

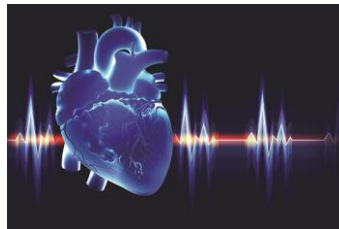


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Καρδιακή Ανεπάρκεια και Εγκεφαλική Δυσλειτουργία»

υπό

Ευαγγελίας Κορκόβελου

Υπόχρεος προσωπικός ιατρός

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, (Αύγουστος) 2025

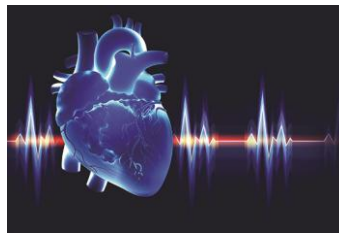


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Heart Failure and Cerebral Dysfunction

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΟΡΚΟΒΕΛΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Σταμάτη Πολυξένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας – Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Παπαμιχάλης Μιχάλης, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“Heart Failure and Cerebral Dysfunction”

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μία πολυσύνθετη και εξελισσόμενη νοσολογική οντότητα με σημαντική αύξηση της επίπτωσης σε παγκόσμιο επίπεδο. Συχνά συνοδεύεται από πλήθος συννοσηροτήτων που επηρεάζουν δυσμενώς την κλινική πορεία, τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών, καθώς και το συνολικό κόστος της υγειονομικής φροντίδας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η στενή αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιακής και εγκεφαλικής λειτουργίας, καθώς η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου μπορεί να πυροδοτήσει ή να επιδεινώσει μεταβολές στη νευρολογική κατάσταση, συμβάλλοντας στην εκδήλωση συμπτωμάτων όπως γνωστική έκπτωση, διαταραχές διάθεσης και αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικής βλάβης. Η παρούσα εργασία εξετάζει τις παθοφυσιολογικές διεργασίες που διέπουν την αμφίδρομη σχέση μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας και εγκεφαλικής δυσλειτουργίας, με ιδιαίτερη έμφαση στην οξεία και χρόνια υποαιμάτωση του εγκεφάλου, τις βλάβες στις ανώτερες λειτουργίες του φλοιού, καθώς και τις επιδράσεις στο επίπεδο του εγκεφαλικού στελέχους. Επιπλέον, διερευνώνται οι επιπτώσεις της φαρμακευτικής, επεμβατικής αγωγής, των επεμβατικών μεθόδων και των συσκευών υποστήριξης (όπως οι απινιδωτές και οι συσκευές επανασυγχρονισμού) στη νευρολογική έκβαση των ασθενών. Τέλος, τονίζεται η ανάγκη υιοθέτησης μίας ολιστικής, διεπιστημονικής προσέγγισης για την αποτελεσματική διαχείριση των αλληλοεξαρτώμενων παθολογικών αυτών οντοτήτων, με στόχο τη βελτιστοποίηση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Λέξεις - κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλική βλάβη, νευρο – καρδιακά αντανακλαστικά, εγκεφαλική αιμάτωση, γνωστική έκπτωση

Abstract

Heart failure is a complex and evolving disease entity with a significant increase in incidence worldwide. It is often accompanied by a multitude of comorbidities that adversely affect the clinical course, the functional capacity of patients, as well as the total cost of healthcare. Of particular interest is the close interaction between cardiac and cerebral function, as myocardial dysfunction can trigger or worsen changes in neurological status, contributing to the manifestation of symptoms such as cognitive decline, mood disorders and an increased risk of brain damage. The present work examines the pathophysiological processes that govern the bidirectional effects between heart failure and cerebral dysfunction, with particular emphasis on acute and chronic cerebral hypoperfusion, damage to higher cortical functions, as well as effects at the brainstem level. In addition, the effects of pharmaceutical, interventional treatment, interventional methods and support devices (such as defibrillators and resynchronization devices) on the neurological outcome of patients are investigated. Finally, the need to adopt a holistic, multidisciplinary approach for the effective management of these interdependent pathological entities is emphasized, with the aim of optimizing the prognosis and quality of life of patients.

Key words: heart failure, brain damage, neuro-cardiac reflexes, cerebral perfusion, cognitive impairment

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract.....	vi
Περιεχόμενα.....	vii
Κατάλογος Εικόνων.....	viii
Κατάλογος Πινάκων	ix
Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 1: Αλληλεπιδράσεις καρδιάς – εγκεφάλου στην καρδιακή ανεπάρκεια	3
1.1. Εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια	3
1.2. Εγκεφαλική υποαιμάτωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια	5
1.3. Γνωστική έκπτωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια	6
1.4. Διαταραχές διάθεσης και άγχους, κατάθλιψη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια	8
1.5. Περιφερικά αντανακλαστικά και λειτουργία του εγκεφαλικού στελέχους	9
1.6. Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία	11
Κεφάλαιο 2: Συσχέτιση μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας και γνωστικής δυσλειτουργίας	13
2.1. Επιδημιολογία	13
2.2. Παθοφυσιολογία.....	14
2.3. Διάγνωση και αξιολόγηση	23
2.4. Πρόληψη και θεραπεία.....	27
Συμπεράσματα	33
Συνοπτομογραφίες	35
Βιβλιογραφία	37

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Αλληλεπιδράσεις καρδιάς και εγκεφάλου στην καρδιακή ανεπάρκεια (Ανατύπωση από: Doehner W και συνεργάτες. Eur J Heart Fail 2018;20:199-215)	2
Εικόνα 2: Αμφίδρομη σχέση μεταξύ γνωστικής δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας (Ανατύπωση από: Park & Kim. J Korean Med Sci 2023;38(39):e334).....	23

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά και επιπολασμός γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Ανατύπωση από: Park & Kim. J Korean Med Sci 2023;38(39):e334).. 14

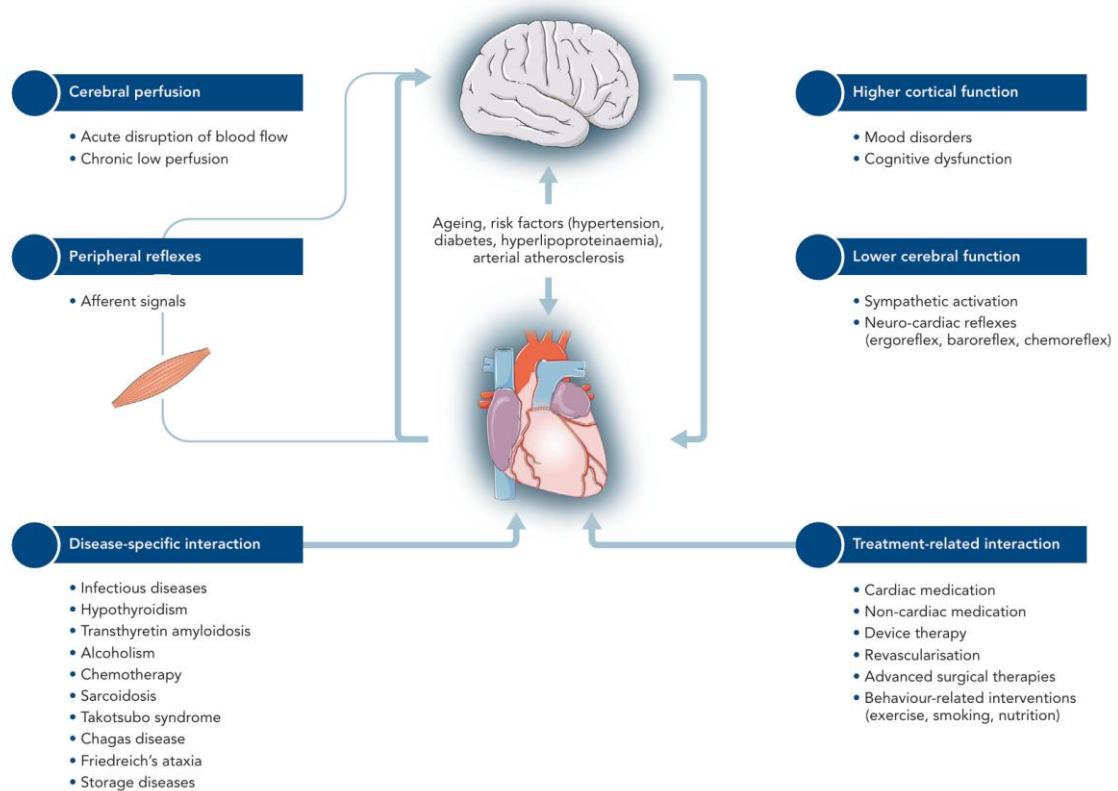
Πίνακας 2: Εργαλεία αξιολόγησης γνωστικής λειτουργίας που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της γνωστικής βλάβης (Ανατύπωση από: Park & Kim. J Korean Med Sci 2023;38(39):e334) 24

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνθετο, εξελισσόμενο κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από διαταραχές της καρδιακής δομής ή λειτουργίας και επηρεάζει την ικανότητα της καρδιάς να εξασφαλίζει επαρκή αιμάτωση των ιστών, είτε κατά τη φάση της πλήρωσης είτε κατά τη συστολή των κοιλιών. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, περισσότερα από 15 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, καθιστώντας την ένα μείζων πρόβλημα δημόσιας υγείας με σημαντικό κοινωνικοοικονομικό αντίκτυπο [1]. Η καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί μεμονωμένη παθολογική οντότητα, αλλά συνοδεύεται συχνά από πλήθος συννοσηροτήτων, οι οποίες επιβαρύνουν την πρόγνωση, περιπλέκουν τη θεραπευτική προσέγγιση και αυξάνουν τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ανάμεσα στις συχνότερες συννοσηρότητες περιλαμβάνονται οι νεφρικές δυσλειτουργίες, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια πνευμονοπάθεια και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται σε μη – παραδοσιακές συννοσηρότητες, όπως οι εγκεφαλικές δυσλειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφαλικού επεισοδίου, των ψυχιατρικών διαταραχών (ιδίως της κατάθλιψης και του άγχους), καθώς και της γνωστικής έκπτωσης [2].

Η σύνδεση μεταξύ καρδιάς και εγκεφάλου υπερβαίνει την απλή αιμοδυναμική σχέση. Τα δύο όργανα αλληλεπιδρούν μέσω ενός σύνθετου δικτύου αμφίδρομων νευρο – ορμονικών, φλεγμονωδών και αιμοδυναμικών μηχανισμών, οι οποίοι εμπλέκονται τόσο στην παθογένεση όσο και στην έκφραση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας. Η καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω της μειωμένης καρδιακής παροχής και της σχετιζόμενης υποαιμάτωσης του εγκεφάλου, μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη γνωστική λειτουργία, την ψυχική υγεία, ακόμη και τη συμπεριφορά του ασθενούς. Αντίστροφα, η εγκεφαλική δυσλειτουργία μπορεί να μεταβάλει τον τρόπο με τον οποίο ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία, να επηρεάσει την αυτοφροντίδα και να επιδεινώσει την πρόγνωση. Η αλληλεπίδραση αυτή έχει αποτυπωθεί με τον όρο «καρδιοεγκεφαλικό σύνδρομο», ο οποίος περιγράφει την παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ δυσλειτουργίας της καρδιάς και του εγκεφάλου και αναδεικνύει τη δυναμική, πολυπαραγοντική και διαρκώς εξελισσόμενη φύση αυτής της διασύνδεσης. Η κατανόηση του καρδιοεγκεφαλικού άξονα είναι κρίσιμη για την ολιστική διαχείριση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και δύναται να ανοίξει νέους δρόμους για στοχευμένες παρεμβάσεις [3].

Η παρούσα εργασία εξετάζει εις βάθος τις παθοφυσιολογικές, νευρογνωστικές και ψυχοκοινωνικές πτυχές της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας στο πλαίσιο της καρδιακής ανεπάρκειας, παρουσιάζοντας σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα και προσεγγίζοντας την πολυδιάστατη σχέση καρδιάς και εγκεφάλου (Εικόνα 1) [4].



Εικόνα 1: Αλληλεπιδράσεις καρδιάς και εγκεφάλου στην καρδιακή ανεπάρκεια (Ανατύπωση από: Doehner W και συνεργάτες. Eur J Heart Fail 2018;20:199-215)

Κεφάλαιο 1: Αλληλεπιδράσεις καρδιάς – εγκεφάλου στην καρδιακή ανεπάρκεια

1.1. Εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας και μακροχρόνιας αναπηρίας στους ενήλικες παγκοσμίως. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, γεγονός που επιβαρύνει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα αυτής της πληθυσμιακής ομάδας [5]. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης Framingham Heart Study, ο σχετικός κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν έως και τέσσερις φορές υψηλότερος για τους άνδρες και τρεις φορές υψηλότερος για τις γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Η επίπτωση εγκεφαλικών επεισοδίων δεν φαίνεται να διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος εξώθησης (preserved ejection fraction, HEpEF) και αυτών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (restricted ejection fraction, HFrEF). Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων κυμαίνεται από 2,4% έως 5,8% σε ασθενείς με HEpEF και από 3,8% έως 7,4% σε ασθενείς με HFrEF. Η σχετική μείωση του κινδύνου που παρατηρείται τα τελευταία έτη αποδίδεται εν μέρει στη βελτιωμένη φαρμακευτική αγωγή και στην εφαρμογή προληπτικών παρεμβάσεων [6,7].

Ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν συσχετιστεί με την αυξημένη επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η υπερπηκτική κατάσταση, η ενεργοποίηση της πήξης, οι διαταραχές των ινωδολυτικών μηχανισμών, η μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση, η χρόνια φλεγμονή και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αποτελούν θεμελιώδεις παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιοεμβολικών επεισοδίων. Επιπρόσθετα, αιμοδυναμικές μεταβολές όπως η διαταραχή της δομής και της λειτουργίας του αριστερού κόλπου (π.χ. διάταση) και της αριστερής κοιλίας (π.χ. μειωμένη συσταλτικότητα, ακινησία ή παρουσία ανευρύσματος), προδιαθέτουν σε σχηματισμό ενδοκαρδιακών θρόμβων και επακόλουθα σε εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια [8].

Σε δέκα μικρής κλίμακας παρατηρητικές μελέτες περίπτωσης – ελέγχου, η επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίασε ευρεία διακύμανση, κυμαινόμενη από 1,4 έως 12,5%, ακόμη και σε περιπτώσεις συνοδού κολπικής μαρμαρυγής ή χορήγησης από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής [9]. Περαιτέρω, η παρουσία μικροαγγειοπάθειας, καθώς και αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων στις μεγάλες αρτηρίες είναι ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια [10]. Σε περιπτώσεις στένωσης των καρωτιδικών αρτηριών, η μείωση της πίεσης έγχυσης που προκαλείται από συστολική δυσλειτουργία της καρδιάς ενδέχεται να οδηγήσει σε πιο εκτεταμένες ισχαιμικές εγκεφαλικές βλάβες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό των εγκεφαλικών βλαβών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ενδέχεται να παραμένει κλινικά σιωπηλό, εμφανιζόμενο ως τα λεγόμενα «σιωπηλά» εγκεφαλικά έμφρακτα. Η επίπτωσή τους σε αυτόν τον πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 27% και 63%, ποσοστά σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό της ίδιας ηλικίας χωρίς διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας [11,12]. Πέραν των σιωπηλών εμφράκτων, νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την παρουσία δομικών αλλοιώσεων του εγκεφάλου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συνυπάρχουσα γνωστική δυσλειτουργία ή άνοια. Συγκεκριμένα, αναφέρονται εστίες αυξημένης έντασης σήματος λευκής ουσίας και ελάττωση του όγκου της φαιάς ουσίας στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, εύρημα που υποδηλώνει την ύπαρξη χρόνιων υποκλινικών ισχαιμικών βλαβών και εκφυλιστικών μεταβολών [13].

Το όφελος της αντιθρομβωτικής αγωγής στο πλαίσιο της κολπικής μαρμαρυγής έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, ανεξαρτήτως της συνύπαρξης καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της αντιθρομβωτικής θεραπείας για την πρόληψη αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο φλεβοκομβικό ρυθμό παραμένει αμφιλεγόμενη. Η τυχαιοποιημένη δοκιμή Warfarin versus Aspirin in Patients with Reduced Ejection Fraction (WARCEF) δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της βαρφαρίνης και της ασπιρίνης ως προς την πρόληψη ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μέσο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 24,7% ($\pm$ 7,5) και διατηρημένο φλεβοκομβικό ρυθμό. Αν και παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα της βαρφαρίνης, αυτό αντισταθμίστηκε από σημαντικά αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας. Επιπλέον, ένα οριακά στατιστικά

σημαντικό όφελος της βαρφαρίνης ως προς το σύνθετο πρωτεύον καταληπτικό σημείο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατος από οποιαδήποτε αιτία) καταγράφηκε μόνο μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση τεσσάρων ετών [14].

Συμπληρωματικά, τα αποτελέσματα δύο μικρότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Randomized Controlled Trials, RCTs) – της Heart Failure Long – Term Antithrombotic Study (HELAS) και της Warfarin / Aspirin Study in Heart Failure (WASH) – δεν έδειξαν κανένα στατιστικά σημαντικό όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου ούτε ως προς τη μείωση των αγγειακών συμβαμάτων, ούτε ως προς τη συνολική θνησιμότητα [15]. Κατά συνέπεια, η συστηματική χορήγηση βαρφαρίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο φλεβοκομβικό ρυθμό δεν συστήνεται. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η αναλογία κινδύνου – οφέλους της αντιπηκτικής αγωγής ενδέχεται να μεταβληθεί ευνοϊκά με την καθιέρωση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (Novel Oral Anticoagulants, NOACs), γεγονός που πιθανώς καθιστά τα συμπεράσματα της μελέτης WARCEF λιγότερο επίκαιρα [9].

1.2. Εγκεφαλική υποαιμάτωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Παρότι το οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την αιφνίδια και συχνά καταστροφική εκδήλωση μειωμένης εγκεφαλικής αιμάτωσης, η χρόνια εγκεφαλική υποαιμάτωση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει σταδιακές και εκτεταμένες δοκιμές αλλοιώσεις, επηρεάζοντας τόσο τη φαιά όσο και τη λευκή ουσία του εγκεφάλου [16]. Η αγγειακή αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας – γνωστή και ως φαινόμενο Bayliss – είναι κρίσιμος μηχανισμός για τη διατήρηση σταθερής εγκεφαλικής αιμάτωσης, ανεξαρτήτως των μεταβολών της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, σε περιπτώσεις επίμονης υπότασης και μειωμένης πίεσης αιμάτωσης, η αντισταθμιστική αυτή ικανότητα εξασθενεί, οδηγώντας σε χρόνιες καταστάσεις περιφερικής εγκεφαλικής υποαιμάτωσης. Η παρατεταμένη υποαιμάτωση μπορεί να επιφέρει μεταβολική δυσλειτουργία, ισχαιμικές βλάβες και τελικά λειτουργική έκπτωση σε περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν κρίσιμες λειτουργίες, όπως ο αυτόνομος νευρικός έλεγχος, η νευροψυχολογική σταθερότητα και οι γνωστικές λειτουργίες. Η τοπική ρύθμιση της εγκεφαλικής ροής εξαρτάται από τις ενεργειακές

απαιτήσεις των νευρωνικών κυκλωμάτων, οι οποίες εξυπηρετούνται μέσω της «νευροαγγειακής μονάδας» (neurovascular unit). Πρόκειται για έναν πολύπλοκο δομικό σχηματισμό, που αποτελείται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αστροκυττάρων, των περικυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, των μικρογλοιακών κυττάρων και των νευρώνων, οι οποίοι συνεργάζονται δυναμικά για τη ρύθμιση της αιματικής ροής ανάλογα με τις ανάγκες [17].

Απεικονιστικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναδείξει μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση σε πληθώρα περιοχών του εγκεφάλου, με κυρίαρχη δεξιά εντόπιση στους ινιακούς, κροταφικούς, μετωπιαίους και βρεγματικούς λοβούς. Επιπρόσθετα, διμερείς εστίες υποαιμάτωσης έχουν εντοπιστεί στον προμετωπιαίο φλοιό, τη μετωπιαία λευκή ουσία, το πρόσθιο μεσολόβιο, τον θάλαμο, τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και τον ινιακό φλοιό. Οι περιοχές αυτές σχετίζονται άμεσα με τη ρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τη συναισθηματική συμπεριφορά και τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες, και η υποαιμάτωσή τους συσχετίζεται με αντίστοιχες νευρολογικές και ψυχογνωσιακές διαταραχές στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Αξιοσημείωτο είναι ότι η μειωμένη αιμάτωση έχει καταγραφεί και σε περιοχές που εμπλέκονται στον οπτικό, γλωσσικό έλεγχο, στοιχείο που μπορεί να ερμηνεύσει τις σχετικές λειτουργικές δυσκολίες που παρατηρούνται στον εν λόγω πληθυσμό [18].

1.3. Γνωστική έκπτωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται με υψηλή επίπτωση γνωστικών διαταραχών, οι οποίες τείνουν να ακολουθούν δύο διακριτά πρότυπα: αφενός μία χρόνια, προοδευτική επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών, και αφετέρου, οξείες μεταβολές στη γνωστική κατάσταση που παρατηρούνται συνήθως κατά τη διάρκεια επεισοδίων μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας. Οι διαταραχές αυτές αφορούν συνήθως στις εκτελεστικές λειτουργίες, στην προσοχή, στην επεισοδιακή μνήμη, στη γλωσσική επεξεργασία, στην ψυχοκινητική ταχύτητα και στην οπτικοχωρική ικανότητα, με την έκταση και τη βαρύτητά τους να διαφέρουν ανάλογα με το είδος της καρδιακής ανεπάρκειας – είτε πρόκειται για HFrEF, είτε για HFpEF [19].

Η χρόνια εγκεφαλική υποαιμάτωση, που αποτελεί χαρακτηριστικό παθοφυσιολογικό γνώρισμα της καρδιακής ανεπάρκειας, θεωρείται σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας στην εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η πρώιμη έναρξη γνωστικής έκπτωσης καταγράφεται σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 25% και 74% στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η παρουσία της έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, απώλεια λειτουργικής ανεξαρτησίας, μειωμένη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και χαμηλότερη ποιότητα ζωής [20]. Επιπλέον, το παραλήρημα (delirium), μία συχνή οξεία επιπλοκή σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, αποτελεί σημαντικό κλινικό δείκτη βαρύτητας. Η εκδήλωσή του έχει συνδεθεί με παρατεταμένο χρόνο νοσηλείας, αυξημένο κόστος φροντίδας και υψηλότερα ποσοστά ενδονοσοκομειακής και μετέπειτα θνησιμότητας. Ωστόσο, παρά την υψηλή του συχνότητα και τις σοβαρές του επιπτώσεις, η παθογενετική συσχέτιση μεταξύ παραληρήματος και καρδιακής ανεπάρκειας παραμένει περιορισμένα διερευνημένη στη βιβλιογραφία [21].

Η γνωστική δυσλειτουργία δεν περιορίζεται μόνο στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα και ένταση σε περιόδους οξείας μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας (Acute Decompensating Heart Failure, ADHF). Σε συγκριτική μελέτη, οι ασθενείς με ADHF παρουσίασαν σημαντικά βαρύτερη έκπτωση σε γνωστικά πεδία όπως η μνήμη, η αντιληπτική ταχύτητα και ο εκτελεστικός έλεγχος, σε σύγκριση με εκείνους που βρίσκονταν σε σταθερό στάδιο χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας [22]. Επιπλέον, σε μία πολυκεντρική κλινική μελέτη που περιλάμβανε 744 ασθενείς με ADHF, διαπιστώθηκε ότι ποσοστό άνω του 80% εμφάνιζε γνωστική έκπτωση τουλάχιστον σε έναν γνωστικό τομέα, όπως η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η μνημονική λειτουργία και η εκτελεστική ικανότητα. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν τη σαφή επιδείνωση της γνωστικής κατάστασης σε περιόδους αιμοδυναμικής απορρύθμισης [23].

Η συσχέτιση της γνωστικής δυσλειτουργίας με αιμοδυναμικούς και βιοχημικούς δείκτες προσφέρει σημαντικά παθοφυσιολογικά στοιχεία. Συγκεκριμένα, παρατηρείται σύνδεση μεταξύ της γνωστικής έκπτωσης και του χαμηλού κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, αυξημένων επιπέδων της N – τελικής προορμόνης του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου (N – Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide, NT -

proBNP), καθώς και αυξημένων επιπέδων της C – αντιδρώσας πρωτεΐνης (C – Reactive Protein, CRP). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η ανεπαρκής αιμάτωση, η υποοξυγόνωση του εγκεφάλου και η φλεγμονώδης απόκριση συμβάλλουν αποφασιστικά στην εκδήλωση ή / και στην επιδείνωση της γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ιδίως κατά τις οξείες φάσεις απορρύθμισης [22].

1.4. Διαταραχές διάθεσης και άγχους, κατάθλιψη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Οι διαταραχές της διάθεσης, ιδιαίτερα η κατάθλιψη και το άγχος, αποτελούν συχνές και σημαντικές ψυχολογικές συννοσηρότητες στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η κατάθλιψη ειδικότερα, έχει αναγνωριστεί ως κρίσιμος παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά την πορεία της νόσου και την έκβαση της θεραπείας. Πολλαπλές κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη συσχέτιση της κατάθλιψης με επιδεινωμένη ποιότητα ζωής, μειωμένη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, περισσότερες νοσηλείες και υψηλότερο οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης [24]. Η μέση επίπτωση της κατάθλιψης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εκτιμάται στο 21,5%, ποσοστό πολλαπλάσιο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, όπου κυμαίνεται μεταξύ 2,3% και 4,7%. Η αυξημένη επίπτωση έχει συσχετιστεί με προχωρημένες λειτουργικές κατηγορίες σύμφωνα με την ταξινόμηση της New York Heart Association (NYHA), με τις πιο σοβαρές περιπτώσεις να καταγράφονται στις κατηγορίες II και III. Ωστόσο, η σημαντική ετερογένεια στις διαγνωστικές μεθόδους, η ποικιλομορφία των μελετώμενων πληθυσμών και η ευρεία διακύμανση του φάσματος των καταθλιπτικών συμπτωμάτων συμβάλλουν στην ασυνέπεια των αναφερόμενων ποσοστών [25].

Παράλληλα, το άγχος αποτελεί επίσης συχνή ψυχική συννοσηρότητα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με αναφερόμενα ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 9% και 53% [26]. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή αγχωδών διαταραχών περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, την επισφαλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το ιστορικό ψυχιατρικών παθήσεων, την κακή ποιότητα ζωής, τις συχνές νοσηλείες, τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και τη μειωμένη λειτουργική ικανότητα [27]. Σε μετά – ανάλυση 31 μελετών με χρόνο παρακολούθησης

από 1 έως 3 έτη, η κατάθλιψη και το άγχος αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες συνολικής θνησιμότητας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συστηματικό εντοπισμό και διαχείριση των ψυχολογικών παραμέτρων στην κλινική πρακτική [26].

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης με επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Τα ευρήματα δύο μεγάλων RCTs – SADHART [28] και MOOD – HF [29] – δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση ούτε στις βαθμολογίες κατάθλιψης, ούτε στα κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίθετα, μικρής κλίμακας μελέτες παρατήρησης έχουν καταδείξει ότι η αποτελεσματική αντιμετώπιση των σωματικών συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να οδηγήσει σε ουσιαστική μείωση των επιπέδων άγχους και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας [30]. Επιπλέον, τόσο τα προγράμματα διαχείρισης νόσων όσο και η αεροβική σωματική άσκηση φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικά με τη φαρμακευτική αγωγή στη βελτίωση της ψυχικής υγείας των ασθενών [31]. Ιδιαίτερα ευεργετικές θεωρούνται οι επαναλαμβανόμενες επισκέψεις από εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, καθώς και οι τακτικές τηλεφωνικές επαφές με επαγγελματίες υγείας για παροχή εκπαίδευσης, καθοδήγησης και ψυχοκοινωνικής υποστήριξης. Οι παρεμβάσεις αυτές έχουν συσχετιστεί με μείωση των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [32].

1.5. Περιφερικά αντανεκλαστικά και λειτουργία του εγκεφαλικού στελέχους

Η λειτουργική διασύνδεση μεταξύ εγκεφάλου και καρδιάς πραγματοποιείται εν μέρει μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Autonomic Nervous System, ANS), το οποίο διαμεσολαβεί κρίσιμες αντανεκλαστικές αντιδράσεις, απαραίτητες για τη διατήρηση της καρδιαγγειακής ομοιόστασης. Τα καρδιαγγειακά ερεθίσματα, τα οποία προέρχονται από χημειούποδοχείς, βαροϋποδοχείς και εργοϋποδοχείς, μεταβιβάζονται μέσω προσαγωγών οδών στα κέντρα ελέγχου του ANS εντός του εγκεφαλικού στελέχους. Η αλληλεπίδραση αυτή οδηγεί σε ρύθμιση των απαγωγών συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών σημάτων, συνεισφέροντας στη διαμόρφωση βασικών

αντανακλαστικών μηχανισμών, όπως τα βαροαντανακλαστικά, τα μεταβολικά και τα χημειοαντανακλαστικά. Η διαταραχή της νευροενδοκρινικής ισορροπίας συνιστά κεντρικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό στην καρδιακή ανεπάρκεια, συμβάλλοντας τόσο στην επιδείνωση της κλινικής εικόνας όσο και στην αύξηση της θνησιμότητας. Ειδικότερα, η υπερευαισθησία των περιφερικών χημειοϋποδοχέων, η οποία σχετίζεται με αυξημένη συμπαθητική διέγερση και υπεραερισμό, έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης δυσμενούς έκβασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [2].

Κατά την άσκηση, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν υπερβολική ενεργοποίηση των μυϊκών εργοϋποδοχέων, γεγονός που ενισχύει τις αυτόνομες και αιμοδυναμικές αποκρίσεις σε βαθμό σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με υγιή άτομα. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε υπεραερισμό και μειωμένη ανοχή στην κόπωση, επιβαρύνοντας τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών. Επιπλέον, η ελαττωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού και η μειωμένη ευαισθησία των βαροϋποδοχέων έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν τη θεμελιώδη σημασία της αυτόνομης ρύθμισης στη συνολική πρόγνωση των καρδιαγγειακών παθήσεων [33].

Η ανεπαρκής αιμάτωση, σε συνδυασμό με τη διαταραχή της νευρικής σηματοδότησης μεταξύ της καρδιάς, του εγκεφαλικού φλοιού και του εγκεφαλικού στελέχους, μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση του ANS. Το αποτέλεσμα είναι η επικράτηση του συμπαθητικού τόνου, η αναστολή της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας και η εξασθένηση των νευροκαρδιακών αντανακλαστικών, μηχανισμοί που επιβαρύνουν περαιτέρω την αιμοδυναμική και νευρολογική κατάσταση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [16]. Ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η αιματική ροή στον μετωπιαίο φλοιό δεν παρουσιάζει την αναμενόμενη αύξηση κατά τη διάρκεια της άσκησης, σε αντίθεση με ό, τι συμβαίνει σε υγιή άτομα. Η διαταραχή αυτή αποδίδεται σε λειτουργική ανεπάρκεια των εγκεφαλοκαρδιακών ρυθμιστικών μηχανισμών και συμβάλλει στην απορρύθμιση του αυτόνομου ελέγχου. Η αυτόνομη δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, καθώς και με την πρόκληση καρδιακών αρρυθμιών ή ακόμη και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, ιδίως όταν εντοπίζονται βλάβες ή δυσλειτουργία στον φλοιό της νήσου. Οι εκδηλώσεις αυτές περιλαμβάνουν κοιλιακές αρρυθμίες,

κολπική μαρμαρυγή και μεταβολές στο διάστημα QT, στοιχεία που υπογραμμίζουν την κλινική βαρύτητα της δυσλειτουργίας του ANS στην καρδιακή ανεπάρκεια [34].

Επιπρόσθετα, η μειωμένη ευαισθησία των βαροϋποδοχέων, σε συνδυασμό με την υπερευαισθησία των κεντρικών και περιφερικών χημειούποδοχέων, προκαλεί ανατακλαστική αστάθεια. Η τελευταία συχνά εκδηλώνεται ως αναπνοή τύπου Cheyne – Stokes, ένα πρότυπο αναπνευστικής δυσλειτουργίας που χαρακτηρίζεται από εναλλαγές υπεραερισμού και άπνοιας, και παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη SERVE – HF κατέδειξε σημαντικά αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (HFrEF), οι οποίοι παρουσίαζαν κεντρική άπνοια ύπνου και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προσαρμοστικό σερβο-αερισμό (adaptive servo – ventilation). Το εύρημα αυτό αναδεικνύει τη δυνητικά επιζήμια επίδραση των θεραπειών θετικής πίεσης αεραγωγών σε ασθενείς με HFrEF, πιθανώς μέσω επιβάρυνσης των αιμοδυναμικών παραμέτρων, αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει αντικείμενο περαιτέρω διερεύνησης [35].

1.6. Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ καρδιάς και εγκεφάλου στο πλαίσιο της θεραπευτικής αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας διακρίνονται σε φαρμακευτικές, επεμβατικές και παρεμβάσεις σχετιζόμενες με συσκευές. Η υψηλή επίπτωση συννοσηροτήτων, σε συνδυασμό με την πολυφαρμακία και τις ηλικιακά εξαρτώμενες παθοφυσιολογικές μεταβολές, επιδρούν καθοριστικά στην αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοχή των θεραπευτικών σχημάτων στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ειδικότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, η υπερβολική φαρμακευτικά επαγόμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης ενδέχεται να οδηγήσει σε εγκεφαλική υποαιμάτωση, η οποία σχετίζεται με έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και επιδείνωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Παρόλα αυτά, η επαρκής ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης έχει τεκμηριωθεί ως ωφέλιμη, με μείωση της θνησιμότητας και των νοσηλειών. Σύμφωνα με μετά – ανάλυση που συμπεριέλαβε περισσότερους από 13.000 ασθενείς με HFrEF, η θεραπεία της υπέρτασης σχετίστηκε με σημαντικά οφέλη στην έκβαση [2].

Αντίθετα, οι επεμβατικές θεραπευτικές επιλογές, όπως η χρήση εμφυτεύσιμων καρδιομετατροπέων – απινιδωτών (Implantable Cardioverter – Defibrillator, ICD) μπορεί να επιφέρουν ψυχολογική επιβάρυνση. Έχει παρατηρηθεί αύξηση εμφάνισης συμπτωμάτων άγχους και κατάθλιψης, ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα μετά την εκφόρτιση της συσκευής [36]. Περίπου 20% των ασθενών με ICD εμφανίζουν κλινικά σημαντικά συμπτώματα μετατραυματικής διαταραχής (Post Traumatic Stress Disease, PTSD), συχνά ως αποτέλεσμα προγενέστερης καρδιακής ανακοπής, της εμπειρίας εμφύτευσης της συσκευής ή της λήψης ηλεκτρικού shock [37].

Η ευεργετική επίδραση της άσκησης στη λειτουργική κατάσταση και την κλινική έκβαση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες κλινικές δοκιμές. Ένα ευρύ φάσμα παθοφυσιολογικών μηχανισμών φαίνεται να εμπλέκεται σε αυτή τη θετική επίδραση, συμπεριλαμβανομένων έμμεσων νευροφυσιολογικών επιδράσεων μέσω εγκεφαλικών σημάτων. Ειδικότερα, η άσκηση μπορεί να βελτιώσει τη συμπαθητικό – παρασυμπαθητική ισορροπία, να επηρεάσει θετικά τη ρύθμιση και την ενεργοποίηση των εργο – και μεταφορικών μηχανισμών αντανακλαστικής απόκρισης, να ενισχύσει την εγκεφαλική αιμάτωση, αλλά και να ασκήσει αντικαταθλιπτικές επιδράσεις μέσω κυκλωμάτων του φλοιού του εγκεφάλου. Οι μηχανισμοί αυτοί ενδέχεται να συμβάλουν συλλογικά στη βελτίωση της φυσικής κατάστασης, της ψυχολογικής ευεξίας και της συνολικής λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [38].

Κεφάλαιο 2: Συσχέτιση μεταξύ καρδιακής ανεπάρκειας και γνωστικής δυσλειτουργίας

2.1. Επιδημιολογία

Αρκετές μελέτες έχουν τεκμηριώσει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ήπιας γνωσιακής διαταραχής (Mild Cognitive Impairment, MCI) σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Σε πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Ιταλία, η συχνότητα εμφάνισης της MCI σε 1.511 νοσηλευόμενους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ανήλθε στο 35% [39]. Παρόμοια ευρήματα αναδείχθηκαν και σε μελέτη στη Σιγκαπούρη, όπου σε δείγμα 100 ασθενών με χρόνια αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, το ποσοστό εμφάνισης MCI ανήλθε στο 42% [40]. Ακόμη υψηλότερα ποσοστά καταγράφηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου σε πληθυσμό νοσηλευόμενων ασθενών με οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η συχνότητα της MCI ανήλθε στο 78% [41]. Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες και τις Ηνωμένες Πολιτείες, η οποία περιέλαβε 605 ασθενείς με χρόνια σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια, ανέδειξε συχνότητα εμφάνισης γνωστικής δυσλειτουργίας στο 67% [42]. Συνολικά, εκτιμάται ότι η εμφάνιση MCI στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι 1,5 έως 2 φορές συχνότερη σε σχέση με άτομα αντίστοιχης ηλικίας από τον γενικό πληθυσμό [43].

Η σημαντική απόκλιση στα ποσοστά εμφάνισης γνωστικής δυσλειτουργίας που καταγράφεται μεταξύ των διαφόρων μελετών μπορεί να αποδοθεί στη μεθοδολογική ετερογένεια. Η ετερογένεια αυτή σχετίζεται κυρίως με τις διαφοροποιήσεις στις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας, καθώς και με τα διαφορετικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών που μελετήθηκαν. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των επιμέρους μελετών, καθώς και οι συνθήκες υπό τις οποίες διεξήχθησαν. Προηγούμενες έρευνες έχουν αναδείξει πλήθος παραγόντων που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται η οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η προχωρημένη ηλικία, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η συνύπαρξη συννοσηροτήτων καθώς και η μειωμένη φυσική κατάσταση [44].

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά και επιπολασμός γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Ανατύπωση από: Park & Kim. J Korean Med Sci 2023;38(39):e334)

Published year	Population				HF status		CI status		
	Region	Total patients	Female, %	Age, yr	HF status	HFrEF or LVEF, %	Screening tool	MoCA score	Prevalence of CI, %
2005 ¹⁶	Italy	1,511	54.0	78.0	A + C	N/A	Hodkinson Abbreviated Mental Test score< 7	N/A	35.0
2018 ¹⁷	Singapore	100	15.0	58.7	C	HFrEF 65.0	Abnormal domain in neuropsychological test ≥ 1	21.3	44.0
2018 ¹⁸	US	202	54.0	72.0	A	HFrEF 52.5	MoCA < 26	21.7	78.0
2020 ¹⁹	Europe & US	605	29.0	66.9	C	LVEF 38.7	MoCA ≤ 26	24.4	66.4

Παράλληλα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καταγράφεται αυξημένος επιπολασμός αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Συγκεκριμένα, εκτιμάται ότι περίπου το 9% των περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου σχετίζεται αιτιολογικά με την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας [10]. Αν και η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έχει καταδειχθεί ότι ακόμη και σε ασθενείς με HFrEF χωρίς συνοδό κολπική μαρμαρυγή, ο ετήσιος κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ανέρχεται στο 1,2%, ποσοστό σαφώς αυξημένο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας [45]. Πέραν του εγκεφαλικού επεισοδίου, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα δομικών αλλοιώσεων του εγκεφάλου, όπως λευκοεγκεφαλοπάθεια (βλάβες στη λευκή ουσία), εγκεφαλική ατροφία και υποαιμάτωση συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών [46]. Ωστόσο, τα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την παρουσία και την έκταση αυτών των αλλοιώσεων παραμένουν περιορισμένα, καθώς δεν υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε εξειδικευμένες νευροαπεικονιστικές εξετάσεις, όπως η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (Magnetic Resonance Imaging, MRI) [43].

2.2. Παθοφυσιολογία

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος, αν και αντιπροσωπεύει μόλις το 2% του συνολικού σωματικού βάρους, καταναλώνει περίπου το 20% της παραγόμενης ενέργειας του οργανισμού. Το γεγονός αυτό καθιστά τον εγκέφαλο ένα ιδιαίτερα ενεργοβόρο όργανο, του οποίου η λειτουργία εξαρτάται αποκλειστικά από τη συνεχή παροχή οξυγόνου και γλυκόζης μέσω της αιματικής κυκλοφορίας. Σε αντίθεση με άλλα όργανα ή ιστούς, ο

εγκέφαλος δεν διαθέτει ενεργειακά αποθέματα, γεγονός που τον καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο σε καταστάσεις μειωμένης αιματικής παροχής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, περίπου το 15% της καρδιακής παροχής κατευθύνεται προς τον εγκέφαλο, προκειμένου να διασφαλιστεί η μεταφορά των απαραίτητων θρεπτικών και μεταβολικών υποστρωμάτων. Η διατήρηση της CBF είναι ουσιώδης για τη φυσιολογική νευρωνική λειτουργία, τη μεταφορά νευροδιαβιβαστών, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας, καθώς και για τη λειτουργία του BBB [47]. Ωστόσο, σε ασθενείς που πάσχουν από HFrEF, η καρδιακή παροχή είναι ανεπαρκής για να διατηρήσει τη φυσιολογική εγκεφαλική αιματική ροή (Cerebral Blood Flow, CBF). Πλήθος μελετών έχει καταδείξει ότι σε αυτή την κατηγορία ασθενών παρατηρείται σημαντική μείωση της CBF, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 14% και 30% σε σύγκριση με υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας. Η μειωμένη CBF θεωρείται ένας από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που γεφυρώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια με τη γνωστική έκπτωση και την εμφάνιση γνωστικής δυσλειτουργίας [43].

Μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής

Η HFrEF χαρακτηρίζεται από σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής, η οποία οδηγεί σε συστηματική υποαιμάτωση των ιστών, χαμηλή συστηματική αρτηριακή πίεση και συνακόλουθη μείωση της παροχής αίματος σε κρίσιμα όργανα, όπως ο εγκέφαλος. Η ανεπαρκής εγκεφαλική αιμάτωση που προκύπτει από ελλιπή αιμοδυναμική λειτουργία της καρδιάς συνιστά έναν θεμελιώδη παθογενετικό μηχανισμό με άμεσο αντίκτυπο στη γνωστική σφαίρα. Πλήθος μελετών έχει αξιολογήσει την CBF σε ασθενείς με HFrEF, κυρίως μέσω της τεχνικής του διακρανιακού υπερηχογραφήματος Doppler, επιβεβαιώνοντας τη σημαντική μείωση της CBF σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έχουν καταδείξει μία άμεση και στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μειωμένης εγκεφαλικής αιμάτωσης και χαμηλότερων επιδόσεων σε γνωστικά τεστ, με κυρίαρχες τις διαταραχές σε τομείς όπως η προσοχή, οι εκτελεστικές λειτουργίες και η μνήμη εργασίας [48].

Η χρόνια και εμμένουσα υποαιμάτωση καθιστά τον εγκέφαλο ιδιαίτερα ευάλωτο σε ισχαιμικές βλάβες, ιδίως στις λεγόμενες «μεταιχμιακές ζώνες» (watershed zones), δηλαδή περιοχές αιμάτωσης μεταξύ δύο μεγάλων αρτηριακών αγγειακών πεδίων, οι οποίες είναι περισσότερο επιρρεπείς στη μειωμένη αιμάτωση και συνεπώς στον κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλότερος καρδιακός δείκτης (cardiac index) σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης άνοιας, ανεξαρτήτως άλλων αγγειακών παραγόντων κινδύνου [49]. Επιπλέον, υποστηρικτικά της αιτιώδους σχέσης μεταξύ καρδιακής παροχής και εγκεφαλικής λειτουργίας είναι τα ευρήματα που καταδεικνύουν βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας των ασθενών με HFrEF μετά από αύξηση της καρδιακής παροχής. Τέτοια αύξηση μπορεί να προκύψει είτε φαρμακευτικά (μέσω βελτιστοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς του άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης, β – αναστολείς και νεότερους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες), είτε με μηχανικά μέσα όπως η εμφύτευση συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Assist Device, LVAD), είτε μέσω μεταμόσχευσης καρδιάς. Μελέτες με χρήση νευροψυχολογικής αξιολόγησης πριν και μετά από τις εν λόγω παρεμβάσεις έχουν τεκμηριώσει αξιοσημείωτη βελτίωση στις γνωστικές επιδόσεις, επισημαίνοντας την αναστρεψιμότητα ορισμένων εγκεφαλικών λειτουργικών διαταραχών όταν αποκατασταθεί η καρδιακή αιμοδυναμική [50].

Μείωση της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης και μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής στην καρδιακή καρδιακή ανεπάρκεια

Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση αποτελεί κρίσιμο μηχανισμό διατήρησης της σταθερής CBF, ανεξάρτητα από τις μεταβολές στη συστηματική αρτηριακή πίεση [51]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα εγκεφαλικά αγγεία μπορούν να ρυθμίζουν δυναμικά τη διάμετρο των αρτηριολίων τους μέσω συστολής ή διαστολής, εξασφαλίζοντας έτσι τη συνεχή και επαρκή αιμάτωση του εγκεφάλου. Η αυτορρύθμιση αυτή βασίζεται στη λειτουργική ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood – Brain Barrier, BBB), ο οποίος διατηρεί την ομοιοστασία στον εγκεφαλικό χώρο, επιτρέποντας τη διέλευση απαραίτητων μορίων, όπως διοξείδιο του άνθρακα (CO_2), ενώ ταυτόχρονα προστατεύει τον εγκέφαλο από τοξικές ουσίες και παθογόνα [52]. Η αγγειακή αντίσταση στον εγκέφαλο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις μεταβολές της μερικής πίεσης του αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2), με αύξηση της PaCO_2 κατά 1 mmHg

εκτός φυσιολογικού εύρους να αυξάνει την CBF κατά 3 – 6%. Αντίθετα, η απόκριση στην υποξαιμία είναι συνήθως πιο περιορισμένη, αλλά και αυτή συμβάλλει στη ρύθμιση της εγκεφαλικής αιμάτωσης [53].

Σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, τόσο σε ασθενείς με HFrEF όσο και σε αυτούς με HFpEF, παρατηρείται σημαντική διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων στα τοιχώματα των αγγείων, καθώς και η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide, NO) οδηγούν σε μικροαγγειακές αλλοιώσεις που περιορίζουν την αγγειακή ανταπόκριση σε αιμοδυναμικές και μεταβολικές μεταβολές. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της αυτορρύθμισης και τη μείωση της CBF [43]. Η επακόλουθη ισχαιμία και η υποξία του εγκεφαλικού ιστού ενεργοποιεί μοριακούς μηχανισμούς που διαταράσσουν τη δομική ακεραιότητα του BBB. Ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας – 1 (Hypoxia – Inducible Factor – 1, HIF – 1) παίζει κρίσιμο ρόλο στην παθολογική απορρύθμιση του φραγμού, οδηγώντας σε αυξημένη διαπερατότητα [54]. Η αυξημένη διαπερατότητα του BBB επιτρέπει την παθολογική είσοδο υγρών, ιόντων, πρωτεϊνών και τοξικών ουσιών στο νευρικό παρέγχυμα, προκαλώντας εγκεφαλικό οίδημα, οξειδωτική βλάβη και ενεργοποίηση φλεγμονωδών διαδικασιών [55].

Οι παθοφυσιολογικές αυτές μεταβολές προάγουν μακροχρόνιες νευροεκφυλιστικές διεργασίες, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη και εξέλιξη νευρολογικών νοσημάτων, όπως η νόσος Alzheimer, μέσω διαταραχής της νευρωνικής λειτουργίας και αύξησης του οξειδωτικού στρες. Συνοψίζοντας, η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει δυσμενώς την εγκεφαλική αυτορρύθμιση, επιδεινώνει τη διατήρηση της CBF και προκαλεί νευροπαθολογικές αλλοιώσεις που μπορεί να έχουν σημαντικές συνέπειες στη γνωστική λειτουργία και στη μακροχρόνια νευρολογική υγεία των ασθενών [56].

Θρομβογένεση στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, συμβάλλοντας τόσο στην πρόκληση αγγειακών βλαβών των στεφανιαίων αρτηριών όσο και σε παρεγχυματικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου. Η παθοφυσιολογία της θρομβοφιλίας σε ασθενείς με

καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολυπαραγοντική. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι καταστάσεις όπως η κολπική μαρμαρυγή, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η βαλβιδική καρδιοπάθεια συνοδεύονται από αυξημένη θρομβογενετική δραστηριότητα, με αυξημένο κίνδυνο ενδοκαρδιακού σχηματισμού θρόμβων και εμβολικών επεισοδίων. Επίσης, το ανοιχτό ωοειδές τρήμα (Patent Foramen Ovale, PFO) μπορεί να λειτουργήσει ως παράδοξο κανάλι για εμβολή, οδηγώντας σε εγκεφαλικά επεισόδια χωρίς εμφανή πηγή θρόμβου. Ωστόσο, ακόμη και απουσία των παραπάνω συνθηκών, η καρδιακή ανεπάρκεια, καθ' αυτήν θεωρείται προθρομβωτική κατάσταση. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, η παρουσία περιοχών ακινησίας ή ανευρυσματικής αλλοίωσης του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας ευνοεί τη στάση του αίματος, γεγονός που προδιαθέτει στον ενδοκαρδιακό σχηματισμό θρόμβων. Επιπλέον, η καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από χαρακτηριστικά προθρομβωτικής ενεργοποίησης, όπως υπερδραστηριότητα των αιμοπεταλίων και μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα, παράγοντες που αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο θρομβώσεων [43].

Οι επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η ετήσια επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συνοδό αρτηριακή υπέρταση ανέρχεται στο 1,0%, ενώ ακόμα και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς κολπική μαρμαρυγή, η επίπτωση φθάνει το 1,2% [46]. Μελέτες κοόρτης επιβεβαιώνουν ότι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανεξαρτήτως παρουσίας κολπικής μαρμαρυγής. Αναλυτικότερα, η διατατική μυοκαρδιοπάθεια και η βαλβιδική καρδιοπάθεια συνδέονται κυρίως με εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση κενотоπιωδών εμφράκτων λόγω μικροαγγειακής νόσου. Συνολικά, η θρομβογένεση στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σύνθετο φαινόμενο που προκύπτει από αιμοδυναμικές ανωμαλίες, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, δυσλειτουργία της ινωδόλυσης και δομικές αλλοιώσεις της καρδιάς, και αποτελεί κρίσιμο παράγοντα στην πρόληψη και διαχείριση των εγκεφαλικών επεισοδίων σε αυτήν την ομάδα ασθενών [57].

Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που σχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από σημαντική ενεργοποίηση της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, η οποία συμβάλλει στην παθογένεια της νόσου και σχετίζεται με εξωκαρδιακές επιπλοκές, όπως γνωστική έκπτωση. Η αυξημένη παραγωγή και κυκλοφορία φλεγμονωδών κυτοκινών στο πλάσμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί επανειλημμένα [58]. Οι κυτοκίνες αυτές, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η ιντερλευκίνη – 1 (Interleukin – 1, IL – 1), η IL – 6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων – άλφα (Tumor Necrosis Factor – α , TNF – α), είναι ικανές να διαπερνούν τον BBB, ο οποίος συχνά εμφανίζεται διαταραγμένος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η διείσδυσή τους στον εγκέφαλο έχει συσχετιστεί με την πρόκληση τοπικού οιδήματος και φλεγμονώδους απόκρισης, που ενδέχεται να διαταράξουν τη νευρωνική λειτουργία και τη γνωστική ικανότητα [55]. Ειδικότερα, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες επιδρούν αρνητικά στη λειτουργικότητα του ιππόκαμπου – μίας βασικής δομής για την απόκτηση, εδραίωση και ανάκληση νέας γνώσης. Οι IL – 1, IL – 6 και TNF – α έχει αποδειχθεί, κυρίως σε πειραματικά μοντέλα, ότι παρεμβαίνουν στη διαδικασία της νευροπλαστικότητας, επηρεάζοντας δυσμενώς λειτουργίες όπως η ενοποίηση της μνήμης, η λεκτική μάθηση και η μνήμη εργασίας. Η δράση των φλεγμονωδών αυτών παραγόντων στον εγκέφαλο θεωρείται πιθανός μηχανισμός που συνδέει τη συστηματική φλεγμονή της καρδιακής ανεπάρκειας με τη γνωστική δυσλειτουργία. Η χρόνια φλεγμονή αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθοφυσιολογία των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένης και της άνοιας, οπότε πρόκειται για κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό της καρδιακής ανεπάρκειας και της άνοιας [43].

Αν και οι περισσότερες ενδείξεις για τον νευροτοξικό ρόλο των κυτοκινών προέρχονται από ζωικά μοντέλα, υπάρχουν δεδομένα από μελέτες και σε ανθρώπους. Συγκεκριμένα, σε μία κλινική μελέτη διαπιστώθηκε ότι αυξημένα επίπεδα IL – 6 και CRP σχετίζονταν με χαμηλότερες επιδόσεις στη δοκιμασία Montreal Cognitive Assessment (MoCA), υποδεικνύοντας συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής και έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [59]. Επιπλέον, άλλες μελέτες κατέδειξαν ότι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυτοκινών όπως IL – 6 και TNF – α , αλλά και άλλων δεικτών όπως η κορτιζόλη και η

ομοκυστεΐνη. Οι αυξημένες τιμές αυτών των παραμέτρων σχετίστηκαν με δομικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο, όπως η απώλεια όγκου της φαιάς ουσίας, στοιχείο που ενισχύει τη θεωρία της φλεγμονώδους συμμετοχής στη νευροεκφυλιστική διαδικασία της καρδιακής ανεπάρκειας [60]. Συνοψίζοντας, η φλεγμονώδης διεργασία φαίνεται να αποτελεί έναν σημαντικό παθογενετικό μηχανισμό μέσω του οποίου η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει αρνητικά τη γνωστική λειτουργία, ενισχύοντας την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη της σχέσης αυτής και για ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Πρωτεοτοξικότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η πρωτεοτοξικότητα αναφέρεται στη συσσώρευση λανθασμένα αναδιπλωμένων, διαλυτών πρωτεϊνικών ολιγομερών, τα οποία όχι μόνο χάνουν τη φυσιολογική τους λειτουργικότητα αλλά αποκτούν τοξικές ιδιότητες, προκαλώντας κυτταρική βλάβη και απόπτωση. Το φαινόμενο αυτό έχει τεκμηριωθεί επαρκώς σε νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson, όπου η συσσώρευση παθολογικών πρωτεϊνών, όπως το β – αμυλοειδές και η α – συνουκλεΐνη, οδηγεί σε εκτεταμένη δυσλειτουργία και εκφύλιση νευρικών κυττάρων [61]. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι αντίστοιχοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί λανθασμένης αναδίπλωσης πρωτεϊνών εμφανίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια. Στην καρδιακή αμυλοείδωση, για παράδειγμα, είτε μονοκλωνικές ελαφρές αλυσίδες (τύπου AL) είτε η τρανθυρετίνη (τύπου ATTR) αναδιπλώνονται εσφαλμένα και σχηματίζουν ινίδια που εναποτίθενται στο μυοκάρδιο. Αυτές οι εναποθέσεις οδηγούν σε αυξημένη δυσκαμψία του καρδιακού μυός, περιορίζοντας τη διαστολική του λειτουργία και τελικά προκαλώντας προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια [62].

Επιπλέον, λανθασμένα διαμορφωμένες πρωτεΐνες έχουν εντοπιστεί και σε άλλες μορφές μυοκαρδιοπαθειών, όπως η υπερτροφική και η διατακτική καρδιομυοπάθεια, υποδηλώνοντας ότι η πρωτεοτοξικότητα μπορεί να αποτελεί κοινό παθογενετικό χαρακτηριστικό σε ένα ευρύτερο φάσμα καρδιολογικών παθήσεων. Η παρουσία αυτών των ανώμαλων πρωτεϊνικών δομών στο μυοκάρδιο παρουσιάζει αξιοσημείωτες ομοιότητες με τις καταστάσεις που παρατηρούνται στις νευροεκφυλιστικές νόσους, γεγονός που έχει οδηγήσει στην υπόθεση ύπαρξης κοινού παθοφυσιολογικού

μηχανισμού μεταξύ της καρδιακής ανεπάρκειας, της διαστολικής δυσλειτουργίας και της εκφυλιστικής νόσου του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η θεωρία αυτή, αν και ελκυστική και επιστημονικά υποσχόμενη, προς το παρόν βασίζεται κυρίως σε παρατηρήσεις και προκλινικά δεδομένα. Τα διαθέσιμα στοιχεία παραμένουν περιορισμένα και δεν επιτρέπουν τη διατύπωση οριστικών συμπερασμάτων ή την καθιέρωση αιτιολογικής σχέσης. Ωστόσο, η πιθανότητα κοινών πρωτεοτοξικών μηχανισμών ανοίγει νέα ερευνητικά πεδία όσον αφορά στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ καρδιακής και εγκεφαλικής παθολογίας, ιδίως στο πλαίσιο της καρδιακής ανεπάρκειας [62].

Αμφίδρομη σχέση μεταξύ γνωστικής δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας

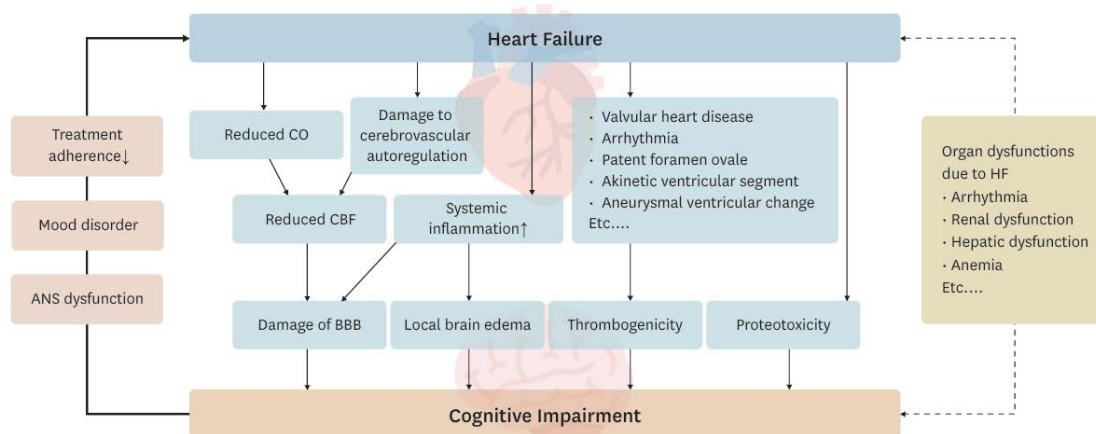
Η αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιακής και εγκεφαλικής λειτουργίας είναι πολυπαραγοντική και αμφίδρομη, γεγονός που καθίσταται ιδιαίτερα εμφανές στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας και των διαταραχών της γνωστικής λειτουργίας [3]. Όπως έχει τεκμηριωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, η καρδιακή ανεπάρκεια δεν επηρεάζει μόνο την αιμοδυναμική σταθερότητα αλλά έχει και σημαντική νευρογνωστική αποτύπωση, και αντίστροφα, η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας ενδέχεται να επιτείνει την εξέλιξη της καρδιακής δυσλειτουργίας. Σύμφωνα με πληθώρα κλινικών μελετών, ακόμη και ήπιου βαθμού γνωστικές διαταραχές έχουν ουσιαστικό λειτουργικό αντίκτυπο στην καθημερινότητα των ασθενών, περιορίζοντας την αυτονομία και τη δυνατότητα συμμόρφωσης στις θεραπευτικές οδηγίες. Η εξασθενημένη μνήμη και η μειωμένη εκτελεστική λειτουργία δυσχεραίνουν την ορθή τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής, τη διαχείριση της διατροφής, την παρακολούθηση σωματικού βάρους και άλλων κλινικών παραμέτρων. Η μη συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, επιδρώντας αρνητικά τόσο στην πορεία της νόσου όσο και στην πρόγνωση συνοδών χρόνιων νοσημάτων [63].

Πέραν της γνωστικής δυσλειτουργίας, οι ψυχιατρικές συννοσηρότητες – ιδίως η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές – είναι εξαιρετικά συχνές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με τα ποσοστά εμφάνισης να είναι έως και πενταπλάσια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι διαταραχές αυτές επιβαρύνουν τη συνολική

πρόγνωση, αυξάνουν τον κίνδυνο επανεισαγωγών και σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα θεραπευτικής συμμόρφωσης, καθιστώντας αναγκαία τη συστηματική ψυχολογική αξιολόγηση και την ενσωμάτωση ψυχιατρικής φροντίδας στο συνολικό θεραπευτικό πλάνο [26].

Ακόμη, όσον αφορά στη παθοφυσιολογία, σημαντικός ρόλος στην αλληλεπίδραση μεταξύ εγκεφαλικής και καρδιακής λειτουργίας αποδίδεται στο ANS. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού σκέλους του ANS αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της καρδιακής ανεπάρκειας και συμβάλλει στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας μέσω αυξημένου καρδιακού έργου, προδιάθεσης για αρρυθμίες και αύξηση της περιφερικής αντίστασης. Η ίδια η καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω μείωσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης, φαίνεται ότι προκαλεί γνωστική έκπτωση αλλά ενδέχεται επίσης να επιφέρει δυσλειτουργία του ANS, ενισχύοντας περαιτέρω αυτό τον φαύλο κύκλο [64].

Επιπλέον, οργανικές εγκεφαλικές βλάβες, όπως τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω αύξησης των κυκλοφορούντων επιπέδων κατεχολαμινών. Αυτή η υπερδραστηριότητα μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην καρδιακή λειτουργία προκαλώντας αυξημένο καρδιακό φόρτο και επιπλέον επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά, οι παραπάνω παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν την ύπαρξη μίας αμφίδρομης παθολογικής σχέσης μεταξύ καρδιάς και εγκεφάλου. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει γνωστική δυσλειτουργία μέσω αιμοδυναμικών, νευροορμονικών και φλεγμονωδών μηχανισμών, ενώ η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας, μέσω μηχανισμών όπως η κακή συμμόρφωση, η διαταραχή του ANS και οι ψυχικές νόσοι, μπορεί να επιταχύνει την επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Η αναγνώριση και αντιμετώπιση αυτής της αμφίδρομης σχέσης αποτελεί θεμέλιο λίθο για μία ολιστική και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς σε καρδιακή ανεπάρκεια και συνοδές γνωστικές ή ψυχιατρικές διαταραχές (Εικόνα 2) [43].



Εικόνα 2: Αμφίδρομη σχέση μεταξύ γνωστικής δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας (Ανατύπωση από: Park & Kim. J Korean Med Sci 2023;38(39):e334)

2.3. Διάγνωση και αξιολόγηση

Αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας

Η ακριβής διάγνωση και η αξιόπιστη εκτίμηση της βαρύτητας της γνωστικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προϋποθέτει τη χρήση κατάλληλων και σταθμισμένων εργαλείων αξιολόγησης. Η διαγνωστική προσέγγιση της γνωστικής δυσλειτουργίας σε αυτόν τον πληθυσμό δεν διαφέρει ουσιαστικά από εκείνη που εφαρμόζεται στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα της καρδιολογικής νόσου, σε συνδυασμό με τις συχνές συννοσηρότητες (όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση ή κατάθλιψη), καθιστούν απαραίτητη μία προσεκτική και πολυπαραγοντική ερμηνεία των ευρημάτων. Μεταξύ των πλέον διαδεδομένων εργαλείων στην κλινική πράξη συγκαταλέγονται η Mini – Mental State Examination (MMSE) και η Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Αμφότερα τα τεστ περιλαμβάνουν ερωτηματολόγιο 30 σημείων και αξιολογούν ευρύ φάσμα γνωστικών λειτουργιών, όπως ο προσανατολισμός, η βραχυπρόθεσμη μνήμη, η προσοχή, η γλωσσική ικανότητα, η αφαιρετική σκέψη και η οπτικοχωρική αντίληψη. Τιμές έως και 27 / 30 μονάδων συνήθως υποδηλώνουν ήπια γνωστική διαταραχή, αν και το διαγνωστικό όριο ενδέχεται να διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και το πολιτισμικό υπόβαθρο του εξεταζόμενου [65].

Παρά τη λειτουργικότητα και την πρακτική αξία τους, τα τεστ MMSE και MoCA παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς, κυρίως σε ό, τι αφορά την ευαισθησία και την ειδικότητά τους, ιδίως στα αρχικά στάδια γνωστικής εξασθένησης. Αυτό ενδέχεται να εξηγεί τη σημαντική διακύμανση που παρατηρείται στη βιβλιογραφία ως προς τα ποσοστά επίπτωσης της γνωστικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [66]. Εναλλακτικά έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα εργαλεία, όπως το Mini – Cog και το Cambridge Cognitive Examination, χωρίς όμως να υπερέχουν συστηματικά σε εγκυρότητα ή αξιοπιστία. Ιδιαίτερα αξιόπιστη θεωρείται και η Addenbrooke’s Cognitive Examination (ACE), η οποία αξιολογεί περισσότερες παραμέτρους από την MMSE, όπως η μνήμη, η προσοχή, η γλώσσα, η λεκτική ευχέρεια και οι εκτελεστικές λειτουργίες, εμφανίζοντας αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση πρώιμων γνωστικών διαταραχών. Επί του παρόντος δεν υπάρχει κοινός αποδεκτό «χρυσό πρότυπο» για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας στον πληθυσμό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός που καθιστά επιβεβλημένη τη χρήση πολλαπλών εργαλείων ή / και την εστιασμένη αξιολόγηση συγκεκριμένων γνωστικών πεδίων (Πίνακας 2) [67].

Πίνακας 2: Εργαλεία αξιολόγησης γνωστικής λειτουργίας που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της γνωστικής βλάβης (Ανατύπωση από: Park & Kim. J Korean Med Sci 2023;38(39):e334)

Variables	No. of questions (total score)	Cut-off for MCI ^a	Sensitivity, %	Specificity, %	Test time, min
MMSE ⁷⁰	30 (30)	≤ 27	71	74	≤ 10
MoCA ⁷⁰	30 (30)	≤ 26	83	75	≤ 10
Mini-Cog ⁷¹	2 (5)	≤ 2	55	83	≤ 3
CAMCOG ⁷⁰	59 (107)	≤ 94	77	78	≤ 30

Η γνωστική λειτουργία είναι ένα πολυδιάστατο φαινόμενο, που απαρτίζεται από διακριτούς αλλά αλληλοσυνδεόμενους λειτουργικούς τομείς. Οι βασικές διαστάσεις που αξιολογούνται περιλαμβάνουν: μνήμη, εκτελεστική λειτουργία, οπτικοχωρική ικανότητα, προσοχή και συγκέντρωση, αντίληψη, αναγνώριση και γλωσσική επεξεργασία. Ενώ τα γενικά εργαλεία (όπως MMSE και MoCA) παρέχουν μία συνολική αποτύπωση της γνωστικής κατάστασης, η εις βάθος διερεύνηση κάθε επί μέρους λειτουργίας απαιτεί εξειδικευμένες δοκιμασίες, όπως: Stroop Test για την

εκτελεστική λειτουργία, Digit Span για την προσοχή, Clock Drawing Test για τις οπτικοχωρικές δεξιότητες. Η ανάπτυξη και εφαρμογή εξειδικευμένων, αξιόπιστων και σταθμισμένων εργαλείων, προσαρμοσμένων στις ανάγκες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αποτελεί προτεραιότητα τόσο στην ερευνητική δραστηριότητα όσο και στην κλινική πράξη. Η επιτακτική αυτή ανάγκη εδράζεται στο γεγονός ότι η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση της γνωστικής δυσλειτουργίας επιδρά καταλυτικά στον προσδιορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής και επηρεάζει ουσιωδώς την κλινική έκβαση και πρόγνωση των ασθενών [68].

Νευροαπεικονιστική μελέτη

Η νευροαπεικονιστική μελέτη, με κυριότερη μέθοδο τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, αποτελεί βασικό εργαλείο για την αξιολόγηση της εγκεφαλικής μορφολογίας και τη διερεύνηση παθολογικών ευρημάτων, όπως ισχαιμικά ή αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια και δομικές αλλοιώσεις. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στη λευκοεγκεφαλοπάθεια (White Matter Hyperintensities, WMH), στη λήπτυνση του εγκεφαλικού φλοιού, στη μείωση του όγκου της φαίας ουσίας (Gray Matter Volume, GMV), καθώς και στην παρουσία κενотоπιωδών εμφράκτων και εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών (microbleeds) [43].

Λευκοεγκεφαλοπάθεια

Οι WMHs αποτελούν χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα χρόνιων μικροαγγειοπαθειών, που προσβάλλουν κυρίως τους μικτούς διατιτραίνοντες κλάδους μεγάλων αρτηριών του εγκεφάλου. Στην MRI εμφανίζονται ως περιοχές υψηλής έντασης στις ακολουθίες T2 και FLAIR, με εντοπίσεις κυρίως στην περικολιακή και υποφλοιώδη λευκή ουσία [69]. Πιθανός παθογενετικός μηχανισμός θεωρείται η χρόνια υποαιμάτωση, που οδηγεί σε διαταραχή της ακεραιότητας του BBB, οίδημα και απομυελίνωση. Οι WMHs έχουν συσχετιστεί με γνωστική έκπτωση, συναισθηματικές διαταραχές (κατάθλιψη, άγχος), διαταραχές βάδισης, μείωση της λειτουργικής ανεξαρτησίας και της ποιότητας ζωής [70]. Επιπλέον, αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για άνοια και εγκεφαλικό επεισόδιο, αυξάνοντας τον σχετικό

κίνδυνο έως και τρεις φορές [71]. Αν και παρατηρούνται και σε υγιείς ηλικιωμένους, η καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος επιβαρυντικός παράγοντας, αυξάνοντας την εμφάνισή τους κατά 2,8 φορές, ακόμη και μετά από πολυπαραμετρική προσαρμογή [72].

Μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας

Η μείωση του GMV, ιδίως στον ιππόκαμπο, είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με γνωστική βλάβη και καρδιακή ανεπάρκεια [73,74]. Η απώλεια φαιάς ουσίας έχει συσχετιστεί με μειωμένη γνωστική απόδοση και μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων. Παρά το γεγονός ότι ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος, έχει αναφερθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του δείκτη NT – proBNP στον ορό και του GMV, υποδεικνύοντας πιθανή επίδραση της βαρύτητας της καρδιακής δυσλειτουργίας στη νευρωνική ατροφία [75]. Ωστόσο, άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι η παρατηρούμενη απώλεια φαιάς ουσίας δεν υπερβαίνει τα όρια της φυσιολογικής γήρανσης, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη για μακροχρόνιες διαχρονικές μελέτες (Frey, 2021).

Πάχος φλοιού

Η λέπτυνση του εγκεφαλικού φλοιού αποτελεί πρώιμο δείκτη νευροεκφυλιστικών διεργασιών, όπως η ήπια γνωστική διαταραχή, νόσος Alzheimer, και η νόσος Parkinson. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και γνωστική έκπτωση, μελέτες έχουν καταδείξει λέπτυνση του φλοιού σε περιοχές που σχετίζονται με την αυτόνομη λειτουργία, τις συναισθηματικές και εκτελεστικές διεργασίες, τη γλώσσα και την οπτική επεξεργασία [16]. Παρά τα ευρήματα αυτά, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για να καθορίσουν με ακρίβεια ποιες περιοχές του φλοιού είναι περισσότερο ευάλωτες στην εγκεφαλική υποαιμάτωση, ούτε ποιες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πρώιμοι απεικονιστικοί δείκτες γνωστικής δυσλειτουργίας στο πλαίσιο της καρδιακής ανεπάρκειας [43].

Κενοτοπιώδη έμφρακτα (Lacunar Infarcts) και μικροαιμορραγίες

Τα κενοτοπιώδη έμφρακτα είναι μικρές υποφλοιώδεις ισχαιμικές αλλοιώσεις, διαμέτρου από 2 έως 15 mm, οι οποίες εντοπίζονται συνήθως στις εν τω βάθει περιοχές του εγκεφάλου και αποτελούν χαρακτηριστικό εύρημα της νόσου των μικρών αγγείων [77]. Αν και πολλές φορές είναι κλινικά σιωπηρά, η παρουσία πολλαπλών τέτοιων βλαβών έχει συσχετιστεί με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο γνωστικής δυσλειτουργίας, συγκρίσιμο με εκείνον των εκτεταμένων φλοιικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Επιπλέον, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπών και συνολικής θνησιμότητας [78]. Αντίστοιχα, οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες εγκεφάλου παρουσιάζονται ως υποέντονες στρογγυλές αλλοιώσεις διαμέτρου περίπου 5 mm στις T2* ευαίσθητες ακολουθίες της MRI και αποδίδονται σε εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης [79]. Παρόλο που εντοπίζονται περιστασιακά και σε υγιείς ηλικιωμένους, είναι συχνότερες σε άτομα με προηγούμενη εγκεφαλική βλάβη (π.χ. αιμορραγία, ισχαιμία) και έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής επιδείνωσης. Η δυνητική συσχέτιση των κενοτοπιωδών εμφράκτων και των μικροαιμορραγιών με τη γνωστική έκπτωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει ασαφής και αποτελεί πεδίο μελλοντικής ερευνητικής διερεύνησης [80].

2.4. Πρόληψη και θεραπεία

Αν και η γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναγνωριστεί και ενσωματωθεί στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, εξακολουθούν να υφίστανται σημαντικά ερευνητικά κενά όσον αφορά τις διαθέσιμες στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας. Μέχρι σήμερα, η πλειονότητα των υφιστάμενων δεδομένων επικεντρώνεται στη μελέτη των αλλαγών της γνωστικής λειτουργίας ως δευτερογενών εκβάσεων της φαρμακολογικής αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας, αντί να εστιάζει σε εξειδικευμένες παρεμβάσεις που στοχεύουν άμεσα στη βελτίωση ή πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης [43].

Αναστολείς του συµµεταφορέα νατρίου – γλυκόζης – 2 (Sodium Glucose Co – Transporter – 2 inhibitors, SGLT2i)

Οι SGLT2i έχουν πλέον καθιερωθεί ως ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, τόσο με μειωμένο όσο και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Πέραν της τεκμηριωμένης καρδιοπροστατευτικής τους δράσης, τα τελευταία έτη έχουν εντατικοποιηθεί οι ερευνητικές προσπάθειες για τη διερεύνηση της πιθανής νευροπροστατευτικής τους δράσης. Σε προκλινικά πειραματικά μοντέλα, η χορήγηση SGLT2i σχετίστηκε με βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, πιθανώς μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αναστολή οξειδωτικού στρες και τη μείωση της φλεγμονής [81]. Παράλληλα, σε μελέτη με χρήση τεχνικών αντιστοίχισης βαθμολογίας προδιάθεσης (propensity score matching), παρατηρήθηκε ότι η χρήση SGLT2i συσχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, συγκριτικά με τη χρήση αναστολέων της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitors, DPP4i) [82]. Επιπλέον, κλινική μελέτη του 2022 σε πληθυσμό ασθενών με HFpEF και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη, ανέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία της κλίμακας MoCA έπειτα από χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου που λάμβαναν μετορμίνη ή ινσουλίνη [83]. Η ενδεχόμενη νευροπροστατευτική δράση των SGLT2i αποδίδεται κυρίως στις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους, οι οποίες δύνανται να περιορίσουν τη μικροαγγειακή βλάβη του εγκεφάλου [84]. Περαιτέρω, πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η εμπαγλιφλοζίνη ενδέχεται να αναστέλλει τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης, του ενζύμου υπεύθυνου για τη διάσπαση της ακετυλοχολίνης, γεγονός που υποδηλώνει πιθανό άμεσο μηχανισμό ενίσχυσης της γνωστικής λειτουργίας [85].

Αναστολέας υποδοχέα αγγειοτασίνης / νεπριλυσίνης (Angiotensin Receptor / Neprilysin Inhibitor, ARNI)

Οι ARNI έχουν πλέον καθιερωθεί ως βασική θεραπευτική επιλογή για την HFpEF, κυρίως μετά τα θετικά ευρήματα της μελέτης PARADIGM – HF, η οποία ανέδειξε την υπεροχή του συνδυασμού σακουμπιτρίλης / βαλσαρτάνης έναντι της νεπριλυσίνης όσον αφορά στη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και των επαναλαμβανόμενων

νοσηλειών. Ωστόσο, η νεπριλυσίνη – ένζυμο το οποίο αναστέλλεται από τους ARNI – συμμετέχει στη διάσπαση και κάθαρση του β – αμυλοειδούς (Αβ) στον εγκέφαλο. Η αναστολή της νεπριλυσίνης έχει εγείρει θεωρητικές ανησυχίες σχετικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο συσσώρευσης Αβ και, κατ' επέκταση, την πιθανή επιτάχυνση νευροεκφυλιστικών διεργασιών, όπως αυτές που παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer [86]. Παρά τις εν λόγω θεωρητικές ανησυχίες, στη μελέτη PARADGM – HF δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη γνωστική λειτουργία μεταξύ της ομάδας που έλαβε σακουμπιτρίλη / βαλσαρτάνη και της ομάδας που έλαβε εναλαπρίλη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της σχετικής ασφάλειας της θεραπείας όσον αφορά στη νευροεκφύλιση [87].

Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (Angiotensin – Converting Enzyme inhibitor, ACEi) και αναστολέας των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (Angiotensin Receptor Blocker, ARB)

Οι ACEi και οι ARB αποτελούν θεμέλιο της φαρμακολογικής διαχείρισης της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά και της αρτηριακής υπέρτασης. Πέραν των αιμοδυναμικών τους επιδράσεων, αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι εν λόγω φαρμακευτικοί παράγοντες ενδέχεται να ασκούν και νευροπροστατευτική δράση. Συγκεκριμένα, προγενέστερες μελέτες, πριν την καθιέρωση των ACEi στην ευρεία κλινική πρακτική, ανέδειξαν πιθανή βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έπειτα από χορήγηση ACEi. Αντίστοιχα, σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο οι ACEi όσο και οι ARB έχουν συσχετιστεί με θετικές επιδράσεις στη μνήμη και στις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες [88].

Η προτεινόμενη παθοφυσιολογική βάση των παρατηρούμενων οφελών σχετίζεται με την αναστολή του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (Renin – Angiotensin – Aldosterone System, RAAS), το οποίο διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αγγειακή δυσλειτουργία, την αθηροσκλήρωση και τη ρύθμιση της CBF. Επιπρόσθετα, οι υποδοχείς του RAAS εκφράζονται εντός του εγκεφαλικού ιστού – συμπεριλαμβανομένων νευρώνων, μικρογλοίας και αστροκυττάρων – γεγονός που καθιστά βιολογικά εύλογη την πιθανότητα άμεσης επίδρασης των RAAS – αναστολέων

στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ακόμη, έχει τεκμηριωθεί η λειτουργική διασύνδεση του RAAS με βασικές νευροδιαβιβαστικές οδούς, όπως οι ντοπαμινεργικές και οι χολινεργικές, οι οποίες είναι καίριας σημασίας για τη μνήμη, την προσοχή, τη συγκέντρωση και την εκτελεστική λειτουργία [89].

Ωστόσο, αξίζει να επισημανθεί ότι η υπερβολική καταστολή του RAAS ενδέχεται να οδηγήσει σε ορθοστατική υπόταση – ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς – η οποία αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για γνωστική έκπτωση. Συνεπώς, η προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης και η στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητες για την αποφυγή ανεπιθύμητων γνωστικών συνεπειών [90].

Ανταγωνιστής υποδοχέα μεταλλοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptor Antagonist, MRA)

Οι MRAs, όπως η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη, αποτελούν θεμελιώδη στοιχεία της φαρμακευτικής αγωγής για την καρδιακή ανεπάρκεια, κυρίως μέσω αναστολής του RAAS. Παρά την καθιερωμένη καρδιοπροστατευτική τους δράση, η επίδρασή τους στη γνωστική λειτουργία παραμένει ασαφής και αποτελεί αντικείμενο εν εξελίξει ερευνητικής διερεύνησης. Οι υποδοχείς μεταλλοκορτικοειδών εκφράζονται σε κρίσιμες περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή, οι οποίες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στις διαδικασίες της μνήμης και της συναισθηματικής ρύθμισης. Η φαρμακολογική καταστολή των υποδοχέων αυτών ενδέχεται να επιφέρει διττές επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία: αφενός, η αναστολή της υπερδραστηριότητας του RAAS θεωρείται ευνοϊκή για τη διατήρηση της εγκεφαλικής μικροκυκλοφορίας και της αγγειακής ακεραιότητας, αφετέρου, η αναστολή των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων ενδέχεται να επηρεάζει αρνητικά νευροβιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με τη στεροειδικά εξαρτώμενη ενίσχυση της μνήμης [43].

Σε μελέτη που διεξήχθη σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, παρατηρήθηκε ότι η ενίσχυση της δράσης των μεταλλοκορτικοειδών σχετιζόταν με βελτίωση της μνήμης σε νεαρούς ενήλικες, ενώ σε ηλικιωμένα άτομα προκάλεσε επιδείνωση της μνημονικής λειτουργίας. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ηλικία αποτελεί τροποποιητικό παράγοντα στην επίδραση των MRAs στη γνωστική λειτουργία,

πιθανότητα λόγω διαφοροποιήσεων στη νευροενδοκρινική απόκριση και στην ευαισθησία των εγκεφαλικών υποδοχέων κατά τη γήρανση. Ωστόσο, οι μελέτες που εξετάζουν άμεσα την επίδραση των MRAs στη γνωστική λειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ελάχιστες και παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς ως προς τον σχεδιασμό και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Δεν υπάρχουν, επί του παρόντος, ισχυρά ή καταληπτικά δεδομένα που να υποστηρίζουν είτε ευεργετική είτε αρνητική επίδραση των MRAs στις νοητικές λειτουργίες αυτής της πληθυσμιακής ομάδας. Συνεπώς, αναδεικνύεται η ανάγκη για προοπτικές, καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας, με στόχο τη διαλεύκανση του ρόλου των MRAs στη γνωστική λειτουργία [91].

Βήτα – αναστολείς

Η αποτελεσματικότητα των βήτα – αναστολέων στη διαχείριση της γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει ασαφής, καθώς ο αριθμός των μελετών που έχουν εξετάσει συστηματικά αυτό το πεδίο είναι περιορισμένος. Αν και έχουν εκφραστεί ανησυχίες ότι οι βήτα – αναστολείς ενδέχεται να επιδεινώνουν ψυχιατρικές νόσους, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα δεν επιβεβαιώνουν αυτή τη συσχέτιση [92]. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει πιθανή επιδείνωση της αγγειακής άνοιας σε ασθενείς που λαμβάνουν βήτα – αναστολείς [93]. Ωστόσο, ευρείας κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν αποδείξει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης βήτα – αναστολέων και της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα διαθέσιμα ευρήματα είναι αντικρουόμενα και μη καταληκτικά. Συνεπώς, αναδεικνύεται η ανάγκη για τη διεξαγωγή καλά σχεδιασμένων, πολυκεντρικών και ελεγχόμενων κλινικών μελετών, με στόχο τη σε βάθος κατανόηση της πιθανής επίδρασης των βήτα – αναστολέων στη γνωστική λειτουργία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η διερεύνηση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου του ευρέος φάσματος δράσης των βήτα – αναστολέων στο καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα, καθώς και της κεντρικής τους θέσης στη θεραπευτική στρατηγική για την HFrEF [94].

Θεραπεία με υποβοηθητικές συσκευές

Η υποστήριξη της καρδιακής λειτουργίας μέσω υποβοηθητικών συσκευών συνιστά μία σημαντική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και φαίνεται ότι ενδέχεται να επιφέρει θετικά αποτελέσματα και στη γνωστική λειτουργία. Παρά το γεγονός ότι οι σχετικές μελέτες είναι περιορισμένες και κατά κανόνα μικρής κλίμακας, υφίστανται ενδείξεις πως η βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, έπειτα από την εμφύτευση συσκευής καρδιακού επανασυγχρονισμού, συσχετίζεται με αντίστοιχη βελτίωση στη γνωστική απόδοση των ασθενών [95]. Αντίστοιχα, η χρήση LVAD έχει συσχετιστεί με βελτίωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης και κατ' επέκταση της εγκεφαλικής λειτουργικότητας. Σε μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς υποβληθέντες σε LVAD, παρατηρήθηκαν θετικές μεταβολές σε νευροψυχολογικά τεστ μετά την αποκατάσταση της καρδιακής παροχής, στοιχείο που ενισχύει την υπόθεση της άμεσης συσχέτισης της CBF με τη γνωστική λειτουργία [96].

Ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μελέτες χωρίς αυστηρό ελεγχόμενο σχεδιασμό, ενώ η γνωστική λειτουργία δεν αποτέλεσε πρωτογενές καταληπτικό σημείο στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Το γεγονός αυτό περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων και επισημαίνει την ανάγκη για στοχευμένες, προοπτικές μελέτες υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας. Συνολικά, τα διαθέσιμα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση της καρδιακής ανεπάρκειας, περιλαμβανομένης της χρήσης υποβοηθητικών συσκευών, μπορεί να έχει δυνητικά ευεργετικές επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία. Ωστόσο, δεδομένης της πολυπαραγοντικής φύσης της θεραπείας – που ενσωματώνει φαρμακοθεραπεία, υποβοηθητικές συσκευές, επεμβατικές παρεμβάσεις και αλλαγές στον τρόπο ζωής – η εκτίμηση των επιμέρους επιδράσεων στην εγκεφαλική λειτουργία απαιτεί προσεκτική μελέτη. Δεν ενδείκνυται προς το παρόν η απόρριψη οποιασδήποτε θεραπευτικής στρατηγικής λόγω υποθετικών επιπτώσεων στη γνωστική λειτουργία, εφόσον δεν υφίσταται σαφής και τεκμηριωμένος κίνδυνος [43].

Συμπεράσματα

Η καρδιακή ανεπάρκεια και η εγκεφαλική δυσλειτουργία συνδέονται μέσω μίας σύνθετης, πολυπαραγοντικής και αμφίδρομης σχέσης, η οποία επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση, την ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα των ασθενών. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις δύο οντότητες περιλαμβάνουν τη μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση, τη νευροορμονική δυσρύθμιση, τη χρόνια φλεγμονή και τη μικροαγγειακή βλάβη, παράγοντες που οδηγούν σταδιακά σε έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας. Η εγκεφαλική δυσλειτουργία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εκδηλώνεται κυρίως με διαταραχές της μνήμης, της συγκέντρωσης, της ταχύτητας επεξεργασίας και της εκτελεστικής λειτουργίας. Οι δομικές εγκεφαλικές μεταβολές – όπως η ατροφία του ιπόκαμπου, η λευκοεγκεφαλοπάθεια και τα κενотоπιώδη έμφρακτα – καταδεικνύουν την ύπαρξη νευρωνικών βλαβών, που συχνά διαφεύγουν της πρώιμης κλινικής αναγνώρισης.

Όσον αφορά στη φαρμακολογική διαχείριση, αρκετές κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν εν δυνάμει επιδράσεις στον εγκέφαλο. Οι αναστολείς του άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (ACEi, ARB, MRA), οι βήτα – αναστολείς, οι ARNI και οι SGLT2i έχουν μελετηθεί ως προς την επίδρασή τους στις γνωστικές λειτουργίες, με ποικίλα και ενδιαφέροντα ευρήματα. Ιδιαίτερα οι SGLT2i και οι RAAS – αναστολείς εμφανίζουν υποσχόμενες νευροπροστατευτικές δράσεις, μέσω αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Η επίδραση των βήτα – αναστολέων και των MRAs είναι λιγότερο τεκμηριωμένη, ενώ για τους ARNI, παρά τις θεωρητικές επιφυλάξεις, οι κλινικές μελέτες δεν έχουν καταδείξει σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στη γνωστική λειτουργία.

Η θεραπεία με υποβοηθητικές συσκευές, όπως οι συσκευές καρδιακού επανασυγχρονισμού και οι συσκευές υποστήριξης της αριστερής κοιλίας (LVAD), φαίνεται να επιφέρει βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, πιθανώς μέσω της αποκατάστασης της εγκεφαλικής αιμάτωσης και της μείωσης της συστηματικής υποαιμάτωσης. Ωστόσο, οι διαθέσιμες μελέτες είναι περιορισμένες και δεν έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την εκτίμηση νευρογνωστικών παραμέτρων. Η μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ καρδιάς και εγκεφάλου καθίσταται επιτακτική, ιδιαίτερα καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ηλικιωμένων ασθενών με πολλαπλά νοσήματα. Η

συστηματική αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας, η πρόωμη αναγνώριση σημείων γνωστικής έκπτωσης και η ενσωμάτωση νευρογνωστικών δεικτών στην καρδιολογική φροντίδα αποτελούν πλέον αναγκαίες προσεγγίσεις για την ολιστική φροντίδα του ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Συμπερασματικά, η εγκεφαλική δυσλειτουργία δεν πρέπει να θεωρείται δευτερεύουσα συνέπεια της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά ενδογενές και συνυφασμένο χαρακτηριστικό της. Η κατανόηση των μηχανισμών της καρδιοεγκεφαλικής αλληλεπίδρασης και η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων αποτελούν βασικές προτεραιότητες για τη μελλοντική έρευνα και τη βελτίωση της συνολικής πρόγνωσης των ασθενών.

Συντομογραφίες

ACEi	Angiotensin – Converting Enzyme inhibitor
ADHF	Acute Decompensating Heart Failure
ANS	Autonomic Nervous System
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
ARNI	Angiotensin Receptor / Neprilysin Inhibitor
BBB	Blood – Brain Barrier
CBF	Cerebral Blood Flow
CRP	C – Reactive Protein
DPP4i	Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitors
GMV	Gray Matter Volume
HELAS	Heart Failure Long – Term Antithrombotic Study
HEpEF	preserved ejection fraction
HFrEF	restricted ejection fraction
HIF – 1	Hypoxia – Inducible Factor – 1
ICD	Implantable Cardioverter – Defibrillator
IL	Interleukin
LVAD	Left Ventricular Assist Device
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini – Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonist

MRI	Magnetic Resonance Imaging
NO	Nitric Oxide
NOACs	Novel Oral Anticoagulants
NYHA	New York Heart Association
PFO	Patent Foramen Ovale
proBNP	N – Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide
PTSD	Post Traumatic Stress Disease
RAAS	Renin – Angiotensin – Aldosterone System
RCTs	Randomized Controlled Trials
SGLT2i	Sodium Glucose Co – Transporter – 2 inhibitors
SSRIs	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TNF – α	Tumor Necrosis Factor – α
WARCEF	Warfarin versus Aspirin in Patients with Reduced Ejection Fraction
WASH	Warfarin / Aspirin Study in Heart Failure
WMH	White Matter Hyperintensities

Βιβλιογραφία

- [1] Squire I. Socioeconomic status and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *Heart* 2018;104:966–7.
- [2] Scherbakov N, Doehner W. Heart-brain Interactions in Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2018 Aug;4(2):87-91.
- [3] Havakuk O, King KS, Grazette L, et al. Heart failure-induced brain injury. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1609–16
- [4] Doehner W, Ural D, Haeusler KG, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2018;20:199–215
- [5] Katsanos AH, Parissis J, Frogoudaki A, et al. Heart failure and the risk of ischemic stroke recurrence: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016 Mar 15;362:182-7
- [6] Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, et al. Risk of Stroke in Patients With Heart Failure: A Population-Based 30-Year Cohort Study. *Stroke.* 2017 May;48(5):1161-1168.
- [7] van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016 Mar;18(3):242-52.
- [8] Cuadrado-Godia E, Ois A, Roquer J. Heart failure in acute ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev.* 2010 Aug;6(3):202-13
- [9] Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, et al. Thrombo-embolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:681–95.
- [10] Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischaemic stroke. *Stroke* 2011;42:2977–82.
- [11] Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med* 2014;12:119
- [12] Kozdağ G, Yaluğ I, Inan N, et al. Major depressive disorder in chronic heart failure patients: Does silent cerebral infarction cause major depressive disorder in this patient population? *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43:505-12.
- [13] Almeida OP, Garrido GJ, Etherton-Beer C, et al. Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease. *Congest Heart Fail* 2013;15:850–8.
- [14] Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;3660:1859–69
- [15] Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD003336

- [16] Kumar R, Yadav SK, Palomares JA, et al. Reduced regional brain cortical thickness in patients with heart failure. *PLoS One* 2015;10:e0126595.
- [17] Dalkara T, Alarcon-Martinez L. Cerebral microvascular pericytes and neuroglial signaling in health and disease. *Brain Res* 2015;1623:3–17
- [18] Roy B, Woo MA, Wang DJ, et al. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1294–1302.
- [19] Alwerdt J, Edwards JD, Athilingam P, et al. Longitudinal differences in cognitive functioning among older adults with and without heart failure. *J Aging Health* 2013;25:1358–77.
- [20] Alagiakrishnan K, Mah D, Ahmed A, Ezekowitz J. Cognitive decline in heart failure. *Heart Fail Rev* 2016;21:661–73.
- [21] Parente D, Luís C, Veiga D, et al. Congestive heart failure as a determinant of postoperative delirium. *Rev Port Cardiol* 2013;32:665–71
- [22] Kindermann I, Fischer D, Karbach J, et al. Cognitive function in patients with decompensated heart failure: the Cognitive Impairment in Heart Failure (CogImpair-HF) study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:404–13
- [23] Levin SN, Hajduk AM, McManus DD, et al. Cognitive status in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2014;168:917–23
- [24] Ramos S, Prata J, Bettencourt P, et al. Depression predicts mortality and hospitalization in heart failure: a six-years follow-up study. *J Affect Disord* 2016;201:162–70
- [25] Ellervik C, Kvetny J, Christensen KS, et al. Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. *Nord J Psychiatry* 2014;68:507–12
- [26] Sokoreli I, de Vries JJG, Pauws SC, Steyerberg EW. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2016 Jan;21(1):49-63.
- [27] Aggelopoulou Z, Fotos NV, Chatziefstratiou AA, et al. The level of anxiety, depression and quality of life among patients with heart failure in Greece. *Appl Nurs Res* 2017;34:52–6.
- [28] O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692–9
- [29] Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. Effect of Escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2683–93
- [30] Yost G, Bhat G, Mahoney E, Tatroles A. Reduced anxiety and depression in patients with advanced heart failure after left ventricular assist device implantation. *Psychosomatics* 2017;58:406–14.
- [31] Isaksen K, Munk PS, Giske R, Larsen AI. Effects of aerobic interval training on measures of anxiety, depression and quality of life in patients with ischaemic heart failure and an implantable cardioverter defibrillator: A prospective non randomized trial. *J Rehabil Med* 2016;48:300–6

- [32] Tsuchihashi-Makaya M, Matsuo H, Kakinoki S. Home-based disease management program to improve psychological status in patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2013;77:926–33
- [33] van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, et al. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure. A scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1361–78
- [34] Lederman YS, Balucani C, Lazar J, et al. Relationship between QT interval dispersion in acute stroke and stroke prognosis: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2467–78
- [35] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095–105.
- [36] Versteeg H, Timmermans I, Meine M, et al. Prevalence and risk markers of early psychological distress after ICD implantation in the European REMOTE-CIED study cohort. *Int J Cardiol* 2017;240:208–13
- [37] Ford J, Rosman L, Wuensch K, et al. Cognitive-behavioral treatment of posttraumatic stress in patients with implantable cardioverter defibrillators: results from a randomized controlled trial. *J Trauma Stress* 2016;29:388–92
- [38] Antunes-Correa LM, Nobre TS, Groehs RV, et al. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H1655–6
- [39] Zuccalà G, Marzetti E, Cesari M, et al. Correlates of cognitive impairment among patients with heart failure: results of a multicenter survey. *Am J Med.* 2005 May;118(5):496-502.
- [40] Dong Y, Teo SY, Kang K, et al. Cognitive impairment in Asian patients with heart failure: prevalence, biomarkers, clinical correlates, and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2019;21(5):688-90
- [41] Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults ≥ 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2018;11(11):e005254
- [42] Vellone E, Chialà O, Boyne J, et al. Cognitive impairment in patients with heart failure: an international study. *ESC Heart Fail* 2020;7(1):46-53.
- [43] Park MS, Kim EJ. A Correlative Relationship Between Heart Failure and Cognitive Impairment: A Narrative Review. *J Korean Med Sci.* 2023 Oct 9;38(39):e334
- [44] García Bruñén JM, Povar Echeverria M, et al. Cognitive impairment in patients hospitalized for congestive heart failure: data from the RICA Registry. *Intern Emerg Med.* 2021;16(1):141–148.
- [45] Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, et al. Risk of stroke in chronic heart failure patients without atrial fibrillation: analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation.* 2015;131(17):1486–1494
- [46] Kim W, Kim EJ. Heart failure as a risk factor for stroke. *J Stroke.* 2018;20(1):33–45

- [47] Phillips AA, Chan FH, Zheng MM, et al. Neurovascular coupling in humans: physiology, methodological advances and clinical implications. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(4):647–664
- [48] Babayiğit E, Murat S, Mert KU, Çavuşoğlu Y. Assessment of cerebral blood flow velocities with transcranial doppler ultrasonography in heart failure patients with reduced ejection fraction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(5):105706
- [49] Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2015;131(15):1333–1339
- [50] Cornwell WK, 3rd, Tarumi T, Aengevaeren VL, et al. Effect of pulsatile and nonpulsatile flow on cerebral perfusion in patients with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(12):1295–1303.
- [51] Stöhr EJ, McDonnell BJ, Colombo PC, Willey JZ. CrossTalk proposal: blood flow pulsatility in left ventricular assist device patients is essential to maintain normal brain physiology. *J Physiol.* 2019;597(2):353–356
- [52] Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(1):H1–20
- [53] Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, et al. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol.* 2012;590(14):3261–3275
- [54] Ogunshola OO, Al-Ahmad A. HIF-1 at the blood-brain barrier: a mediator of permeability? *High Alt Med Biol.* 2012;13(3):153–161
- [55] Sfera A, Osorio C. Water for thought: is there a role for aquaporin channels in delirium? *Front Psychiatry.* 2014;5:57.
- [56] Yamazaki Y, Kanekiyo T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1965
- [57] Vemmos K, Ntaios G, Savvari P, et al. Stroke aetiology and predictors of outcome in patients with heart failure and acute stroke: a 10-year follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(2):211–218
- [58] Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of inflammation in heart failure. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(6):27
- [59] Athilingam P, Moynihan J, Chen L, et al. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2013;19(2):92–98
- [60] Almeida OP, Garrido GJ, Beer C, et al. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1769–1776.
- [61] Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ. 'Hearts and minds': association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):22.
- [62] Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction--Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med.* 2013;368(5):455–464

- [63] Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):789–801
- [64] Kasahara Y, Yoshida C, Saito M, Kimura Y. Assessments of heart rate and sympathetic and parasympathetic nervous activities of normal mouse fetuses at different stages of fetal development using fetal electrocardiography. *Front Physiol*. 2021;12:652828.
- [65] Dodson JA, Truong TT, Towle VR, et al. Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med*. 2013;126(2):120–126
- [66] Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol*. 2016;50(5):1039–1052.
- [67] Rosli R, Tan MP, Gray WK, et al. Cognitive assessment tools in Asia: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(2):189–210
- [68] Huo Z, Lin J, Bat BK, et al. Diagnostic accuracy of dementia screening tools in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis of 167 diagnostic studies. *Age Ageing*. 2021;50(4):1093–1101.
- [69] Kung WM, Yuan SP, Lin MS, et al. Anemia and the risk of cognitive impairment: an updated systematic review and meta-analysis. *Brain Sci*. 2021;11(6):777
- [70] Shen DC, Wu SL, Shi YZ, et al. The correlation between white matter hyperintensity and balance disorder and fall risk: an observational, prospective cohort study. *Chronic Dis Transl Med*. 2016;2(3):173–180.
- [71] Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
- [72] Stegmann T, Chu ML, Witte VA, et al. Heart failure is independently associated with white matter lesions: insights from the population-based LIFE-Adult Study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):697–704.
- [73] Chen FX, Kang DZ, Chen FY, et al. Gray matter atrophy associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2016;617:160–165.
- [74] Du Y, Yan F, Zhao L, et al. Depression symptoms moderate the relationship between gray matter volumes and cognitive function in patients with mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*. 2022;151:516–522.
- [75] Mueller K, Thiel F, Beutner F, et al. Brain damage with heart failure: cardiac biomarker alterations and gray matter decline. *Circ Res*. 2020;126(6):750–764
- [76] Frey A, Homola GA, Henneges C, et al. Temporal changes in total and hippocampal brain volume and cognitive function in patients with chronic heart failure-the COGNITION.MATTERS-HF cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1569–1578.
- [77] Teng Z, Dong Y, Zhang D, et al. Cerebral small vessel disease and post-stroke cognitive impairment. *Int J Neurosci*. 2017;127(9):824–830
- [78] Kwan A, Wei J, Dowling NM, et al. Cognitive impairment after lacunar stroke and the risk of recurrent stroke and death. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(4):383–389

- [79] Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol.* 2014;4:205.
- [80] Gregoire SM, Smith K, Jäger HR, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(5):430–435.
- [81] Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):40
- [82] Mui JV, Zhou J, Lee S, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors vs. dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors for new-onset dementia: a propensity score-matched population-based study with competing risk analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:747620
- [83] Mone P, Lombardi A, Gambardella J, et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care.* 2022;45(5):1247–1251
- [84] Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res.* 2022;176:106062
- [85] Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules.* 2021;26(23):7213
- [86] Singh PK, Chen ZL, Ghosh D, et al. Increased plasma bradykinin level is associated with cognitive impairment in Alzheimer's patients. *Neurobiol Dis.* 2020;139:104833.
- [87] Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):129–137
- [88] Deng Z, Jiang J, Wang J, et al. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower risk of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Hypertension.* 2022;79(10):2159–2169.
- [89] Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the brain: the renin angiotensin system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):876
- [90] Bhanu C, Nimmons D, Petersen I, et al. Drug-induced orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* 2021;18(11):e1003821.
- [91] Wingenfeld K, Otte C. Mineralocorticoid receptor function and cognition in health and disease. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;105:25–35
- [92] Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, et al. Do β -blockers cause depression?: systematic review and meta-analysis of psychiatric adverse events during β -blocker therapy. *Hypertension.* 2021;77(5):1539–1548
- [93] Holm H, Ricci F, Di Martino G, et al. Beta-blocker therapy and risk of vascular dementia: a population-based prospective study. *Vascul Pharmacol.* 2020;125-126:106649
- [94] Safarudin F, Iloabuchi CO, Ladani A, Sambamoorthi U. The association of beta-blocker use to cognitive impairment among adults with hypertension or cardiovascular diseases in the United States. *Chronic Pain Manag.* 2020;4:125

- [95] Hoth KF, Poppas A, Ellison KE, et al. Link between change in cognition and left ventricular function following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010;30(6):401–408.
- [96] Zimpfer D, Wieselthaler G, Czerny M, et al. Neurocognitive function in patients with ventricular assist devices: a comparison of pulsatile and continuous blood flow devices. *ASAIO J.* 2006;52(1):24–27

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>