très tôt pour maintenir la fonction cognitive et le volume du cerveau
- ◆ Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, le choix du type et de la durée de l'anticoagulation, et les stratégies de contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque peuvent affecter le risque de démence

Literatur:

1. Rusanen M et al. Heart diseases and long term risk of dementia and alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2014;42:183-191
2. Marzona I et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCED studies. *CMAJ* 2012;184:E329-336
3. Dublin S et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1369-1375
4. Bunch TH et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010;7:433-437
5. Marengoni A et al. Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: a population-based study. *Neurobiol Aging* 2011;32:1336-1337
6. Peters R et al. Cardiovascular and biochemical risk factors for incident dementia in the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2009;27:2055-2062
7. Rastas S et al. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older. *Stroke* 2007;38:1454-1460
8. Tilvis RS et al. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:268-274
9. Piguet O et al. Vascular risk factors, cognition and dementia incidence over 6 years in the Sydney Older Persons Study. *Neuroepidemiology* 2003;22:165-171
10. Bangen KJ et al. Aggregate effects of vascular risk factors on cerebrovascular changes in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Alzheimers Demet* 2014; (Epub 2014/07/16) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.025>
11. Kalantarian S et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:338-346
12. Knecht S et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart JK* 2008;29:2125-2132
13. Flaker GC et al. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:277-283
14. Song TJ et al. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS(2) scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol* 2013;20:502-508
15. Verdecchia P et al.
16. Yaffe K et al.
17. Crandall MA et al.
18. Hall JR et al.
19. Roussotte FF et al.
20. Rollo J et al.
21. Buch TJ et al. Lower heart rates in patients with atrial fibrillation are associated with dementia. *Heart Rhythm* 2014;11:S534
22. Bunch TJ et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS2 score. *Heart Rhythm* 2013;10:1272-1277
23. Sanna T et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *NEJM* 2014; 26:2478-2486
24. Gladstone DJ et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *NEJM* 2014;26:2467-2477
25. Kernan WN et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2014;45:2160-2236
26. Horlbeck FW, Schwab J. Dem kryptogenen Stroke auf der Spur: neue Möglichkeiten des Event-Recordings. *Aktuelle Kardiologie* 2015;2:110-113.