

Kognityvinis sutrikimas sergant širdies nepakankamumu: patofiziologiniai mechanizmai, diagnostika ir terapinės strategijos

Domantas Jakubauskas*

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Rūta Mameniškienė

Vilniaus universitetas, Neurologijos centras

Santrauka. Straipsnyje analizuojama širdies nepakankamumo (ŠN) ir kognityvinių sutrikimų (KS) sąsaja, pabrėžiant, kad apie trečdalis ŠN sergančių pacientų patiria tam tikrą pažinimo funkcijos silpnėjimą. Pagrindinis KS išsivystymo mechanizmas yra sumažėjusi smegenų kraujotaka, tačiau svarbūs ir uždegiminiai, neurohumoraliniai, medžiagų apykaitos ir struktūriniai smegenų pokyčiai. KS blogina ŠN sergančių pacientų gydymo reikalavimų laikymąsi, didina hospitalizacijų ir mirštamumo riziką. Diagnostikai taikomi neuropsichologiniai testai, vaizdiniai tyrimai ir biožymenys. Gydymas turi būti kompleksinis – apimantis tiek vaistinius, tiek nevaistinius metodus, o sėkminga šių pacientų priežiūra reikalauja kardiologų ir neurologų bendradarbiavimo.

Raktažodžiai: kognityvinis sutrikimas (KS), širdies nepakankamumas (ŠN), smegenų kraujotaka.

Cognitive Impairment in Heart Failure: Unraveling the Pathophysiological Mechanisms, Diagnostics and Therapeutic Strategies

Abstract. The article analyzes the link between heart failure (HF) and cognitive impairment (CI), emphasizing that about one-third of patients with HF experience some degree of cognitive decline. The main mechanism behind the development of CI is reduced cerebral blood flow, although inflammatory, neurohumoral, metabolic, and structural changes in the brain are also important. CI worsens treatment adherence in HF patients and increases the risk of hospitalization and mortality. Diagnostic tools include neuropsychological tests, imaging studies and biomarkers. Treatment should be comprehensive – incorporating both pharmacological and non-pharmacological approaches. The article highlights that successful care for these patients requires collaboration between cardiologists and neurologists to improve cognitive function and overall health.

Keywords: Cognitive impairment (CI), heart failure (HF), cerebral blood flow.

* **Adresas:** Domantas Jakubauskas, Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Verkių g. 47, LT-09128 Vilnius, Lietuva.
El. paštas domantas.jakubauskas@mf.stud.vu.lt

Received: 14/04/2025. **Accepted:** 05/05/2025

Copyright © Domantas Jakubauskas, Rūta Mameniškienė, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Ivadas

Kognityviniai sutrikimai (KS) yra dažna, tačiau neretai nepastebima problema pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis. Tyrimai rodo, kad maždaug kas trečias pacientas, besilankantis kardiologijos klinikose, turi tam tikrą kognityvinės funkcijos sutrikimą [1], o vienas svarbiausių mechanizmų, dėl kurio atsiranda KS širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, yra sumažėjusi smegenų kraujotaka. Prie šios būklės vystymosi taip pat prisideda sisteminis uždegimas, neurohumoralinis atsakas, smegenų autoreguliacijos sutrikimas ir neurotoksinių medžiagų kaupimasis [2].

Kognityviniai sutrikimai smarkiai blogina ŠN (širdies nepakankamumu) sergančių pacientų kasdienį gyvenimą – silpnėja jų gebėjimas rūpintis savimi, laikytis gydymo režimo ir atpažinti simptomų blogėjimą, didėja hospitalizacijos rizika, blogėja gydymo rezultatai ir didėja mirštamumas. Tyrimai rodo, kad kognityvinių sutrikimų sunkumas dažnai koreliuoja su ŠN progresavimu, todėl svarbi ankstyva jų diagnostika ir intervencijos siekiant užkirsti kelią abiejų būklių progresavimui [3]. Šiame straipsnyje nagrinėjamas ryšys tarp ŠN ir KS, aptariami epidemiologiniai aspektai, patofiziologiniai mechanizmai, diagnostinės priemonės ir galimi KS valdymo metodai.

Epidemiologija

Kognityvinių sutrikimų paplitimas tarp širdies nepakankamumu sergančių pacientų svyruoja nuo 25 % iki 75 % [4]. Tyrimai rodo, jog yra net iki 5 kartų didesnė, palyginti su bendrąja populiacija, tikimybė, kad ŠN sergantiems pacientams atsiranda KS [5], didesnis paplitimas aptinkamas tarp Niujorko širdies asociacijos (NYHA) IV funkcinės klasės pacientų [6]. LKS paveikia 10–20 % vyresnių nei 65 metų asmenų, ŠN sergančių pacientų – 1,5–2 kartus daugiau, o tarp hospitalizuotų ŠN pacientų šis rodiklis siekia 35 % [7]. Be to, 10–15 % atvejų per metus KS progresuoja į demenciją [7]. Ilgalaikiai stebėjimo tyrimai rodo, kad ŠN sukelti kognityviniai sutrikimai per penkerius metus blogėja kur kas greičiau nei asmenims, neturintiems ŠN [8]. Metaanalizės ir plataus masto kohortiniai tyrimai taip pat patvirtina, kad ŠN per 4–9 metus padidina demencijos riziką maždaug 60 % [9].

Patofiziologija

Pagrindiniai kognityvinių sutrikimų patogenezės mechanizmai sergant širdies nepakankamumu apima sumažėjusią smegenų kraujotaką, sisteminių uždegimą, neurohumoralinius pokyčius, autoreguliacijos sutrikimus ir neurotoksinių medžiagų kaupimąsi. Sumažėjusi smegenų perfuzija laikoma esminiu KS rizikos veiksniu sergant ŠN. Tyrimai rodo, kad ŠN sergantiems pacientams smegenų kraujotaka sumažėja apie 14–30 %, tai priklauso nuo ligos sunkumo ir trukmės [2]. Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) duomenimis, perfuzijos sumažėjimas dažniausiai fiksuojamas frontalinėje ir temporalinėje žievėje, hipokampo ir migdolinio kūno srityse [10]. Ilgalaikė hipoperfuzija medialinėje temporalinėje skiltyje, kur menka kolateralinė kraujotaka, gali skatinti neurodegeneracinius pokyčius [121]. Hipoperfuzija taip pat sukelia hipoksijai jautraus faktoriaus-1 (HIF-1) aktyvaciją ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) ekspresiją, dėl kurios padidėja hematoencefalinio barjero pralaidumas [12]. Dėl to į smegenų audinį patenka skysčiai, jonai ir baltymai, skatinantys imuninių ląstelių infiltraciją ir sukeliantys antrinį uždegimą, oksidacinį stresą ir neuronų disfunkciją. Sisteminis uždegimas taip pat yra reikšmingas kognityvinių funkcijų pažeidimų veiksnys. Įrodyta, kad padidėję uždegimo žymenys – interleukinas-1 β (IL-1 β), interleukinas-6 (IL-6), naviko nekrozės faktorius- α (TNF- α),

C reaktyvusis baltymas (CRB) ir interleukinas-17A (IL-17A) – koreliuoja su kognityvinių funkcijų silpnėjimu, kad ir kokia būtų kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (LVEF) [13]. Tyrimai rodo, kad šios molekulės trikdo sinapsių plastiškumą, slopina neurogenezę ir neuromediatorių signalų, kurie būtini mokymuisi ir atminčiai, perdavimą [14]. Be to, smegenų hipoperfuzija trikdo mitochondrijų funkciją, sukeldama adenosino trifosfato (ATP) trūkumą ir reaktyviųjų deguonies rūšių (ROS) perteklių. Tai aktyvuoja β srities amiloido pirmtako baltymo skaidymo fermentą BACE-1, skatinantį amiloido- β (A β) kaupimąsi, o sumažėjusi BACE-2 ekspresija mažina šio baltymo degradaciją [15]. Sukauptas A β slopina sinapsių funkciją, skatina kognityvinius sutrikimus ir prisideda prie smegenų amiloidinės angiopatijos, kurios metu A β kaupiasi smegenų kraujagyslėse, siaurindamas jų spindį ir stiprindamas hipoperfuziją, vystymosi [16]. Neurohumoralinė įtaka taip pat svarbi: simpatinės nervų sistemos ir renino-angiotenzino sistemos (RAS) hiperaktyvumas bei padidėjęs katecholaminų kiekis pablogina smegenų autoreguliaciją ir mažina kraujotaką [17]. Ilgalaikis simpatinis aktyvumas trikdo β -adrenerginę signalizaciją, kuri yra būtina sinapsių plastiškumui bei neuromediatorių perdavimui. O angiotenzino II perteklius aktyvuoja perivaskulinius makrofagus, sukelia uždegimą ir padidina smegenų edemą. Ne mažiau svarbi ir pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašies veikla. Gliukokortikoidų ir mineralokortikoidų receptoriai, gausiai išsidėstę hipokampe, migdoliniame kūne ir prefrontalinėje žievėje, reguliuoja neuronų metabolizmą ir genų ekspresiją. Jų disbalansas siejamas su kognityvinės funkcijos pablogėjimu [18]. Galiausiai, sergant ŠN dažnai nustatoma endotelio disfunkcija. Sumažėjęs azoto oksido (NO) prieinamumas dėl eNOS aktyvumo sumažėjimo ir padidėjusio asimetrinio dimetilarginino (ADMA) kiekio silpnina kraujagyslių reaktyvumą ir kraujotakos autoreguliaciją [7]. Tai dar labiau sustiprina hipoperfuziją ir pažeidžia smegenų audinį.

Diagnostika

Neuropsychologiniai testai

Remiantis šiuolaikinėmis gairėmis, pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, kognityvinėms funkcijoms vertinti rekomenduojama naudoti Trumpąjį protinės būklės įvertinimo testą (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) ir Monrealio kognityvinį testą (MoCA) [19]. Abu testai apima po 30 užduočių, skirtų vertinti pagrindines kognityvines sritis – orientaciją, atmintį, kalbą, dėmesį bei vizualinius-erdvinius gebėjimus [7]. Rezultatas nuo 23 iki 26 taškų gali rodyti lengvą kognityvinį sutrikimą (LKS). Nors šie testai plačiai naudojami dėl patogumo, jų diagnostinis tikslumas yra ribotas. MMSE jautrumas siekia 62–85 %, specifiškumas – 53–65 %, o MoCA jautrumas yra 69–93 %, specifiškumas – 64–100 % [2]. Nors MoCA laikomas jautresniu lengvų pažinimo sutrikimų atžvilgiu, Hawkins ir kolegų (2020) tyrimas parodė, kad abiejų testų diagnostinės galimybės vidutiniškai siekia apie 60–70 % [20]. Todėl būtina vertinti testų rezultatus atsižvelgiant į paciento amžių, išsilavinimą, kultūrinius ir kalbinius ypatumus, o individualizuotas testų interpretavimas gali padidinti diagnozės tikslumą.

Vaizdiniai tyrimai

Smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra svarbus diagnostinis įrankis, leidžiantis įvertinti struktūrinius smegenų pokyčius pacientams, sergantiems ŠN ir kognityviniais sutrikimais. Maždaug pusė ŠN sergančių pacientų turi kortikalinės atrofijos požymių, kurie pasireiškia net 10 kartų dažniau nei kontrolinėje sveikų asmenų grupėje [21]. Ypač reikšmingas yra hipokampo tūrio sumažėjimas, kuris tiesiogiai koreliuoja su prastesne kognityvine funkcija. MRT

tyrimais nustatytas žievės išplonėjimas smegenų srityse, atsakingose už autonomines, emocines, pažinimo, kalbos ir vizualines funkcijas [22]. Tipiniai radiniai apima pilkosios medžiagos atrofiją ir baltosios medžiagos hiperintensyvumus. Didžiausi pilkosios medžiagos tūrio pokyčiai fiksuojami medialinėje smilkinio skiltyje – hipokampe, migdoliniame kūne ir parahipokampinėje žievėje, kurie yra ypač svarbūs atminties procesams [23]. Taip pat aptinkamas PMT sumažėjimas šoninėje smilkininėje skiltyje, priekinėje cingulinėje žievėje ir vidurinėje prefrontalinėje žievėje [22]. Kai kuriuose tyrimuose pažymėta, kad ŠN pacientams yra 11 kartų didesnė rizika, jog atsiras MSS atrofija, o atminties ir dėmesio sutrikimų sunkumas koreliuoja su šios atrofijos lygiu [24]. Be to, tarp NT-proBNP koncentracijos kraujyje ir PMT nustatytas neigiamas ryšys – tai rodo, jog sunkesnis ŠN gali skatinti smegenų atrofiją [23]. Baltosios medžiagos hiperintensyvumas, matomas MRT T2 vaizduose, rodo galimus mielinio dangalo ir hematoencefalinio barjero pažeidimus, dažniausiai susijusius su lėtine hipoperfuzija. Tyrimai rodo, kad ŠN sergantys pacientai turi daugiau BMH ir lakūninių infarktų, palyginti su sveikais asmenimis ar kitomis širdies ligomis sergančiais pacientais [25]. BMH kiekio didėjimas tiesiogiai koreliuoja su ligos trukme [26].

Biožymenys

Kadangi neuropsichologinių testų jautrumas ir specifiškumas tebėra riboti, papildomą diagnostinę vertę gali suteikti biožymenų tyrimai – tiek smegenų skystyje, tiek kraujyje. Vienas iš pagrindinių neurodegeneracinių procesų žymenų yra amiloido-beta ($A\beta_{42}$) sumažėjimas smegenų skystyje, kuris siejamas su jo kaupimusi smegenų žievėje [27]. Taip pat tiriami fosforilinto ir bendro tau baltymų kiekiai, kurie leidžia įvertinti neurofibrilinių gijų kaupimąsi. Šie biožymenys dažnai naudojami atskiriant Alzheimerio ligą nuo kitų demencijos formų, tačiau vis daugiau duomenų rodo jų reikšmę ir KS diagnozei ŠN sergantiems pacientams. Plazmos biožymenys, ypač $A\beta$, tampa patrauklūs dėl savo mažesnio invazyvumo. Kai kurie tyrimai rodo, kad $A\beta$ koncentracija plazmoje gali koreliuoti su amiloido kaupimu smegenyse ir kognityvine disfunkcija [2]. Taip pat aptiktas ryšys tarp uždegiminių rodiklių (pvz., interferono- γ , TNF- α) padidėjimo ir sumažėjusių MoCA rezultatų ŠN sergantiems pacientams, o tai leidžia manyti, jog sisteminis uždegimas prisideda prie neurodegeneracijos [28]. Hormoniniai biožymenys, tokie kaip kortizolis, BNP ir NT-proBNP, taip pat reikšmingi. Padidėjęs kortizolio kiekis siejamas su sumažėjusia kognityvine funkcija. BNP ir NT-proBNP – įprastiniai širdies nepakankamumo biožymenys – taip pat prognozuoja didesnę kognityvinio nuosmukio ir demencijos riziką [2].

Gydymas

Širdies funkcijos palaikymas ir gerinimas yra pagrindinė strategija valdant KS pacientams, sergantiems ŠN. Kadangi smegenys priklauso nuo adekvačios kraujotakos, geresnė širdies veikla gali teigiamai paveikti kognityvines funkcijas. Tačiau ŠN ir KS sąveika yra sudėtinga – kai kurie ŠN gydymo būdai gali pagerinti arba pabloginti kognityvinę būklę, o tam tikri KS gydymo metodai gali sukelti nepageidaujamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, apsunkindami gydymo planavimą. Efektyvus KS valdymas sergant ŠN turėtų būti kompleksinis, apimantis ne tik vaistų vartojimą, bet ir gyvenimo būdo pokyčius, tokius kaip mitybos koregavimas, skysčių reguliavimas ir fizinis aktyvumas. Naujausi tyrimai ieško naujų gydymo metodų, skirtų abiem būklėms vienu metu. Tyrimai taip pat rodo, kad širdies transplantacija ir širdies ritmo atkūrimo terapija gali pagerinti kognityvines funkcijas pacientams, kurie serga ŠN [17].

Farmakologinis gydymas

Širdies nepakankamumui gydyti naudojami vaistai, kurie gali turėti įtakos ir kognityvinėms funkcijoms. Pavyzdžiui, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) neturėjo reikšmingo poveikio kognityvinėms funkcijoms, tačiau kai kurie tyrimai rodo, kad jie gali sumažinti naujai atsirandančios demencijos riziką ir pagerinti kognityvinius rezultatus [7]. Beta blokatorių, empagliflozino (SGLT2 inhibitoriaus), digoksino ir statinų poveikis buvo įvairus, tačiau reikia tolesnių tyrimų, siekiant geriau suprasti jų įtaką kognityvinėms funkcijoms [29]. Naujausi tyrimai rodo, kad SGLT2 inhibitoriai gali turėti teigiamą poveikį ne tik gliukozės kiekio mažinimui, bet ir kognityvinėms funkcijoms. Tyrimų duomenimis, MoCA testo rezultatai pagerėjo jau po vieno mėnesio pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, kurie buvo gydomi SGLT2 inhibitoriais, palyginti su tais, kurie vartojo metforminą ar insuliną [30]. Be to, didelės apimties populiacijos tyrimas parodė, kad SGLT2 inhibitorių vartojimas siejamas su mažesne demencijos išsivystymo rizika, palyginti su gydymu DPP4 inhibitoriais [31]. Šis teigiamas poveikis gali būti susijęs su SGLT2 inhibitorių antioksidacinėmis ir priešuždegiminėmis savybėmis, kurios padeda sumažinti smegenų kraujagyslių pažeidimus. Be to, SGLT2 inhibitoriai gali veikti neuroprotekciškai slopindami acetilcholinesterazę, o tai gali pagerinti kognityvines funkcijas [7]. O štai mineralokortikoidų receptorių vaidmuo kognityvinėse funkcijose yra sudėtingesnis. Šie receptoriai plačiai pasiskirstę smegenų srityse, atsakingose už atmintį ir emocijų reguliavimą, tokiose kaip hipokampus, migdolinis kūnas ir prefrontalinė žievė. Mineralokortikoidų receptorių antagonistų (MRA) tyrimai rodo, kad jų poveikis pažinimo funkcijoms gali priklausyti nuo pacientų grupės [32]. Suaugusiems asmenims MRA vartojimas buvo siejamas su verbalinio mokymosi, verbalinės atminties ir vizualinės atminties pablogėjimu. Jauniems pacientams, sergantiems depresija, taip pat buvo aptikta verbalinės atminties ir vykdomųjų funkcijų sutrikimų. Tačiau vyresnio amžiaus pacientų, sergančių depresija, verbaliniam mokymuisi ir vizualiajai atminčiai MRA darė teigiamą poveikį. Kadangi mokslinių tyrimų šia tema vis dar trūksta, MRA poveikis kognityvinėms funkcijoms lieka neaiškus ir diskutuotinas.

Nefarmakologinis gydymas

Reguliarus aerobinis fizinis aktyvumas gali turėti teigiamą įtaką smegenų kraujotakai. Tyrimai rodo, kad nuoseklus fizinis aktyvumas gerina širdies išmetimo tūrį, neurogenezę per padidėjusią BDNF ekspresiją, angiogenezę ir endotelio funkciją, o visa tai padeda palaikyti geresnę kraujotaką ir mažinti sisteminį uždegimą [1]. Atliekant fizinius pratimus vidutinio intensyvumo krūvis pagerina smegenų kraujotaką. Tyrimai rodo, kad didesnis kasdienių žingsnių skaičius yra susijęs su geresne kognityvine funkcija ir didesniu pogumburio tūriu, ypač gumburo ir ventralinės diencefalono srities [33]. Vienas tyrimas parodė, kad ŠN sergančių pacientų, dalyvavusių taiči (*taichi*) ar jėgos treniruotėse, MoCA testo rezultatų pagerėjimas buvo didesnis, palyginti su pacientais, kurie neužsiėmė aerobiniais pratimais [34]. Be to, fizinio aktyvumo lygis buvo susijęs su geresniais rezultatais tokiose kognityvinėse srityse kaip vizualieji gebėjimai, vykdomosios funkcijos, dėmesys, kalba ir orientacija. Svarbų vaidmenį palaikant smegenų funkcijas atlieka ne tik fizinis aktyvumas, bet ir mitybos koregavimas. Viduržemio jūros dieta, mažo druskos kiekio ir skaidulinių medžiagų gausi dieta gali padėti išlaikyti kognityvinius gebėjimus ir sumažinti demencijos riziką. Stebėjimo tyrimai rodo, kad tokie papildai kaip folatai, flavonoidai, vitaminas D ir sveikieji lipidai, taip pat žuvies, daržovių ir vaisių vartojimas gali apsaugoti vyresnio amžiaus žmones nuo kognityvinių funkcijų prastėjimo [2]. Be to, dideliu atsiktinių imčių kontroliuojamu tyrimu nu-

statyta, kad įvairūs gyvenimo būdo ypatumai, įskaitant mitybą, fizinį aktyvumą, kognityvinius mokymus ir kraujagyslių rizikos stebėseną, per dvejus metus padėjo pagerinti arba išlaikyti kognityvines funkcijas vyresnio amžiaus asmenims, kuriems gresia KS [35]. Šie rezultatai pabrėžia visapusiško požiūrio svarbą – derinant fizinį aktyvumą, sveiką mitybą ir kraujagyslių sveikatos priežiūrą, galima geriau palaikyti ilgalaikę kognityvinę gerovę.

Išvados

1. Širdies nepakankamumas (ŠN) ir kognityviniai sutrikimai (KS) tampa vis dažnesni sveikatos sutrikimai, o jų sąsaja lemia padidėjusį mirtingumą ir sergamumą. Nors ryšys tarp šių dviejų būklių yra aiškiai matomas, tiksli jų sąveikos prigimtis dar nėra iki galo ištirta.
2. Manoma, kad pagrindinis ŠN ir KS sąsajos mechanizmas yra sumažėjusi smegenų kraujotaka, dėl kurios pažeidžiamos kognityvinės funkcijos ir vystosi pažinimo sutrikimai pacientams, sergantiems ŠN.
3. Pacientai, kenčiantys nuo abiejų šių būklių, susiduria su sunkumais kasdieniame gyvenime ir gali tapti priklausomi nuo globėjų. Dėl šios priežasties būtina nuolat vertinti kognityvinę funkciją, kad būtų galima anksti nustatyti ir valdyti šiuos sutrikimus.
4. Paprasti diagnostiniai įrankiai, tokie kaip MMSE ir MoCA testai, yra svarbūs ankstyvai kognityvinių sutrikimų diagnostikai, tačiau papildomi metodai, kaip antai smegenų MRT ir biožymenys, gali suteikti papildomos informacijos ir padidinti diagnostikos tikslumą.
5. Efektyvus gydymas turi būti kompleksinis ir apimti tiek gyvenimo būdo korekciją (mitybos, fizinio aktyvumo), tiek rizikos veiksnių kontrolę. Be to, būtina taikyti tiek standartinę ŠN terapiją, tiek specifinę KS gydymą, siekiant pagerinti pacientų sveikatą ir gyvenimo kokybę.
6. Efektyvi pagalba pacientui reikalauja glaudaus kardiologų ir neurologų bendradarbiavimo, kad būtų užtikrinta ankstyva diagnostika ir efektyvus gydymas, taip pagerinant ilgalaikius gydymo rezultatus ir pacientų gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Maroofi A, Moro T, Agrimi J, Safari F. Cognitive decline in heart failure: Biomolecular mechanisms and benefits of exercise. *Biochim Biophys Acta BBA – Mol Basis Dis* 2022 Nov 1; 1868(11): 166511.
2. Yang M, Sun D, Wang Y, Yan M, Zheng J, Ren J. Cognitive impairment in heart failure: Landscape, challenges, and future directions. *Front Cardiovasc Med* 2022 Feb 7; 8: 831734.
3. Zuccalà G, Marzetti E, Cesari M, Lo Monaco MR, Antonica L, Cocchi A, 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.
4. Hajduk AM, Kiefe CI, Person SD, Gore JG, Saczynski JS. Cognitive change in heart failure: A systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013 Jul; 6(4): 451–60. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000121. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23838109; PMCID: PMC3872030.
5. Festen S, de Rooij SE. Heart failure and brain failure: Two of a kind? *Eur J Heart Fail* 2015 Jun; 17(6): 539–40. doi: 10.1002/ehf.275. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25924209.
6. Liori S, Arfaras-Melainis A, Bistola V, Polyzogopoulou E, Parissis J. Cognitive impairment in heart failure: Clinical implications, tools of assessment, and therapeutic considerations. *Heart Fail Rev* 2022 Jul; 27(4): 993–9.
7. Park MS, Kim EJ. A correlative relationship between heart failure and cognitive impairment: A narrative review. *J Korean Med Sci* 2023 Sep 21; 38(39): e334.
8. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV, et al. Cognitive impairment and heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2017 Jun; 23(6): 464–75.

9. Wolters FJ, Segufa RA, Darweesh SKL, Bos D, Ikram MA, Sabayan B, et al. Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2018 Nov; 14(11): 1493–504.
10. Roy B, Woo MA, Wang DJJ, Fonarow GC, Harper RM, Kumar R. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017 Oct; 19(10): 1294–302.
11. Vogels RLC, Oosterman JM, van Harten B, Gouw AA, Schroeder-Tanka JM, Scheltens P, et al. Neuroimaging and correlates of cognitive function among patients with heart failure. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(6): 418–23.
12. Ogunshola OO, Al-Ahmad A. HIF-1 at the blood-brain barrier: A mediator of permeability? *High Alt Med Biol* 2012 Sep; 13(3): 153–61. doi: 10.1089/ham.2012.1052. PMID: 22994514.
13. Athilingam P, Moynihan J, Chen L, D'Aoust R, Groer M, Kip K. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure. *Congest Heart Fail Greenwich Conn* 2013; 19(2): 92–8.
14. Almeida OP, Garrido GJ, Beer C, Lautenschlager NT, Arnolda L, Flicker L. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J* 2012 Jul; 33(14): 1769–76.
15. Durrant CS, Ruscher K, Sheppard O, Coleman MP, Özen I. Beta secretase 1-dependent amyloid precursor protein processing promotes excessive vascular sprouting through NOTCH3 signalling. *Cell Death Dis* 2020 Feb 6; 11(2): 98.
16. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2015 Jun; 16(6): 358–72.
17. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke* 2001 Nov; 32(11): 2530–3.
18. Gallina D, Zelinka C, Fischer AJ. Glucocorticoid receptors in the retina, Müller glia and the formation of Müller glia-derived progenitors. *Development* 2014 Sep; 141(17): 3340–51. doi: 10.1242/dev.109835. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25085975; PMCID: PMC4199119.
19. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav* 2021 May 14; 11(6): e02176.
20. Hawkins MAW, Gathright EC, Gunstad J, Dolansky MA, Redle JD, Josephson R, et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: A study with comprehensive neuropsychological testing. *Heart Lung J Crit Care* 2014; 43(5): 462–8.
21. Frey A, Sell R, Homola GA, Malsch C, Kraft P, Gunreben I, et al. Cognitive deficits and related brain lesions in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2018 Jul; 6(7): 583–92.
22. Kumar R, Yadav SK, Palomares JA, Park B, Joshi SH, Ogren JA, et al. Reduced regional brain cortical thickness in patients with heart failure. *PloS One* 2015; 10(5): e0126595.
23. Li X, Coyle D, Maguire L, Watson DR, McGinnity TM. Gray matter concentration and effective connectivity changes in Alzheimer's disease: A longitudinal structural MRI study. *Neuroradiology* 2011 Oct; 53(10): 733–48.
24. Goh FQ, Kong WKF, Wong RCC, Chong YF, Chew NWS, Yeo TC, et al. Cognitive impairment in heart failure – a review. *Biology* 2022 Jan 23; 11(2): 179.
25. Li T, Bao X, Li L, Qin R, Li C, Wang X. Heart failure and cognitive impairment: A narrative review of neuroimaging mechanism from the perspective of brain MRI. *Front Neurosci* 2023 Mar 27; 17: 1148400.
26. Vogels RLC, van der Flier WM, van Harten B, Gouw AA, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007 Oct; 9(10): 1003–9.
27. Gustafson DR, Skoog I, Rosengren L, Zetterberg H, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 May; 78(5): 461–4.
28. Redwine LS, Pung MA, Wilson K, Chinh K, Duffy AR. Differential peripheral inflammatory factors associated with cognitive function in patients with heart failure. *Neuroimmunomodulation* 2018; 25(3): 146–52.
29. Zuccalà G, Onder G, Marzetti E, Monaco MRL, Cesari M, Cocchi A, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005 Feb; 26(3): 226–33.

30. Mone P, Lombardi A, Gambardella J, Pansini A, Macina G, Morgante M, et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care* 2022 May 1; 45(5): 1247–51.
31. Mui JV, Zhou J, Lee S, Leung KSK, Lee TTL, Chou OHI, 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.
32. Wingenfeld K, Otte C. Mineralocorticoid receptor function and cognition in health and disease. *Psycho-neuroendocrinology* 2019 Jul; 105: 25–35.
33. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, Sweet LH, Josephson R, Griffith EY, et al. Daily physical activity is associated with subcortical brain volume and cognition in heart failure. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2015 Nov; 21(10): 851–60.
34. Redwine LS, Pung MA, Wilson K, Bangen KJ, Delano-Wood L, Hurwitz B. An exploratory randomized sub-study of light-to-moderate intensity exercise on cognitive function, depression symptoms and inflammation in older adults with heart failure. *J Psychosom Res* 2020 Jan; 128: 109883.
35. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015 Jun 6; 385(9984): 2255–63.