

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Josip Kedžo, dr. med.**

**UTJECAJ PERZISTENTNE FIBRILACIJE ATRIJA NA PARAMETRE PERFUZIJE  
MOZGA**

**Doktorska disertacija**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Zrinka Jurišić, dr. med.**

**Split, rujan 2023.**

Doktorska disertacija provedena je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra u Split.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Zrinka Jurišić, dr. med.

Zahvala

...

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	2
1.1. Fibrilacija atriya .....	3
1.1.1. Dijagnoza, klasifikacija i klinička prezentacija fibrilacije atriya .....	3
1.1.2. Liječenje fibrilacije atriya.....	5
1.1.2.1. Kontrola simptoma .....	5
1.1.2.2. Kontrola ritma.....	5
1.1.2.3. Kardiovaskularni rizični čimbenici i pridruženi komorbiditeti .....	6
1.2. Fibrilacija atriya i moždano zdravlje.....	7
1.2.1. Klinički tihi moždani infarkti .....	8
1.2.2. Vaskularne lezije u mozgu .....	9
1.2.3. Lezije u mozgu nakon kardioloških procedura.....	10
1.2.4. Fibrilacija atriya i kognitivna funkcija .....	11
1.3. Protok krvi kroz mozak .....	15
1.3.1. Mjerenje perfuzije mozga .....	16
1.3.2. Srce i perfuzija mozga .....	18
1.3.3. Fibrilacija atriya i perfuzija mozga.....	19
1.4. Neurološki biomarkeri.....	22
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	25
3. MATERIJALI I METODE.....	28
3.1. Ustroj i organizacija istraživanja.....	29
3.2. Ispitanici .....	29
3.3. Ishodi istraživanja .....	30
3.4. Postupci .....	30
3.4.1. Pregled medicinske dokumentacije i anamnestički podatci .....	30
3.4.2. Fizikalni pregled i antropometrijska mjerenja.....	31
3.4.3. Ambulantno 24h monitoriranje elektrokardiograma po Holteru .....	31
3.4.4. Snimanje elektrokardiograma.....	31
3.4.5. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza.....	32
3.4.6. Procjena kognitivne funkcije .....	32
3.4.7. Magnetska rezonancija .....	33
3.4.8. Električna kardioverzija.....	33
3.4.9. Telefonski kontakt i komunikacija pomoću digitalne tehnologije (e-pošta) .....	34
3.5. Protokol istraživanja.....	34

3.6. Statistička analiza.....	35
4. REZULTATI .....	37
4.1. Osnovna obilježja ispitanika .....	38
4.2. Obilježja fibrilacije atrija .....	39
4.3. Ishodi električne kardioverzije .....	41
4.4. Snimanje mozga magnetskom rezonancijom i analiza označavanjem arterijskog spina.....	42
4.4.1. Morfološka analiza mozga.....	42
4.4.2. Analiza perfuzije mozga .....	44
4.5. Specifični neurološki biomarkeri .....	48
4.6. Procjena kognitivne funkcije.....	49
4.7. Korelacijska analiza .....	50
5. RASPRAVA.....	52
6. ZAKLJUČCI .....	62
7. SAŽETAK.....	64
8. SUMMARY.....	67
9. LITERATURA .....	70
10. ŽIVOTOPIS.....	90

## POPIS OZNAKA I KRATICA:

ARIC-NCS – populacijska studija (engl. *Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive*)

ASL – označavanje arterijskog spina (engl. *Arterial Spin Labelling*)

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc – Kongestivno zatajenje rada srca [1 bod], Arterijska hipertenzija [1 bod], Dob ≥ 75 godina [2 boda], Šećerna bolest [1 bod], Moždani udar [2 boda], Vaskularna bolest [1 bod], Dob 65 - 74 godine [1 bod], Spol (žensko)[1 bod] (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65 - 74 years, Female Sex*)

CMB – mikrokrvarenje u mozgu (engl. *Cerebral Microbleed – CMB*)

EARLY-AF – randomizirano kliničko istraživanje (engl. *Early Aggressive Invasive Intervention for Atrial Fibrillation*)

EAST-AFNET – randomizirano kliničko istraživanje (engl. *Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial - Atrial Fibrillation Network*)

EHRA – Europsko udruženje za srčani ritam (engl. *European Heart Rhythm Association*)

EKG – elektrokardiogram

GFAP – glijalni fibrilarni kiseli protein (engl. *Glial Fibrillary Acidic Protein*)

HAS-BLED – Arterijska hipertenzija, Slabija funkcija bubrega/jetre, Moždani udar, Anamneza krvarenja ili predispozicija, Labilni INR, Starija dob (>65 godina), Lijekovi/alkohol istodobno [1 bod svaka varijabla] (engl. *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly*)

LVEF – e젝cijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricle ejection fraction*)

MR – magnetska rezonancija

PROMIS – infomacijski sustav mjerenja ishoda koje prijavljuju bolesnici (engl. *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*)

sNfL – serumski laki lanac neurofilamenta (eng. *Serum Neurofilament Light - sNfL*)

SWISS-AF – prospektivno kohortno istraživanje (engl. *Swiss Atrial Fibrillation Cohort Study*)

SCI – klinički tihi moždani infarkt (engl. *Silent Cerebral Infarction – SCI*)

UCH-L1 – ubikvitin karboksil - terminalna hidrolaza L1 (engl. *Ubiquitin C-terminal Hydrolase-L1*)

WHM – hiperintenzitet bijele tvari (engl. *White Matter Hyperintensity – WMH*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Fibrilacija atrijsa

Fibrilacija atrijsa (FA) je supraventrikulska tahiaritmija obilježena nekoordiniranom električnom aktivacijom atrijsa i posljedično neučinkovitom kontrakcijom istih. Najčešća je klinički značajna aritmija, povezana s povišenim rizikom sveukupne i kardiovaskularne smrtnosti, zatajenja rada srca, hospitalizacije i tromboembolizma (1). Procijenjeno je kako je 2016. godine FA dijagnosticirana u 43,6 milijuna ljudi diljem svijeta, a očekuje se kako bi incidencija FA u sljedećim desetljećima mogla porasti više nego dvostruko, dijelom i zbog starenja populacije (2). Štoviše, očekuje se kako će se FA razviti u 1 od 3 osobe europskog porijekla starije od 55 godina (3).

### 1.1.1. Dijagnoza, klasifikacija i klinička prezentacija fibrilacije atrijsa

Prema preporukama Europskog udruženja za srčani ritam (engl. *European Heart Rhythm Association – EHRA*), za dijagnozu FA potrebno je snimiti elektrokardiogram (EKG) tipičnih morfoloških obilježja u trajanju od najmanje 30 sekundi. U kliničkoj praksi najčešće se razlikuje pet obrazaca FA, temeljenih na prezentaciji, trajanju i spontanom oporavku aritmijske epizode (4) (Tablica 1).

**Tablica 1.** Klasifikacija fibrilacije atrijsa

Obrazac FA	Definicija
Prvi put dijagnosticirana	FA koja ranije nije dijagnosticirana, bez obzira na trajanje ili prisutnost/ozbiljnost simptoma povezanih s FA.
Paroksizmalna	FA koja prestaje spontano ili intervencijom unutar 7 dana od početka.
Perzistentna	FA koja se kontinuirano održava dulje od 7 dana, uključujući epizode prekinute kardioverzijom (farmakološka ili električna kardioverzija) nakon $\geq 7$ dana.
Dugotrajna perzistentna	Kontinuirana FA trajanja $>12$ mjeseci kada je odlučeno usvojiti strategiju kontrole ritma.
Trajna	FA koju prihvaćaju bolesnik i liječnik i neće se poduzimati daljnji pokušaji vraćanja/održavanja sinusnog ritma. Ukoliko se ipak u kasnijem tijeku odluči usvojiti strategija kontrole ritma, aritmija bi se ponovno klasificirala kao "dugotrajna perzistentna FA".

Prevedeno i prilagođeno s dopuštenjem prema: Hindricks G i sur. (2020) (4)

Kratice: FA – fibrilacija atrijsa



Povezanost kliničke klasifikacije FA i ishoda povezanih s FA još uvijek nije do kraja razjašnjena, ali je moguće da je perzistentna FA povezana s većim rizikom nastanka zatajenja rada srca i sveukupne smrtnosti od paroksizmalne (5).

Bolesnici s FA se klinički prezentiraju različitim simptomima, od kojih su najčešći osjećaj nepravilnog rada srca (palpitacije), osjećaj nedostatka zraka i umor (6), međutim više od polovine bolesnika se inicijalno prezentira bez simptoma. Otprilike 90% bolesnika doživi povrat epizode FA, najčešće asimptomatski (7).

Jedna od metoda kojom se služe liječnici za procjenjivanje i kvantifikaciju težine simptoma u FA je EHRA ljestvica (Tablica 2). Rezultat se koristi za usmjeravanje odluke o liječenju FA, a osobito je važno utvrditi korelaciju između simptoma i elektrokardiografske prisutnosti FA (8). Međutim, često se u praksi primjećuju razlike između ishoda koje su prijavili bolesnici i onih koje je procijenio liječnik (9), stoga odluke o liječenju FA također moraju biti utemeljene i na kvantificiranoj bolesnikovoj percepciji simptoma.

**Tablica 2.** EHRA ljestvica simptoma

Kategorija	Simptomi	Opis
1	Nema	FA ne uzrokuje nikakve simptome
2a	Blagi	Simptomi povezani s FA ne utječu na normalne dnevne aktivnosti
2b	Umjereni	Simptomi povezani s FA ne utječu na normalne dnevne aktivnosti, ali bolesnik je zabrinut zbog simptoma
3	Teški	Simptomi povezani s FA utječu na normalne dnevne aktivnosti
4	Onesposobljujući	Normalne dnevne aktivnosti su prekinute

Prilagođeno s dopuštenjem prema: Hindricks G i sur. (2020) (4)

Šest simptoma, uključujući palpitacije, umor, vrtoglavicu, osjećaj nedostatka zraka, bol u prsima i tjeskobu tijekom FA se procjenjuje s obzirom na to kako to utječu na dnevnu aktivnost bolesnika, u rasponu od nepostojanja do učestalosti ili ozbiljnosti simptoma koji dovode do prekida dnevnih aktivnosti.

Kratice: EHRA – Europsko udruženje za srčani ritam, FA – fibrilacija atrijska.

Dijagnostička obrada bolesnika s FA uključuje klinički pregled (koji uključuje anamnestičke podatke o pridruženim komorbiditetima, obrazac FA, težinu simptoma u FA, procjenu rizika tromboembolizma, procjenu disfunkcije lijeve klijetke), snimanje 12 kanalnog EKG-a, standardnu laboratorijsku obradu (uz analizu funkcije štitnjače) i transtorakalni ultrazvuk srca (4).

### **1.1.2. Liječenje fibrilacije atrijske**

EHRA smjernice (4) preporučuju integrirani ABC (*engl. Atrial Fibrillation Better Care*) pristup liječenju FA koji uključuje tri komponente o kojima treba razmisliti kod svakog bolesnika. Prva komponenta, A (*engl. Anticoagulation/Avoid stroke*) – antikoagulacija/prevenција moždanog udara je usmjerena na procjenu rizika tromboembolizma i odluku o uvođenju preventivne antikoagulacijske terapije (detaljnije u dijelu 1.2.). Druga komponenta, B (*engl. Better symptom management*) – govori o modalitetima liječenja kojima je svrha poboljšanje simptoma i kvalitete života u FA. Treća komponenta, 'C' (*engl. Cardiovascular and Comorbidity optimization*) – optimizacija liječenja kardiovaskularnih i ostalih komorbiditeta naglašava važnost i utjecaj pravodobnog liječenja pridruženih stanja u bolesnika s FA kako bi se uspješno postigli terapijski ciljevi.

#### **1.1.2.1. Kontrola simptoma**

U većine bolesnika s FA simptomatsko poboljšanje nastupi uvođenjem negativno kronotropne terapije s ciljem usporenja tahiaritmije klijetki i poboljšanja dijasoličke funkcije lijeve klijetke. Optimalna ciljna frekvencija klijetki u FA još uvijek nije jasno definirana, jer u randomiziranim kliničkim studijama nije bilo razlike u velikim ishodima između striktno (<80/min) ili labavije (<110/min) kontrole odgovora klijetki u trajnoj FA (10). Stoga je prvi terapijski cilj postići frekvenciju klijetki oko 110/min, a kasnije terapiju titrirati prema simptomima. Terapijske opcije u kontroli frekvencije uključuju beta blokatore, nedihidropiridinske antagoniste utoka kalcijevih kanala, digitalis. Adekvatnost kontrole odgovora klijetki može se procijeniti ambulantnim 24-satnim monitoriranjem elektrokardiograma po Holteru. U simptomatskih bolesnika s trajnom FA, u kojih se regulacija frekvencije klijetki nije uspjela postići kombinacijom navedenih lijekova, u obzir dolazi ablacija atrioventrikulskog čvora.

#### **1.1.2.2. Kontrola ritma**

Strategija kontrole ritma označava postupke kojima se pokušava ponovno uspostaviti ritam sinusa putem kardioverzije, a zatim i održati pomoću antiaritmijske farmakoterapije i/ili kateterske ablacije. Primarna indikacija za kontrolu ritma je smanjenje simptoma vezanih za FA i poboljšanje kvalitete života (4). Rezultati pak EAST-AFNET (*engl. Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial - Atrial Fibrillation Network*) (11) studije sugeriraju i bolje preživljenje bolesnika povišenog kardiovaskularnog rizika, osobito ako se strategija kontrole ritma započne unutar 12 mjeseci od dijagnosticiranja FA, neovisno o

prisustvu ili odsustvu simptoma FA. Nadalje, u EARLY – AF (engl. *Early Aggressive Invasive Intervention for Atrial Fibrillation*) studiji je pokazano kako rana strategija kontrole ritma kateter ablacijom sprječava progresiju paroksizmalne prema perzistentnoj FA u odnosu na antiaritmiju farmakoterapiju (12).

Ponovno uspostavljanje ritma sinusa se najčešće postiže električnom kardioverzijom (EKV). Uspješnost EKV se može poboljšati prethodnim uvođenjem antiaritmijske farmakoterapije (13). U slučaju trajanja epizode FA>48h, preduvjet postupka kardioverzije je adekvatno uzimanje antikoagulacijske terapije u minimalnom trajanju od tri tjedna, osim u slučaju isključenja tromba lijevog atrija transezofagusnim ultrazvukom srca. Obvezno trajanje uzimanja antikoagulacijske terapije nakon postupka kardioverzije je četiri tjedna (4).

Kateterska ablacija je superiornija metoda za sprječavanje povrata FA i održavanje sinusnog ritma nakon kardioverzije od farmakološke antiaritmijske terapije (14). U odnosu na farmakološku terapiju, kateterska ablacija rezultira značajnijim poboljšanjem kvalitete života i smanjenjem opterećenja fibrilacijom atrija, dok je sličan učinak na velike kardiovaskularne ishode kao što su smrtnost ili moždani udar (15). Kateterska ablacija se kao prva linija terapije preporučuje u slučajevima tahikardiomiopatije inducirane fibrilacijom atrija (16), dok se o njoj treba razmisliti u slučajevima FA i zatajenja rada srca snižene sistoličke funkcije lijeve klijetke te kod selektiranih bolesnika s paroksizmalnom FA (17). U bolesnika s perzistentnom FA, bez rizičnih čimbenika za povrat FA kao što su visoka životna dob, dilatacija lijevog atrija, zatajenje rada bubrega ili dugotrajna perzistentna FA, također se može razmisliti o kateterskoj ablaciji kao prvoj liniji terapije (18). Nakon kateterske ablacije, prethodno neučinkoviti antiaritmijski lijek se može nastaviti kako bi se smanjio rizik povrata FA (19). Osim standardnih antiaritmijskih lijekova, održavanje ritma sinusa u perzistentnoj FA pospješuju i ostali lijekovi kao što su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, antagonisti mineralokortikoidnih receptora i statini utjecajem na pozitivno remodeliranje lijevog atrija i na kardiovaskularne komorbiditete (20).

### **1.1.2.3. Kardiovaskularni rizični čimbenici i pridruženi komorbiditeti**

Istovremeno liječenje kardiovaskularnih čimbenika rizika i pridruženih komorbiditeta dopunjuje prevenciju tromboembolijskih događaja, smanjuje opterećenje fibrilacijom atrija i rezultira poboljšanjem simptoma (4). Pokazano je kako redukcija tjelesne težine, apstinencija od alkohola i prestanak pušenja doprinose smanjenju pojavnosti, povrata ili progresije FA (21,22). Bolesnici s arterijskom hipertenzijom imaju skoro dvostruko veći rizik razvoja FA od normotenzivnih osoba. Nadalje, arterijska hipertenzija doprinosi riziku razvoja komplikacija

FA kao što su moždani udar ili zatajenje rada srca (23). Koronarna arterijska bolest i FA dijele slične rizične čimbenike. Procjenjuje se kako petina bolesnika s FA ima i koronarnu bolest (24), što može utjecati na izbor terapijskih opcija. Zatajenje rada srca i FA često su istodobno prisutni, budući da jedno stanje pogoduje nastanku drugog i obrnuto. Štoviše, zatajenje rada srca je i tromboembolijski rizični čimbenik u FA. Fibrilacija atriya je češće povezana s nastankom zatajenja rada srca očuvane, nego snižene sistoličke funkcije lijeve klijetke te se čini da strategija kontrole ritma doprinosi smanjenju sveukupne smrtnosti i u tih bolesnika (25). Šećerna bolest je također neovisni čimbenik rizika za nastanak FA, dok bolja glikemijska regulacija doprinosi smanjenju rizika povrata FA nakon kateterske ablacije (26). Stanje o kojem se često ne razmišlja je opstruktivna apneja tijekom spavanja (OSA). Ona je česta u bolesnika s FA te je pokazano kako smanjuje učinkovitost antiaritmijske terapije. Primjereno liječenje OSA-e može doprinijeti uspjehu terapije za kontrolu ritma (27).

## **1.2. Fibrilacija atriya i moždano zdravlje**

Ishemijski moždani udar je jedna od najznačajnijih komplikacija FA. U analizi podataka iz novijih populacijskih studija, 1 od 3 ishemijska moždana udara se povezuje s FA (28). Važnost moždanih udara povezanih s FA ogleda se i u podatku da ih je više od 25% u srednjoj životnoj dobi povezano s ovom aritmijom, u skladu s porastom incidencije FA upravo u dobnoj skupini između 45 i 64 godine (29). Smatra se da je moždani udar u FA posljedica embolizacije tromba, najčešće iz aurikule lijevog atriya. Međutim, samo postojanje FA u odsutnosti ostalih vaskularnih rizičnih čimbenika nije dovoljno za nastanak moždanog udara, premda i niskorizični bolesnici s paroksizmalnom FA pokazuju obilježja hiperkoagulabilnosti (30). Kardioembolijski moždani udar obično zahvaća veći volumen mozga, vjerojatno zbog veličine tromba te je shodno tome povezan s lošijom prognozom. Sukladno navedenom, troškovi zdravstvene skrbi za moždani udar povezan s FA, veći su u usporedbi s moždanim udarom druge etiologije (31). Poznato je više različitih rizičnih čimbenika za nastanak moždanog udara u FA. Glavni čimbenici rizika su sumirani kroz klinički model tromboembolijskog rizika CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65 - 74 years, Sex category (female)*) temeljenog na čimbenicima rizika za moždani udar - kongestivno zatajenje rada srca [1 bod], arterijska hipertenzija [1 bod], dob ≥75 godina [2 boda], šećerna bolest [1 bod], moždani udar [2 boda], vaskularna bolest [1 bod], dob 65-74 godine [1 bod], ženski spol [1 bod] (32). Bolesnici identificirani kao niskorizični (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbroj 0 u muškaraca i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbroj 1 u žena) imaju nisku incidenciju moždanog udara (<1%

godišnje) i ne trebaju terapiju za prevenciju moždanog udara. Antikoagulacijska terapija u svrhu prevencije moždanog udara se preporučuje muškarcima s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbrojem  $\geq 2$  i ženama sa zbrojem  $\geq 3$ , dok se o njoj treba razmisliti u muškaraca sa zbrojem 1 i žena sa zbrojem 2 (4). Klinički obrazac FA (prva epizoda, paroksizmalna, perzistentna) nije čimbenik koji bi trebao utjecati na odluku o tromboprofilaksi. Usporedno s procjenom rizika za nastanak moždanog udara, potrebno je procijeniti rizik krvarenja u svakog bolesnika s FA kako bi se prevenirale komplikacije nakon uvođenja antikoagulacijske terapije. Različiti promjenjivi i nepromjenjivi čimbenici rizika za nastanak krvarenja su poslužili za izradu različitih kliničkih modela rizika, od kojih se za rutinsku praksu preporučuje model temeljen na sljedećim čimbenicima rizika: arterijska hipertenzija, slabija funkcija bubrega/jetre, moždani udar, anamneza krvarenja ili predispozicija, labilni INR, starija dob (>65 godina), lijekovi/alkohol istodobno [1 bod svaka varijabla] (engl. *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly - HAS-BLED*) (4,33). Bolesnici sa zbrojem 0-2 smatraju se niskorizičnima za krvarenje. Procijenjeni visoki rizik za krvarenje (HAS-BLED  $\geq 3$ ) ne smije biti razlog ustezanja antikoagulacijske terapije, već je pokazatelj potrebe češćih kontrolnih pregleda i djelovanja na promjenjive čimbenike rizika (34). Randomizirane kliničke studije su pokazale da oralna antikoagulacijska terapija antagonistom vitamina K (varfarin) ili direktnim oralnim antikoagulansima smanjuje rizik od ishemijskog moždanog udara i drugih embolijskih događaja za otprilike dvije trećine u usporedbi s placebom (35). S druge pak strane, direktni oralni antikoagulansi (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban) su povezani sa značajnim smanjenjem rizika za moždani udar/sistemsku emboliju od 19% i smanjenjem rizika za hemoragijski moždani udar od 51% u usporedbi s varfarinom (36). Stoga se direktni oralni antikoagulansi preporučuju kao prvi izbor za prevenciju moždanog udara. U bolesnika s mehaničkim srčanim zaliscima, ali i umjerenom do teškom mitralnom stenozom treba koristiti antagoniste vitamina K. U slučaju postojanja kontraindikacije za dugotrajnu antikoagulacijsku terapiju, u svrhu tromboprofilakse bolesnika s FA, može se razmisliti o perkutanom ili kirurškom zatvaranju aurikule lijevog atrija (4).

### **1.2.1. Klinički tihi moždani infarkti**

Fokalne lezije na mozgu u odsutnosti kliničkih tegoba ili odstupanja na neurološkom pregledu, a koje su najvjerojatnije posljedica ishemije mozga, nazivaju se klinički tihi moždani infarkti (engl. *Silent Cerebral Infarction – SCI*). Najčešće se slučajno otkriju pri oslikavanju mozga kao kavitarne lezije  $\geq 3$  mm, s prevalencijom ~70 na 1000 magnetskih

rezonanci (MR) mozga (37). Incidencija SCI-a strmoglavo raste nakon šestog desetljeća života i nekoliko je puta veća od kliničkog moždanog udara. U 80-90% slučajeva lokacija SCI je subkortikalna, u 10-15% je kortikalna, dok je u 5-10% infratentorijalna (38). U meta-analizi longitudinalnih prospektivnih kohortnih studija je pokazano kako su SCI povezani s povećanim rizikom razvoja klinički manifestnog moždanog udara (39). Osim životne dobi, najznačajniji čimbenik rizika za nastanak SCI-a je arterijska hipertenzija (40). Otprilike 20-30% bolesnika s FA ima radiološke pokazatelje SCI-a, dok je FA rizični čimbenik nastanka SCI-a, ali i obrnuto (41–43). Postoje naznake o većoj smrtnosti bolesnika s FA i SCI od onih bolesnika s FA koji nisu imali SCI nakon desetogodišnjeg praćenja (44). Američko udruženje za srce i Američko udruženje za moždani udar, u znanstvenom izvješću sugeriraju da se u slučaju pronalaska SCI-a tipičnih morfoloških obilježja razmotri mogućnost dugotrajnijeg monitoriranja elektrokardiograma u svrhu detekcije FA (45).

### **1.2.2. Vaskularne lezije u mozgu**

Patomorfološke manifestacije bolesti malih krvnih žila (penetrantnih arteriola, kapilara i vjerojatno venula) u mozgu, osim mikroinfarkta su i hiperintenziteti bijele tvari (engl. *White Matter Hyperintensities – WMHs*) te cerebralna mikrokrvarenja (engl. *Cerebral Microbleeds – CMBs*).

WMHs se pojavljuju kao područja hiperintenziteta signala u dubokoj ili periventrikularnoj bijeloj tvari na MR mozga u T2 ili FLAIR sekvenci. Među najčešćim su odstupanjima u nalazu MR mozga; nalaze u 11-21% zdravih osoba prosječne dobi 64 godine i u 64-94% zdravih osoba starije životne dobi (46). Neuropatološki supstrat WHMs još uvijek nije definiran. Smatra se da se radi o procesu demijelinizacije i gubitka aksona posljedično hipoperfuziji i oštećenju krvno moždane barijere mozga (47). Prisutnost WHMs je povezana s povećanim rizikom demencije, moždanog udara i smrti i blagog kognitivnog oštećenja (48). Učestalost WHMs je povećana u prisutnosti tradicionalnih kardiovaskularnih čimbenika rizika zbog njihove uloge u razvoju endotelne disfunkcije i posljedičnog remodeliranja malih krvnih žila (49). U starijih osoba sa zatajenjem rada srca WHMs su korelirali sa manjom brzinom protoka kroz srednju moždanu arteriju (50). Poznato je da bolesnici s FA imaju veću učestalost WHMs u usporedbi sa odgovarajućom kontrolnom skupinom (51) kao i bolesnici s perzistentnom FA u odnosu na paroksizmalnu FA (52). Mehanizmi koji objašnjavaju povezanost FA i WHMs se odnose na subklinički mikroembolizam i posljedičnu ishemiju, međutim zbog učestalije lokalizacije u područjima mozga koje ne odgovaraju embolijskom obrascu, smatraju se i manifestacijom globalne vaskulopatije (53).

Mikrokrvarenja su nodularne lezije hipointenziteta signala na T2 ili SWI sekvenci MR mozga. Posljedica su depozita hemosiderina, najvjerojatnije nakon oštećenja kapilara i arteriola i ekstrasvazacije eritrocita. Ovisno o životnoj dobi i kardiovaskularnim čimbenicima rizika populacije koju se promatra, nalaze se u 8-38% snimljenih MR mozga (54). Broj CMBs se povećava tijekom vremena. U jednom istraživanju nakon trogodišnjeg praćenja, 10% ispitanika je imalo nove lezije (55). Prisutnost CMBs povećava rizik ishemijskog moždanog udara i intracerebralnog krvarenja (56). Starija životna dob, arterijska hipertenzija i cerebralna amiloidna angiopatija su najčešće povezani s rizikom nastanka CMBs. U retrospektivnoj analizi prospektivnog registra moždanog udara, CMBs su češće bila zastupljena u bolesnika s FA, pogotovo nakon prethodne terapije oralnim antikoagulacijskim lijekovima (57). Štoviše, u meta-analizi prospektivnih studija s 3698 bolesnika je procijenjeno kako vjerojatnost postojanja CMBs u FA iznosi 38% te je povezana s povišenim rizikom sveukupne smrtnosti (58). S druge pak strane, postoje naznake kako bolesnici s FA na terapiji direktnim oralnim antikoagulansima imaju manje CMBs u usporedbi s bolesnicima liječenima varfarinom (59). U većine bolesnika s FA rizik od intracerebralnog krvarenja uz antikoagulacijsku terapiju je značajno niži od rizika ponovnog moždanog udara. Osobe starije od 65 godina s više od 5 CMBs (pogotovo u kortikalnoj lokaciji) i potrebom dugotrajnog uzimanja antikoagulacijske terapije uz arterijsku hipertenziju i/ili izražene WMHs imaju povišen rizik intracerebralnog krvarenja te bi prednost trebalo dati direktnim oralnim antikoagulansima ili čak zatvaranju aurikule lijevog atrija (54).

### **1.2.3. Lezije u mozgu nakon kardioloških procedura**

Klinički tih moždani infarkti se sve više prepoznaju kao komplikacija različitih kardioloških procedura. U meta analizi studija koje su se bavile stopom prevalencije novih SCI-a u ranom (do 14 dana) postoperacijskom razdoblju je pokazano kako su procedure koje uključuju manipulaciju aortom (kirurška, odnosno perkutana zamjena aortnog zaliska) najrizičnije, jer su povezane s nastankom novih lezija u 58 – 71% bolesnika, s prosječnim brojem lezija od 2 do 5 po bolesniku (60). Terapijske opcije za uspostavljenje i održavanje sinusnog ritma iz FA također su povezane s rizikom periproceduralnog moždanog udara, ali i klinički tih moždanih lezija. Nakon kateterske ablacije, unatoč periproceduralnoj antikoagulaciji, mikroembolijske lezije se događaju u 10-25% bolesnika, češće u perzistentnoj FA (61). Studije u kojima je korištena radiofrekventna ablacija su pokazale kako je intraproceduralna kardioverzija neovisni predskazatelj nastanka SCI-a, dok isto nije pronađeno kod korištenja kriobalona (62). Kliničko značenje, odnosno utjecaj na

neurokognitivnu funkciju postablacijskih SCI-a nije do kraja definiran. Čini se da većina lezija nestane nakon nekoliko mjeseci (63), kao i rani postproceduralni pad kognitivnih sposobnosti koji se vraća na početnu razinu, ili je čak bolji nakon 6 mjeseci (64).

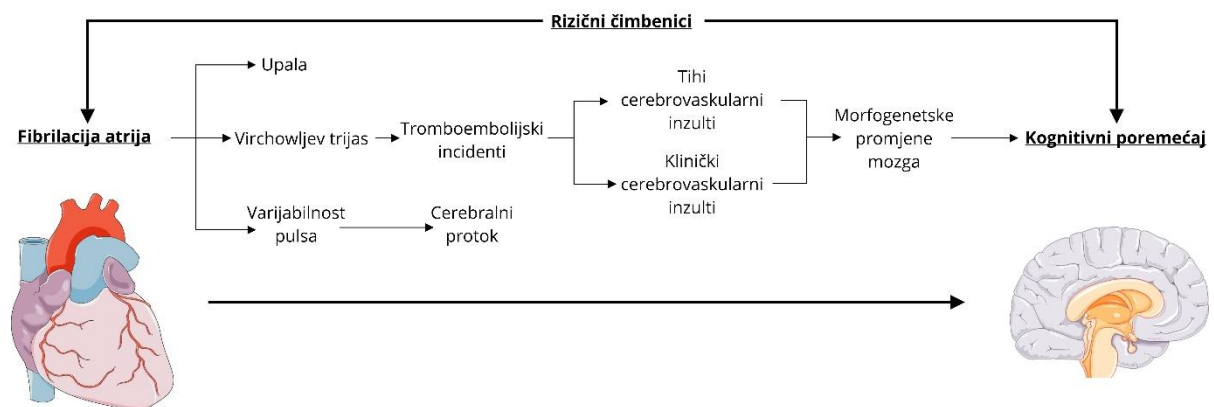
Ambulantna kardioverzija je povezana s rizikom moždanog udara, posebno uz neadekvatnu antikoagulaciju i trajanje FA >12h (65). Periproceduralni tromboembolizam se povezuje s postojanjem tromba u aurikuli lijevog atrija, promjeni mehaničke funkcije i mirovanju lijevog atrija nakon kardioverzije te prolaznom protrombotskom miljeu. Antikoagulacijska terapija dvostruko smanjuje incidenciju tromboembolijskih događaja nakon kardioverzije u odnosu bez terapije (između 0,28-0,8% naspram 1,1-2%), dok su direktni oralni antikoagulansi uspješniji u prevenciji tromboembolijskih u usporedbi s varfarinom (66). Tromboembolijski događaji se najčešće događaju unutar 3 dana, odnosno 98% njih se događa unutar 10 dana od kardioverzije (65). Svega nekoliko studija (67–70) se bavilo pitanjem incidencije SCI-a nakon kardioverzije u ambulantnih bolesnika. Bernhardt i sur. (67) su opisali kako je 4 tjedna nakon kardioverzije kojoj je prethodio transezofagusni ultrazvuk srca i minimalno trajanje antikoagulacije od 3 tjedna antagonistom vitamina K, 5% bolesnika na MR mozga razvilo klinički tihe promjene konzistentne s mikroembolizmom. Promjene su nakon 3 mjeseca imale obilježja cerebralnog infarkta. Predskazatelji lezija su bili starija životna dob i uvećanje lijevog atrija. Embolijske lezije nisu opažene u dvjema studijama s perzistentnom FA. U njima je MR mozga snimljen dan nakon kardioverzije (68) uz antikoagulaciju antagonistom vitamina K, odnosno dva tjedna nakon intervencije (69), u populaciji antikoaguliranoj većinom direktnim oralnim antikoagulansima uz korištenje 3Tesla (T) MR mozga. U populaciji bolesnika s trajanjem FA<48h, bez prethodne antikoagulacije (70), serijsko snimanje MR mozga nakon kardioverzije (1-3 sati i 7-10 dana) nije otkrilo novih embolijskih lezija. Nije poznata incidencija tih embolijskih lezija nakon elektivne kardioverzije u bolesnika s perzistentnom FA duljeg trajanja, bez periproceduralnog transezofagusnog srca, u skladu s rutinskom kliničkom praksom, niti utjecaj višestrukih kardioverzija na pojavnost lezija na mozgu kao i njihov utjecaj na kognitivnu funkciju.

#### **1.2.4. Fibrilacija atrija i kognitivna funkcija**

Ishemijski moždani udar, osim što dovodi do fragilnosti i invaliditeta, čimbenik je rizika i za razvoj kognitivnog oštećenja i demencije. Kognitivno oštećenje se definira kao pad u odnosu na prethodnu razinu izvedbe u jednoj ili više kognitivnih domena (složena pažnja, izvršna funkcija, učenje i pamćenje, jezik, perceptivna motorika ili socijalna kognitivna funkcija). Blago kognitivno oštećenje predstavlja srednji stadij iznad očekivanog kognitivnog



pada u normalnom starenju koje ne ometa svakodnevne aktivnosti. Teži stadij kognitivnog oštećenja je demencija koja utječe na sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti (71). U općoj populaciji prevalencija demencije u osoba koje su preživjele moždani udar je oko 30%, a incidencija nove demencije nakon moždanog udara raste sa 7% nakon 1 godine, na 48% nakon 25 godina od moždanog udara (72). Meta-analiza 6 prospektivnih studija s 2009 bolesnika je pokazala kako FA više nego udvostručuje rizik (omjer izgleda 2,7) razvoja kognitivnog oštećenja nakon preboljelog moždanog udara (58). Međutim, i neovisno o moždanom udaru, FA se povezuje s psihomotornim i kognitivnim oštećenjem te neuronskom ozljedom (73). Prema meta-analizi prospektivnih populacijskih studija FA nosi 45% rizik razvoja kognitivnog oštećenja u osoba koje prethodno nisu preboljele moždani udar (58). Predloženi hipotetski mehanizmi temeljem kojih FA pridonosi razvoju kognitivnog oštećenja uključuju klinički tihe moždane udare uzrokovane mikroembolijama, cerebralna mikromrvarenja, proupalno i protrombotsko stanje te hipoperfuziju mozga. U konačnici, navedeni procesi mogu rezultirati atrofijom mozga (Slika 1).



**Slika 1.** Različiti patofiziološki mehanizmi u kompleksnoj interakciji fibrilacije atrija i kognitivnog oštećenja. Slika preuzeta i prilagođena s dopuštenjem prema Dagres i sur. (2018) (71)

Osim klinički manifestnog moždanog udara, kognitivnom oštećenju mogu doprinijeti i klinički tihi moždani udari. U prospektivnoj SWISS-AF (engl. *Swiss Atrial Fibrillation Cohort Study*) studiji na 1390 bolesnika s FA bez prethodnog kliničkog moždanog udara, prisustvo kortikalnih i velikih (>20 mm) subkortikalnih infarkta je bilo povezano s lošijom kognitivnom funkcijom (42). Slično je primijećeno i u ARIC-NCS (engl. *Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive*) studiji nakon 20 godina praćenja (74); uzimajući u obzir

kardiovaskularne čimbenika rizika, uključujući klinički ishemijski moždani udar, pad kognitivnih sposobnosti je opažen samo u podskupini bolesnika s FA i SCI.

U populacijskoj studiji (75), prisutnost cerebralnih mikrokrvarenja je bila povezana sa ubrzanim kognitivnim oštećenjem, ali u kohorti bolesnika s FA (42) povezanost nije opažena. Pretpostavljalo se kako oralna antikoagulacijska terapija pridonosi razvoju mikrokrvarenja, međutim isto nije potvrđeno u prospektivnom istraživanju (59). U suprotnosti s navedenim je podatak iz retrospektivnog istraživanja, gdje su supratherapeutske vrijednosti varfarina bile povezane s većim rizikom razvoja demencije (76).

U traženju odgovora, istraživana je uloga upalnog procesa u patofiziologiji nastanka FA, ali i uloga aritmije u poticanju upalnog odgovora. Smatra se da upalni milje potiče hiperkoagulabilnost, stvaranje tromba i rizik za moždani udar, kao i cerebrovaskularnu disfunkciju. Konačno, povišene su vrijednosti markera upalnog zbivanja u FA bile povezivane s kognitivnim oštećenjem (77).

U velikoj populacijskoj studiji sa 4759 sudionika, niža vrijednost perfuzije mozga, mjerena fazno-kontrastnim MR-om, tijekom 7-godišnjeg praćenja je bila povezana s gubitkom volumena mozga, ubrzanim kognitivnim oštećenjem i većim rizikom od razvoja demencije (78). Pokazano je kako bolesnici s FA imaju manji volumen mozga, posebno sive tvari i slabije kognitivne rezultate, uz značajnu povezanost ovih varijabli s trajanjem aritmije (79). Rezultati sugeriraju kumulativni negativni učinak FA na mozak neovisno o moždanom udaru. U ARIC-NCS studiji (80), FA je bila povezana s manjim regionalnim volumenima mozga (uključujući sljepoočne, okcipitalne i parijetalne režnjeve; duboku sivu tvar; područje obilježja Alzheimerove bolesti i hipokampus). Povezanost je ostala prisutna i nakon prilagodbe za prisutnost markera subkliničke cerebrovaskularne bolesti (mikrokrvarenja i mikroinfarkti). Zanimljivo je kako istraživanja na mlađoj populaciji bolesnika nisu povezala FA i manji volumen mozga (81), što dodatno naglašava mogući negativan učinak duljeg trajanja izloženosti mozga učincima FA. Važnost opterećenja FA-om naglašava i podatak kako je relativni rizik razvoja demencije veći u bolesnika s FA mlađih od 70 godina (82). S obzirom na značajniju povezanost FA i volumena sive tvari, koja je i metabolički zahtjevnija, moguće je kako hipoperfuzija mozga u FA potencijalno igra ulogu u nastanku atrofije mozga. U kohorti starijih (prosječna dob 79,5 godina) bolesnika s perzistentnom FA je utvrđeno da imaju manji volumen mozga, manji protok krvi kroz mozak i manje procijenjenu perfuziju mozga mjerenu fazno-kontrastnim MR-om u usporedbi s osobama iste životne dobi u sinusnom ritmu, ali i u bolesnika s paroksizmalnom FA, koji su za vrijeme snimanja MR-a

bili u sinus ritmu (83). Nadalje, nije bilo razlike u navedenim parametrima između bolesnika s paroksizmalnom FA i kontrolne skupine. Izgleda da su štetni hemodinamski učinci vezani za postojanje FA u vrijeme snimanja mozga najvažnija odrednica ove opažene razlike. Među skupinama nije bilo razlike u kognitivnim testovima. Nažalost, nisu prikazani podatci o opterećenju FA-om, kao ni vrijeme trajanja zadnje epizode FA. U bolesnika sa zatajenjem rada srca, FA je bila čimbenik lošije kognitivne funkcije, moguće kroz povezanost s nižim vrijednostima brzine protoka kroz srednju cerebralnu arteriju (84). Reguliranje R-R intervala ablacijom atrioventrikulskog čvora pokazalo se povoljnim u maloj studiji u bolesnika s perzistentnom FA, u smislu poboljšanja protoka krvi kroz frontalni i temporalni režanj, kao i rezultata testova pamćenja i učenja (85). Osim navedenih podataka o mjerenoj perfuziji mozga u perzistentnoj FA, kroničnim smanjenjem protoka krvi kroz mozak posljedično aritmiji, povećavaju se morfološke manifestacije bolesti malih cerebralnih krvnih žila kao što su lezije bijele tvari (52).

S obzirom na mnoštvo podataka o povezanosti FA i kognitivnog oštećenja, EHRA preporučuje kako kognitivnu procjenu treba provesti u bolesnika s FA i sumnjom na kognitivno oštećenje (71). Nadalje, u ljudi s kognitivnim oštećenjem treba razmisliti o metodama probira za dijagnozu FA (86). Procjenu kognitivne funkcije bi trebalo obaviti na prvom pregledu i zatim jednom godišnje. Preporučuje se primjena odobrenih testova kao što su Montrealski test kognitivne procjene (engl. *The Montreal Cognitive Assessment - MoCA*) ili Folsteinov mini test mentalnog stanja (engl. *Folstein Mini-Mental State Examination - MMSE*), ali i primjena upitnika kojima bolesnici ocjenjuju utjecaj ishoda liječenja na kognitivno funkcioniranje, kao što je PROMIS (engl. *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*) test kognitivne funkcije (87).

Iako točni mehanizmi kognitivnih poremećaja u bolesnika s FA nisu u potpunosti poznati, potrebno je utvrditi što optimalniji način prevencije kognitivne disfunkcije za određenog bolesnika. Iz opservacijskih studija postoje podatci kako antikoagulacijska terapija ne prevenira samo moždani udar, već i kognitivnu disfunkciju, čak i u niskorizičnih bolesnika koji inače ne bi trebali antikoagulacijsku terapiju za prevenciju moždanog udara (88). Premda se može očekivati kako strategija kontrole ritma kroz postizanje sinusnog ritma može rezultirati poboljšanim minutnim volumenom srca i cerebralnom perfuzijom i tako ublažiti rizik od kognitivnog oštećenja, trenutačno ne postoje čvrsti podatci koji bi to potvrdili. Farmakološka kontrola ritma je bila povezana s manjim rizikom razvoja demencije u odnosu na terapiju kontrole frekvencije u nacionalnoj kohortnoj studiji (89), posebno u mlađih bolesnika s manje čimbenika rizika za moždani udar. Iako je u ranom razdoblju nakon

kateterske ablacije uočen pad kognitivnih sposobnosti u odnosu na stanje prije ablacije (90), u dugoročnom razdoblju katetersku ablaciju se povezuje s manjom incidencijom demencije u odnosu farmakološku terapiju (91). Međutim, značajan nedostatak dokaza iz randomiziranih kontroliranih studija sprječava donošenje čvrstih zaključaka o učincima kateterske ablacije na kognitivnu funkciju.

### **1.3. Protok krvi kroz mozak**

Protok krvi kroz mozak se odvija kroz dvije unutarnje karotidne arterije i dvije vertebralne arterije u omjeru 70:30% (92). Na bazi mozga arterije se spajaju i čine Willisov prsten. Unutarnje karotidne arterije tvore prednju cirkulaciju mozga koja krvlju opskrbljuje frontalni, parijetalni i dio temporalnog režnja te bazalne ganglije, dok vertebralne arterije tvore stražnju cirkulaciju koja krvlju opskrbljuje mali mozak, okcipitalni režanj, dio temporalnog režnja, moždano deblo, talamus i dio hipokampusa. Ove arterije se centrifugalno granaju, prolaze površinom mozga i tvore pijalne arterije od kojih potječu penetrirajuće arterije i arteriole u moždanom tkivu gdje se konačno granaju u kapilare (93). Moždani protok krvi se obično izražava u tkivno specifičnim jedinicama (ml/min/100g moždanog tkiva) i normalna vrijednost u budnih ljudi je ~50 ml/min/100g (94).

Neuronska aktivnost je usko povezana sa staničnim metabolizmom i protokom krvi kroz mozak; čak i kratki prekidi protoka negativno utječu na kognitivnu funkciju. Stoga u cerebrovaskularnom sistemu postoji čvrsta regulacija koja osigurava usklađenost između metaboličkih potreba neurona i protoka krvi koji osigurava te potrebe. Iako je moždani cirkulacijski sustav dobro inerviran simpatičkim živcima, središte regulacije je moždana mikrocirkulacija koja se sastoji od dovodnih arteriola, kapilara u središtu te odvodnih venula. Protok krvi kroz središte ove jedinice je primarno reguliran mišićnom aktivnošću pijalnih arterija i arteriola te je podložan dinamičnim promjenama ovisno o lokalnoj regulaciji, rezultirajući heterogenošću kapilarnog protoka (95). Regulatorni mehanizmi koji utječu na protok krvi kroz mozak su: autoregulacija, kemoregulacija, neuralna regulacija i o endotelu ovisna regulacija. Autoregulacija se odnosi na odgovor moždane cirkulacije na promjene tlaka moždane perfuzije ovisno o arterijskom tlaku i položaju tijela. Zahvaljujući autoregulaciji, protok krvi kroz mozak je podložan malim oscilacijama ( $\pm 10\%$ ) unatoč razmjerno velikim oscilacijama srednjeg arterijskog tlaka između ~50 i 150 mmHg. To se postiže regulacijom cerebrovaskularne rezistencije kroz vazodilataciju i vazokonstrikciju zahvaljujući vaskularnim mišićnim stanicama osjetljivima na promjene tlaka. U slučaju brzih promjena sistemskog arterijskog tlaka (sekunde, minute), protok krvi kroz mozak postaje nestabilniji i pokazuje

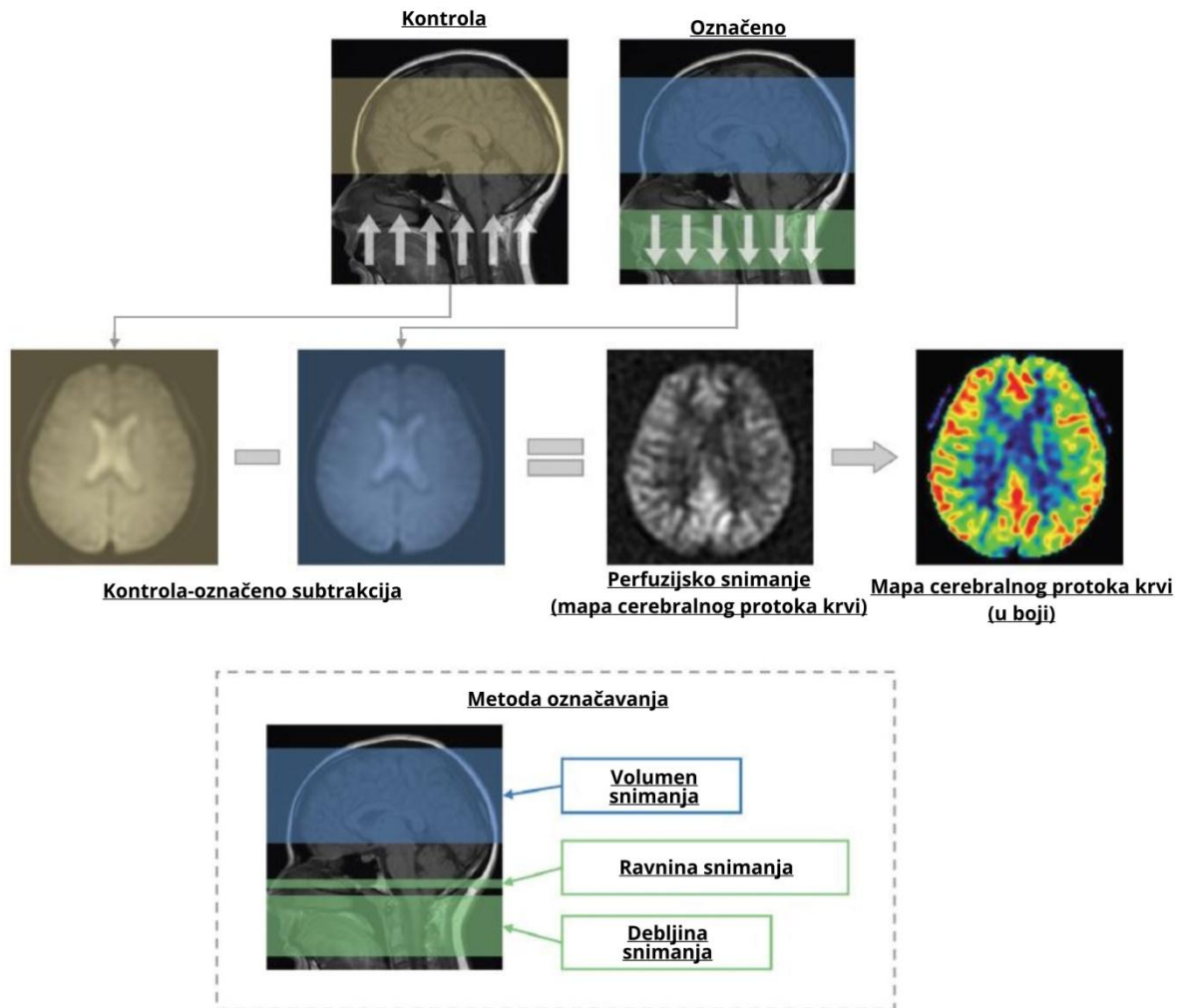
znatnije varijacije. Kemoregulacija uključuje odgovore krvožilja na promjene u parcijalnim tlakovima plinova u krvi - CO<sub>2</sub> i O<sub>2</sub>. Neuralna regulacija se odnosi na lokalne promjene protoka krvi ovisno o neuronskoj aktivaciji u moždanom parenhimu. O endotelu ovisna regulacija podrazumijeva ulogu vaskularnih endotelnih stanica na tonus krvožilja i posljedično na protok krvi. Važna komponenta moždane mikrocirkulacije je i krvno-moždana barijera koja predstavlja selektivnu barijeru i transportni aparat, uglavnom formiran od endotelnih stanica koje su međusobno povezane tijesnim spojevima i potpomognute pericitima, astrocitima i bazalnom laminom (96). Kliničke posljedice zatajenja autoregulacije mogu rezultirati hipoperfuzijom ili ishemijom, odnosno hiperperfuzijom uslijed porasta tlaka u mikrocirkulaciji, oštećenjem krvno-moždane barijere i u konačnici edemom mozga.

### **1.3.1. Mjerenje perfuzije mozga**

Tehnike za mjerenje regionalne perfuzije mozga na mikrovaskularnoj razini uključuju pozitronsku emisijsku tomografiju (PET), jednofotonsku emisijsku kompjutoriziranu tomografiju (engl. *Single Photon Emission Computed Tomography* - SPECT), ksenonsku kompjutoriziranu tomografiju (engl. *Xenon-enhanced Computed Tomography*) i MR dinamičke osjetljivosti s kontrastom (engl. *Dynamic Susceptibility Contrast MRI* - DSC-MR). Za mjerenje na makrovaskularnoj razini, odnosno protoka krvi kroz mozak, koriste se fazno kontrastna MR angiografija, klasična rentgenska angiografija i Doppler transkranijски ultrazvuk. Trenutačno se zlatnim standardom u mjerenju moždanog protoka krvi smatra <sup>15</sup>O<sub>2</sub> PET (97).

Označavanje arterijskog spina (engl. *Arterial Spin Labeling* - ASL) je neinvazivna tehnika magnetske rezonancije za proučavanje moždane perfuzije tijekom vremena. Ova tehnika ne zahtijeva vanjska kontrastna sredstva, već koristi endogeno kontrastno sredstvo (krv) te se osniva na manipulaciji MR signalom označenih protona u vodi arterijske krvi prije nego ona dospije u različita moždana područja. Perfuzija tkiva mjerena ASL-om procjenjuje brzinu isporuke hranjivih tvari, uključujući kisik, kroz protok krvi na razini kapilara, što se razlikuje od makrovaskularnog protoka krvi u arterijama i venama koji se može procijeniti drugim MR tehnikama. Na taj način, ASL pruža relativno reproducibilno kvantitativno mjerenje mikrovaskularne perfuzije mozga ili protoka krvi kroz mozak, kao i drugih hemodinamskih parametara kao što su arterijski volumen krvi ili vrijeme prolaska krvi kroz arterije (98,99). Metodom oduzimanja između dviju slika s različito manipuliranom krvi izdvoji se statički protonski signal iz ostalog tkiva, pa preostaje samo signal od arterijske krvi dospjele u to područje. Postoji nekoliko varijacija ASL-a temeljenih na metodi označavanja

vode u arterijskoj krvi, a pseudokontinuirani ASL (pCASL) se preporučuje kao optimalna strategija označavanja (Slika 2).



**Slika 2.** Slike prikazuju osnovni koncept označavanja arterijskog spina (ASL) i regije snimanja i označavanja. Kontrolne slike se snimaju u regiji interesa, a označene slike se dobivaju kombiniranjem radiofrekvencijskih impulsa i gradijenata kako bi se invertirala uzdužna magnetizacija protona u krvi u ploči ili ravnini označavanja, proksimalnoj od volumena snimanja. Tijekom snimanja slika dobivaju se označene i kontrolne uparene slike (gornji red). U označenoj slici protoni u krvi su invertirano magnetizirani, dok u kontrolnoj slici nisu. Oduzimanjem parova (srednji red) označenih i kontrolnih slika eliminira se statički intenzitet signala tkiva iz parenhima i dobiva intenzitet signala perfuzijskih slika povezanih s protokom krvi kroz mozak. U pseudokontinuiranom ASL-u (pCASL) (donji red), protoni u krvi su invertirani dok prolaze kroz ravninu snimanja. Kod pulsirajućeg ASL-a (pASL), svi protoni u krvi arterijske opskrbe mozga su invertirani istovremeno u debeloj ploči označavanja. Slika preuzeta i prilagođena s dopuštenjem prema Iutaka i sur.(2023) (99)

Između ASL i  $^{15}\text{O}_2$  PET je pokazana dobra korelacija vrijednosti perfuzije mozga (100). ASL se obično uspoređuje i s PET-om koji koristi  $^{18}\text{F}$  fluorodeoksiglukozu (FDG). Iako ove tehnike mjere različite fiziološke parametre (protok krvi u ASL, u odnosu na brzinu potrošnje glukoze

u FDG PET), moždana perfuzija i metabolizam su usko povezani u normalnim uvjetima te mjerenja koreliraju. Prednosti ASL tehnike u odnosu na prethodno nabrojane su neizlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju ili kontrastom sredstvu te prikaz cijelog mozga uz visoku prostornu rezoluciju. Nedostaci su relativno nizak omjer signala i šuma, osjetljivost na pomicanje glave te nestandardiziranost postupka snimanja i metodologije analize mjerenja (101). Imajući u vidu potencijalno široku upotrebu, 2015. godine je izdan konsenzus dokument sa preporukama za upotrebu ASL-a u kliničkoj praksi (102). Za studije ASL-a poželjna je jakost polja od 3T zbog boljeg omjera signala i šuma. Međutim, u usporedbi s 3,0T MR, pokazano je i kako mjerenja sa 1,5T MR-om uz korištenje pCASL tehnike ASL-a imaju umjerenu do visoku razinu ponovljivosti i pouzdanosti za većinu regija mozga (103).

Poznato je da na protok krvi kroz mozak mogu utjecati mnogi fiziološki čimbenici ili životne navike. Od njih su najvažniji životna dob (globalna perfuzija mozga se s porastom životne dobi smanjuje otprilike 0,53% godišnje i efekt dobi je značajan iza petog desetljeća života), spol (perfuzija je u žena prosječno viša oko 10%), stanje sitosti (unos glukoze rezultira regionalnim smanjenjem perfuzije), unos kofeina (akutni unos kofeina smanjuje globalnu perfuziju za ~10% skoro sat i pol nakon unosa), pušenje (kronično pušenje smanjuje perfuziju oko 9%, dok akutni unos može povisiti perfuziju), unos alkohola (kronično konzumiranje alkohola smanjuje perfuziju oko 7,5%), tjelovježba (porast perfuzije mozga oko 20%) (104). Nadalje, sastav krvi također utječe na perfuziju mozga; visoki hematokrit smanjuje globalnu perfuziju, hipoksija i hiperkapnija snažno povisuju globalnu perfuziju, ali i utječu na regionalnu redistribuciju protoka, dok hipokapnija djeluje suprotno. Posljedica navedenog može biti znatna varijabilnost vrijednosti mjerenja perfuzije mozga između subjekata (16,2%), ali i unutar subjekta (4,8%) (105), zbog čega je potrebna pažljiva priprema bolesnika za snimanje (101). Prosječna vrijednost perfuzije sive tvari cijelog mozga dobivena ASL-om je 40-100 ml/min/100g, dok je perfuzija sive tvari 2-2,5 puta veća u odnosu na bijelu tvar (102). Osim globalne perfuzije mozga, specifične regije interesa se mogu automatski ili ručno segmentirati kako bi se mjerio regionalni protok krvi.

### **1.3.2. Srce i perfuzija mozga**

Nije točno utvrđen prag ispod kojeg nastupa ishemija, ali su procjene kako postojano smanjenje protoka krvi kroz mozak od 20-30% uzrokuje ishemiju unutar nekoliko minuta (106). Osim akutne ishemije koja klasično uzrokuje simptome tranzitorne ishemijske atake (TIA) ili moždanog udara, u posljednje vrijeme se opisuje značaj kroničnog, umjerenijeg smanjenja protoka krvi kroz mozak, za kojeg se smatra da utječe na moždano zdravlje,

primarno manifestirajući se kroz neurokognitivne poremećaje uključujući Alzheimerovu bolest i vaskularnu demenciju. Hipoperfuzija može biti perzistentna odnosno postojana, ili fazična odnosno privremena (107). Arterijska hipertenzija se smatra glavnim čimbenikom rizika za bolest malih krvnih žila mozga koju se povezuje s kroničnom blagom hipoperfuzijom. Epidemiološke studije su utvrdile povezanost kardiovaskularnih čimbenika rizika kao što su arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, debljina, pušenje ili hiperlipidemija s Alzheimerovom demencijom (108). U velikoj populacijskoj studiji, smanjenje protoka krvi kroz mozak je prethodilo padu kognitivnih sposobnosti i atrofiji hipokampusa (109). S obzirom na nepostojanje vlastitih zaliha energije, mozak ovisi o konstantnoj dopremi metabolita i normalnom funkcioniranju kardiovaskularnog sustava. U bolesnika sa uznapredovalim sindromom zatajenja rada srca (110,111) je pokazano kako postoji regionalno i globalno smanjenje perfuzije i protoka krvi za 14-30% u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Nadalje, pokazano je i kako nakon resinkronizacijske terapije i transplantacije srca dolazi do oporavka moždanog protoka (112,113). Povezanost perfuzije mozga i ejeckijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricle ejection fraction - LVEF*) nije jasno dokazana; u istraživanju Choi i sur.(114) NYHA status i razina pro-BNP-a su utjecali na perfuziju, ali ne i LVEF, dok je u istraživanju Lončar i sur.(115) LVEF bila neovisni predskazatelj protoka krvi kroz mozak. U novijem istraživanju Erkelensa i sur. (116), u kojem je korištena ASL tehnika, nije bilo razlike u globalnoj i regionalnoj perfuziji mozga između bolesnika s neishemijskom dilatacijskom kardiomiopatijom i zdravih kontrolnih ispitanika. Smatra se da je navedeno posljedica održanih kompenzacijskih mehanizama, primarno autoregulacije. Iscrpljenjem daljnjih mogućnosti kompenzacije, primarno vazodilatacije, dolazi do regionalnih ispada perfuzije (117) i atrofije u kritičnim regijama kao što su medijalni temporalni režanj (118). Uočena je povezanost smanjenog volumena hipokampusa i slabijih kognitivnih sposobnosti u bolesnika s kroničnim zatajenjem rada srca (119). Posljedično, podatci iz opservacijskih studija ukazuju na to da >40% bolesnika sa zatajenjem rada srca pokazuje smetnje kognitivnog funkcioniranja (120).

### **1.3.3. Fibrilacija atrijsa i perfuzija mozga**

Hemodinamski učinci fibrilacije atrijsa mogu biti izazvani oštećenjem mehaničke funkcije atrijsa i nepravilnosti ciklusa sistole i dijastole klijetki. Navedeno može uzrokovati smanjenje srčanog minutnog volumena, povećanje tlaka u plućima i smanjenje sistemskog arterijskog tlaka. Učinci FA na cerebralnu hemodinamiku nisu opsežno istraživani. Objektivna zapreka je relativna nedostupnost moždane cirkulacije, posebno distalno od



Willisovog prstena, samim time i nemogućnost dobivanja pouzdanih mjerenja. U ranom istraživanju Lavyja i sur. (121) regionalna perfuzija mozga, mjerena nakon inhalacije radioaktivnog ksenona, je bila snižena u neselektiranoj skupini bolesnika s kroničnom FA u odnosu na zdrave ispitanike. Zanimljivo, razlika od 13-17% manjeg protoka je opažena samo u dobnoj skupini mlađih od 65 godina. Koristeći istu metodu mjerenja, Petersen i sur. (122) su pokazali poboljšanje regionalne perfuzije mozga 30 dana nakon kardioverzije iz perzistirajuće FA u ritam sinusa. Nasuprot tome, prosječna brzina protoka kroz srednju moždanu arteriju na transkranijском ultrazvuku se nije razlikovala između bolesnika s paroksizmalnom FA i zdravih kontrola u istraživanju Porebske i sur. (123), premda je uočeno poboljšanje protoka 24h nakon farmakološke kardioverzije u ritam sinusa u 12 bolesnika. Elbers i sur. (124) su, istražujući mikrovaskularnu sublingvalnu perfuziju, nagovijestili kako globalni hemodinamski parametri, kao što je srednji arterijski tlak, ne odražavaju mikrovaskularnu perfuziju. Naime, poboljšanje sublingvalne mikroperfuzije nakon kardioverzije iz FA nije bilo povezano s promjenama arterijskog tlaka. Akutno poboljšanje tkivne saturacije mozga, mjereno infracrvenom spektroskopijom, nakon kardioverzije u studiji Wutzlera i sur. (125) također nije bilo povezano sa promjenama srednjeg arterijskog tlaka ili značajnim usporenjem frekvencije srca. U bolesnika s neuspjelim kardioverzijom u sinus ritam, nije zapažena promjena tkivne saturacije mozga. Pokušavajući dati odgovor na pitanje kako FA utječe na hemodinamske parametre distalne cirkulacije mozga na arteriolalnoj i kapilarnoj razini, Saglietto i sur. su izveli eksperimentalne studije na modelu cerebralne cirkulacije. U istraživanjima (126,127) je pokazano kako FA, za razliku od sinusnog ritma, izlaže moždanu cirkulaciju većoj varijabilnosti hemodinamskih parametara, osobito u distalnoj cirkulaciji, rezultirajući hipoperfuzijskim događajima u arteriolama i hipertenzivnim događajima u kapilarama. Nadalje, brže frekvencije ( $\geq 90/\text{min}$ ) klijetki u FA su bile povezane sa progresivnim povećanjem tih kritičnih cerebralnih hemodinamskih događaja, dok su bradikardne epizode ( $\leq 50/\text{min}$ ) bile povezane s hipoperfuzijom u proksimalnoj (do srednje cerebralne arterije) cirkulaciji mozga. Eksperimentalna opažanja su potvrđena *in vivo* (128), kada je uspostavljanje sinusnog ritma nakon EKV u bolesnika s FA bilo povezano sa smanjenjem ekstremnih hemodinamskih događaja u moždanoj mikrocirkulaciji. Rezultati pokazuju da hemodinamske promjene povezane s 'nepravilno nepravilnim' ritmom u FA, iako se relativno apsorbiraju na sistemskoj razini (vrijednost arterijskog tlaka nije varirala od otkucaja do otkucaja prije i nakon EKV) zahvaljujući učinkovitim kratkoročnim mehanizmima, nisu sasvim kontrolirane duž cerebrovaskularne cirkulacije. Potvrda tome je i podatak kako smanjenje hemodinamskog opterećenja moždane cirkulacije nije opaženo u

bolesnika s undulacijom atrijske, aritmijom karakteriziranom pravilnijim srčanim ritmom za razliku od FA. U prilog navedenom govore i podatci o poremećenoj reaktivnosti cerebralne krvožilja na CO<sub>2</sub>, oscilacije arterijskog tlaka i na vizualne stimuluse kao indikatorima smanjene cerebrovaskularne vazodilatatorne rezerve i mogućnosti autoregulacije protoka krvi kroz mozak i neurovaskularnog povezivanja. U bolesnika s FA, reaktivnost na CO<sub>2</sub> je bila ~30% niža, mogućnost ublažavanja fluktuacija arterijskog tlaka ~23% niža, a mogućnost neurovaskularnog povezivanja gotovo u potpunosti ugašena u odnosu za zdrave ispitanike i bolesnike s arterijskom hipertenzijom (129,130), bez razlika između paroksizmalne i perzistentne FA. Jedno od potencijalnih objašnjenja za spomenute rezultate cerebrovaskularne disfunkcije je i oštećenje endotela, odnosno endotelna disfunkcija zbog turbulentnog protoka krvi i naprezanja stijenke žila u FA (131). Rezultati ovih akutnih hemodinamskih studija daju naslutiti kako u FA postoje opterećenja cerebrovaskularne mikrocirkulacije u svakom srčanom ciklusu, uz smanjene mogućnosti adaptacije. Patomorfološke korelacije navedenog se očituju u oštećenju bijele tvari i mikroinfarktima mozga (hipoperfuzija) i cerebralnim mikrokrvarenjima (hiperperfuzija), a u konačnici potencijalno i funkcionalnim promjenama mozga u vidu kognitivnog oštećenja. Naznaku kako akutna hemodinamska opterećenja mogu izazivati kronične promjene moždane cirkulacije dala je presječna studija Gardasdotir i sur. (83) na starijoj populaciji ispitanika. Skupina bolesnika s perzistentnom FA je imala manji protok krvi kroz mozak i procijenjenu perfuziju mozga od bolesnika s paroksizmalnom FA (sinus ritam u vrijeme snimanja MR; -8%) i kontrola bez anamneze FA (-13%). Ista grupa istraživača je dala nagovijestiti kako se perfuzija mozga, mjerena ASL-om, može poboljšati nakon uspješne kardioverzije i održavanja sinusnog ritma, za razliku od bolesnika kojima je kardioverzija bila neuspješna (132). Sličan učinak je pokazala i kateterska ablacija u istraživanju Takahashija i sur. (133). Šest mjeseci nakon ablacije, mjereći fazno - kontrastnim MR-om, pokazali su poboljšanje protoka krvi i procijenjene perfuzije mozga, osobito u bolesnika s perzistentnom FA u odnosu na bolesnika s FA liječene farmakološki. Poboljšanje cerebralne hemodinamike nije imalo utjecaja na volumen mozga i hipokampusa, dok učinak na kognitivnu funkciju nije istraživao. I ovi rezultati sugeriraju kako je opterećenje FA-om važan čimbenik utjecaja na moždanu cirkulaciju.

Međutim, postoji nezadovoljena potreba za dodatnim literaturnim dokazima, posebno u vezi s zbunjujućom pristranošću koegzistirajućih obilježja bolesnika i komorbiditeta, različitog opterećenja FA-om među skupinama bolesnika i opsega analize perfuzije mozga. Ostaje nejasno koji bolesnici s FA imaju najviše koristi od strategije kontrole ritma u smislu

parametara moždane perfuzije. Nije poznato je li razina opterećenja FA-om povezana s promjenama u moždanoj perfuziji. Konačno, ostaje nepoznato u kojoj mjeri drugi kardiovaskularni čimbenici rizika dodatno doprinose smanjenoj perfuziji mozga, uz mehanizme povezane s aritmijom, kao što su varijabilnost srčanog ritma i nedostatak atrijalne kontrakcije.

#### 1.4. Neurološki biomarkeri

S obzirom na mnoštvo podataka iz literature koji ukazuju na povezanost FA i moždanog zdravlja, postoji interes za neurološkim biomarkerima koji bi se potencijalno mogli koristiti pri stratifikaciji rizika i za dijagnostičko testiranje u populaciji s FA. Početni naponi da se identificiraju neurološki biomarkeri iz tjelesnih tekućina usredotočili su se na cerebrospinalnu tekućinu jer je, u usporedbi s krvlju, bliža izvanstaničnom prostoru mozga i sadrži veće koncentracije proteina izvedenih iz središnjeg živčanog sustava. Uspostava četvrte generacije imunoloških testova donijela je mogućnost dobivanja brzih i pouzdanih mjerenja proteinskih biomarkera iz uzoraka krvi. Novi dokazi iz literature upućuju na to kako poremećaji protoka u bolesnika s FA mogu poremetiti krvno-moždanu barijeru, izlažući središnji živčani sustav ozljedi s posljedičnim rizikom različitog stupnja kognitivnog oštećenja (134). Studije sugeriraju da bi poremećaj krvno-moždane barijere mogao potaknuti periferno otpuštanje markera ozljede stanica u mozgu, kao što su glijalni fibrilarni kiseli protein (engl. *Glial Fibrillary Acidic Protein - GFAP*), serumski laki lanac neurofilamenta (eng. *Serum Neurofilament Light - sNfL*) i ubikvitin karboksil - terminalna hidrolaza L1 (engl. *Ubiquitin C-terminal Hydrolase - L1 - UCH-L1*) (135–138).

GFAP je strukturni protein koji je prvenstveno prisutan u astroglijalnim stanicama središnjeg živčanog sustava koje su integralni dio krvno-moždane barijere. Uvelike je specifičan za središnji živčani sustav, iako se može naći u Schwannovim stanicama perifernog živčanog sustava i crijevnim glija stanicama. Njegove su razine niske u perifernoj krvi zdravih osoba u fiziološkim okolnostima (139). Marker je oštećenja astrocita u sivoj i bijeloj tvari. Ranije je pokazano da se povećane razine GFAP-a u plazmi mogu vidjeti u slučajevima traumatske ozljede mozga ili leđne moždine, dok je uslijed oštećenja krvno-moždane barijere, koncentracija GFAP-a brzo povećana u hemoragijskom moždanom udaru (140). Povišene vrijednosti GFAP-a su bile povezane s razvojem demencije i bržeg pada kognitivnih sposobnosti u prospektivnoj kohortnoj studiji (141). Pozitivna dinamika koncentracije GFAP-a je uočena i u okolnostima globalne ishemije mozga uslijed srčanog aresta (142). Atomska masa GFAP-a je ~50 kDa s poluživotom u plazmi od 24-48 sati (143).

UCH-L1 je dio ubikvitin-proteasomskog sustava koji se prvenstveno izražava u neuroendokrinim stanicama i neuronima središnjeg živčanog sustava i ima složenu ulogu u regulaciji razgradnje proteina. Ponekad se nalazi u tumorima koji potječu iz tkiva koja ga obično ne izražavaju, poput zloćudnih tumora gušterače, dojke i debelog crijeva. U središnjem živčanom sustavu UCH-L1 ima važnu ulogu u popravku oštećenih neurona i aksona (138). Serumske razine su povećane u slučajevima traumatske ozljede mozga. Atomska masa UCH-L1 je ~26 kDa s poluživotom u plazmi od 7-9 sati (143,144). Važnost njegova određivanja u bolesnikâ s FA temelji se na mogućoj ozljedi neurona uslijed oštećenja krvno-moždane barijere tijekom aritmije, iako nije bilo dostupnih podataka o razinama UCH-L1 u bolesnika s FA.

Serumski neurofilamentni laki proteini (sNfL) su aksonski proteini koji se nalaze u velikim, mijeliniziranim aksonima središnjeg i perifernog živčanog sustava. U fiziološkim uvjetima, male količine sNfL-a se oslobađaju tijekom razvoja mozga i sazrijevanja, dok je pokazano značajno povišenje koncentracije s povećanjem životne dobi (145). Kada dođe do oštećenja aksona ili degeneracije neurona, otpušta se u većim količinama u moždanu intersticijsku tekućinu, cerebrospinalnu tekućinu i krv (146). Pokazalo se da su njegove razine povećane u različitim neurološkim patologijama, kao što su ishemijski moždani udar, multipla skleroza, neurodegenerativne bolesti, demencije i traumatske ozljede mozga (147). Upotreba sNfL se pokazala korisnom za monitoranje pada kognitivne funkcije u kratkoročnom razdoblju te je korelirala sa nalazom slikovnih pretraga (148). Serumska koncentracija sNfL je bila značajan i neovisan predskazatelj kardiovaskularnih ishoda, uključujući kardiovaskularnu smrtnost i moždani udar u prospektivnoj studiji (149). Atomska masa sNfL-a je ~70 kDa, dok njegov poluživot u plazmi varira od nekoliko dana do nekoliko tjedana (143,146).

Kronična hipoperfuzija mozga može uzrokovati vaskularnu endotelnu disfunkciju, oštećenje krvno-moždane barijere, mijelinske ovojnice aksona, bijele tvari i strukture neurona. Animalne studije su pokazale da se nakon 8 tjedana kronične cerebralne ishemije broj astrocita značajno povećao uz porast gustoće bojenja GFAP-a; smrt neurona je opažena nakon 15 dana osobito u korteksu i hipokampusu izazivajući kognitivno oštećenje (150). Polymeris i sur. (136) su pronašli neovisnu pozitivnu povezanost između koncentracije sNfL-a i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbroja u bolesnika s FA bez prethodno preboljelog moždanog udara. Nadalje, postojala je pozitivna korelacija između sNfL-a i volumena hiperintenziteta bijele tvari kao jednog od markera hipoperfuzije mozga. Štoviše, primjećena je inverzna korelacija sNfL-a i srednjeg arterijskog tlaka, što dodatno sugerira kako bi hipoperfuzija mozga mogla biti jedan

od čimbenika povišene koncentracije sNfL-a. U retrospektivnoj analizi Sjölin i sur. (137) bolesnici s FA su imali povišene vrijednosti sNfL-a u odnosu na kontrolnu skupinu. Razlika u bolesnika s FA je bila izraženija kada su bili u ritmu FA u vrijeme uzorkovanja krvi, nego kad nisu (15% naspram 10%). Zanimljivo je da upotreba antikoagulacijske terapije nije utjecala na vrijednosti sNfL-a što bi moglo sugerirati kako oštećenje mozga u FA postoji i neovisno o embolijskim incidentima. Moguće astroglialno oštećenje u bolesnika s FA bez anamneze moždanog udara sugerira retrospektivna studija Galenko i sur. (135) u kojoj su pronađene više vrijednosti GFAP-a u odnosu na kontrole i nakon multivarijantne prilagodbe koja je uključila dob, antikoagulacijsku terapiju i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbroj. Rezultati navedenih istraživanja upućuju na to kako se ozljeda mozga u bolesnika s FA vjerojatno razvija rano u procesu aritmije, prije nego što su prisutne kliničke manifestacije. Premda su rezultati intrigantni, mnogo pitanja u vezi uloge određivanja neuroloških biomarkera u bolesnika s FA je ostalo neodgovoreno. Studije su bile heterogene po dizajnu i uključenju različitih profila bolesnika s FA kako po aritmijskom statusu tako i u odnosu na prethodne cerebrovaskularne manifestacije. Izravno uspoređivanje s kontrolnom skupinom je ometao nedostatak slikovne analize mozga. Nadalje, nije poznato kako opterećenost FA-om ili intervencije za kontrolu ritma utječu na koncentracije navedenih biomarkera.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Glavni ciljevi ovog istraživanja su:

1. Istražiti postoje li razlike u regionalnoj perfuziji mozga na MR ASL između ambulantnih bolesnika s nedavno dijagnosticiranom perzistentnom FA uz adekvatnu kontrolu odgovora klijetki i bolesnika bez poremećaja srčanog ritma sličnog kardiovaskularnog rizičnog profila.
2. Utvrditi dolazi li do poboljšanja regionalne perfuzije mozga na MR ASL metodi nakon postizanja i održavanja sinusnog ritma putem električne kardioverzije, odnosno ispitati što se događa s perfuzijom mozga u slučaju neuspjele EKV ili povrata perzistentne FA.

Sporedni ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi postojanje i brojnost klinički tihih lezija mozga na MR u adekvatno antikoaguliranih bolesnika s perzistentnom FA i usporediti ih s kontrolnom skupinom ispitanika sličnog kardiovaskularnog rizičnog profila.
2. Odrediti stupanj neurološke ozljede putem određivanja koncentracije specifičnih neuroloških biomarkera (sNfL, GFAP, UCH-L1) u bolesnika s perzistentnom FA i usporediti ih s kontrolnom grupom ispitanika sličnog kardiovaskularnog rizičnog profila.
3. Utvrditi je li postupak EKV povezan s nastankom novih lezija u mozgu na MR ili promjenom u serumskoj koncentraciji specifičnih neuroloških biomarkera (sNFL, GFAP, UCH-L1) u adekvatno antikoaguliranih bolesnika s perzistentnom FA.
4. Istražiti postoje li razlike u samopercepciji kognitivnog funkcioniranja između bolesnika s perzistentnom FA i kontrolne skupine ispitanika, odnosno postoji li razlika u samopercepciji kognitivnog funkcioniranja nakon postupka EKV.

## **2.2. HIPOTEZE**

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Bolesnici s perzistentnom fibrilacijom atrijske imaju niže vrijednosti regionalne perfuzije mozga mjereno MR ASL metodom od kontrolne skupine ispitanika bez poremećaja ritma.
2. Nakon postupka EKV te postizanja i održavanja ritma sinusa barem 6 tjedana, dolazi do poboljšanja regionalne perfuzije mozga na MR ASL metodi.

3. Vrijednosti regionalne perfuzije mozga na MR ASL metodi ne mijenjaju se značajnije u slučaju neuspjeha EKV ili povrata perzistentne FA.
4. Vrijednosti specifičnih neuroloških biomarkera (sNfL, GFAP, UCH-L1) se razlikuju između adekvatno antikoaguliranih bolesnika s perzistentnom FA i kontrolne skupine bolesnika sličnog kardiovaskularnog rizičnog profila.
5. Šest tjedana nakon postupka EKV ne dolazi do značajnijih promjena u vrijednostima specifičnih neuroloških biomarkera (sNfL, GFAP, UCH-L1) u adekvatno antikoaguliranih bolesnika s perzistentnom FA.



### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ustroj i organizacija istraživanja**

Provedeno kliničko istraživanje je prema vrsti bilo presječno (usporedba ispitivane i kontrolne skupine), dok je u ispitivanoj skupini bilo i prospektivno (praćenje nakon intervencije). Istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti srca i krvnih žila (klinički pregled ispitanika, postupak EKV), Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju (pregled MR-om) te u Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku (analiza laboratorijskih parametara iz krvi) Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split. Koncept istraživanja je razmatran od siječnja 2021. godine. Inicijalni probir ispitanika je započeo u travnju 2021., dok je provedba istraživanja započela u svibnju 2021. i trajala do prosinca iste godine. Svakom ispitaniku je pomno objašnjeno o kakvom se istraživanju radi i koji će se postupci primjenjivati. Svaki ispitanik je dobrovoljno pristupio istraživanju i potpisao informirani pristanak prije početka istraživanja. Protokol studije je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split (klasa 500-03 / 21-01 / 86, ur. broj: 2181-147 /01 /06/ M.S.-21-02) te je provedeno slijedeći smjernice najnovije verzije Deklaracije iz Helsinkija. Istraživanje nije bilo financirano iz vanjskih izvora i ne nalazi se mogućih dodatnih sukoba interesa.

### **3.2. Ispitanici**

Ispitivanu skupinu su činili odrasli ispitanici (stariji od 18 godina) s dijagnozom perzistentne FA prema smjernicama EHRA-e (4), predviđeni za postupak elektivne EKV s liste čekanja Dnevne bolnice Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split u travnju 2021.godine. Odluka o strategiji kontrole ritma u liječenju FA je donesena prije probira za istraživanje, prema nahodanju kardiologa koji je uputio bolesnika na postupak EKV. Kriteriji isključivanja su bili: dugotrajna perzistentna FA (trajanje > 1 godine dana sadašnje epizode FA), ejekcijska frakcija lijeve klijetke <40%, teška valvularna greška, anamneza moždanog udara/tranzitorne ishemijske atake, intervencija na karotidnim arterijama, dijagnoza značajne (>70%) stenoze na slikovnim metodama ili prisustvo šuma nad karotidnim arterijama na fizikalnom pregledu, kognitivne smetnje ili demencija, liječenje od psihijatrijskih bolesti, liječenje od bolesti središnjeg živčanog sustava, prisustvo srčanih elektroničkih uređaja (elektrostimulator, kardioverter defibrilator), druge kontraindikacije za pregled MR (klaustrofobija), odbijanje sudjelovanja u istraživanju i odustanak ispitanika od sudjelovanja u istraživanju.

Kontrolna skupina se sastojala od ispitanika bez anamneze liječenja od bilo koje vrste srčane aritmije. Uključeni su ispitanici usklađeni prema dobi i spolu sa ispitivanom skupinom

sličnog profila kardiovaskularnih čimbenika rizika, kao što su pušenje, arterijska hipertenzija, pretilost i šećerna bolest. Rekrutirani su iz opće kardiološke ambulante, kamo ih je iz različitih razloga uputio liječnik obiteljske medicine. Kriteriji isključenja su bili istovjetni ispitivanoj skupini.

### **3.3. Ishodi istraživanja**

Glavni ishod istraživanja je vrijednost perfuzije mozga u ispitivanoj i kontrolnoj skupini te 6 tjedana nakon postupka EKV u ispitivanoj skupini. Perfuzija mozga je mjerena MR ASL metodom i iskazana kao prosječni intenzitet signala u točki vremena koristeći mape kodirane bojom. Analizirana je u 12 bilateralnih regija interesa (bazalni gangliji, talamus, frontalna i zatiljna bijela tvar, srednji cerebelarni pedunkul i cerebelarna hemisfera).

Sekundarni ishodi istraživanja su:

1. prisutnost i broj klinički tihih lezija mozga na MR. Lezije su klasificirane kao: mali ( $\leq 20$ mm) nekortikalni infarkti (engl. *small noncortical infarcts* - *SNCIs*), veliki ( $> 20$ mm) nekortikalni infarkti (engl. *large noncortical infarcts* - *LNCIs*) / kortikalni infarkti (engl. *cortical infarcts* - *CI*s), hiperintenziteti bijele tvari (engl. *hyperintense white matter lesions* - *WMLs*) stupnjevani kroz Fazekas ljestvicu (0-3) te cerebralna mikrokrvarenja (engl. *cerebral microbleeds* - *MBs*) (42).
2. serumska koncentracija neuroloških biomarkera - sNfL (pg/ml), GFAP (pg/ml), UCH-L1 (pg/ml) u ispitivanoj i kontrolnoj skupini te 6 tjedana nakon EKV u ispitivanoj skupini.
3. kognitivna funkcija izražena kroz indeksni rezultat u odnosu na standardizirani T rezultat prosječne vrijednosti 50 i standardne devijacije (SD) 10 u ispitivanoj i kontrolnoj skupini te 6 tjedana nakon EKV u ispitivanoj skupini.

### **3.4. Postupci**

#### **3.4.1. Pregled medicinske dokumentacije i anamnestički podatci**

Iz dostupne medicinske dokumentacije i iz razgovora s ispitanicima, prikupljeni su podatci o dobi i spolu, navici pušenja (aktivno pušenje, bivše pušenje, nepušenje), stupnju obrazovanja, kardiovaskularnim čimbenicima rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, kronična bubrežna bolest, kronična bolest jetre, opstruktivna apneja u spavanju), manifestacijama aterosklerotske bolesti (koronarna bolest, periferna arterijska bolest donjih udova), anamnezi zatajenja rada srca i trenutačnoj

kardiološkoj terapiji. U ispitivanoj skupini su zabilježeni podatci o fibrilaciji atrijske - kako je otkrivena, kada je prvi put dijagnosticirana, koliko je trajanje sadašnje epizode, procijenjena je simptomatologija prema EHRA ljestvici, procijenjen je rizik od moždanog udara prema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbroju te rizik krvarenja prema HAS-BLED zbroju, vrsta antikoagulacijske terapije i duljina uzimanja, dosadašnje liječenje FA, razlozi za strategiju kontrole ritma te trenutna antiaritmijaska terapija. Svi bolesnici s FA imali su nalaz ultrazvuka srca (preduvjet stavljanja na listu čekanja). Ukoliko je nalaz bio stariji od mjesec dana prije početka istraživanja, ponovljen je ehokardiografski pregled. Iz nalaza ultrazvuka srca zabilježena su mjerenja o veličini lijeve pretkljetke i ejskijskoj frakciji lijeve klijetke.

### **3.4.2. Fizikalni pregled i antropometrijska mjerenja**

Standardan fizikalni pregled je obavljen na svakom ispitaniku. Provedena su sljedeća antropometrijska mjerenja: na baždarenom stadiometru određena je visina, pomoću baždarene vage izmjerena je tjelesna težina. Iz dobivenih podataka izračunat je indeks tjelesne mase (ITM) dijeljenjem vrijednosti tjelesne težine (kg) s kvadratom tjelesne visine (m<sup>2</sup>). Arterijski tlak je mjeran standardnim sfingomanometrom, dvaput u ležećem i sjedećem položaju, a srednja vrijednost svih mjerenja uzeta je kao referentna. Srednji arterijski tlak je zatim izračunat kao zbroj vrijednosti <sup>2</sup>/<sub>3</sub> dijastoličkog arterijskog tlaka i <sup>1</sup>/<sub>3</sub> sistoličkog arterijskog tlaka.

### **3.4.3. Ambulantno 24h monitoriranje elektrokardiograma po Holteru**

U svrhu provjere adekvatnosti liječenja negativno kronotropnom terapijom, u ispitivanoj skupini s FA je napravljeno ambulantno 24h snimanje EKG-a po Holteru najmanje 7 dana prije postupka EKV. Zabilježeni su podatci o prosječnoj frekvenciji klijetki u FA, ukupnom vremenu i udjelu od ukupnog vremena snimanja kada su zabilježene epizode tahiaritmije (>110/min) ili bradiaritmije (<50/min). Bolesnicima s prosječnom frekvencijom klijetki >100/min tijekom dnevnih mjerenja je povišena doza negativno kronotropne terapije.

### **3.4.4. Snimanje elektrokardiograma**

Svim ispitanicima je snimljen standardni 12 kanalni EKG-a u trajanju od 6 sekundi. Na temelju ovog nalaza izračunata je prosječna frekvencija srca. Bolesnicima s FA u ispitivanoj skupini je ovim pregledom potvrđeno postojanje aritmije prije EKV, odnosno aritmijaski status šest tjedana nakon EKV. Ispitanicima iz kontrolne skupine na dan MR snimanja je potvrđen sinusni ritam.

### 3.4.5. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza

Uzorci krvi su uzeti punkcijom medijalne kubitalne vene. Uzorkovanje je provedeno natašte. Prema standardnoj laboratorijskoj proceduri određeni su biokemijski parametri: kompletna krvna slika, glukoza, ureja, kreatinin, urati, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama glutamil transferaza (GGT), laktat dehidrogenaza (LDH), ukupni proteini, albumin, N-terminalni pro moždani natriuretski peptid (NT-proBNP), visoko osjetljivi troponin T (hsTnT), lipidogram (ukupni kolesterol, trigliceridi, lipoprotein visoke gustoće (HDL), lipoprotein niske gustoće (LDL)), natrij, kalij, klor, von Willebrandov faktor (vWF). Stopa glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate* - eGFR) je procijenjena pomoću Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formule. Uzorci krvi za analizu neuroloških biomarkera su centrifugirani i pohranjeni na -80°C do daljnje obrade. Serumske koncentracije UCH-L1 i GFAP su određene kemiluminiscentnom mikročestičnom imunoanalizom (engl. *chemiluminescent microparticle immunoassay* - CMIA) pomoću sustava Alinity i (Alinity i TBI, Abbott Diagnostics, Sligo, R.Irska). Za određivanje serumske koncentracije sNfL je primijenjena enzim-imunološka metoda (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA) visoke osjetljivosti (Serum NF-light™ ELISA, UmanDiagnostics, Umea, K. Švedska) prema uputama proizvođača. Donja granica detekcije sNfL je 0,4 pg/ml, a donja granica kvantifikacije je 0,8 pg/ml. Koeficijent varijabilnosti za sNfL unutar proba prosječno je bio manji od 7%, a između proba manji od 10%. Analize je proveo iskusni biomedicinski analitičar kojem nisu bili poznati podaci o kliničkim obilježjima ispitanikâ, MR nalazima kao ni pripadnost ispitivanim skupinama.

### 3.4.6. Procjena kognitivne funkcije

Subjektivno kognitivno funkcioniranje je procijenjeno korištenjem upitnika kognitivne funkcije PROMIS Short Form v2.0 - Cognitive Function 8a (151). Upitnik se sastoji od kratkog obrasca sa osam čestica koje se tiču četiri dimenzije kognitivnog funkcioniranja. Česticama se procjenjuju subjektivne kognitivne poteškoće u dimenzijama koncentracije, pamćenja, jezika, mentalne oštine, kao i percipirane promjene kognitivnog funkcioniranja u zadnjih 7 dana. Ispitanici ocjenom od 1 (vrlo često) do 5 (nikad) vrednuju učestalost vlastitog osjećaja smetnji kognitivnog funkcioniranja. Na temelju zbroja svih osam čestica dobije se zbroj koji se preračunava u indeksni rezultat prema odnosu na standardizirani T rezultat prosječne vrijednosti 50 i standardne devijacije 10. Niža vrijednost označava veće subjektivne kognitivne poteškoće.

### 3.4.7. Magnetska rezonancija

Prevalencija i vrsta vaskularnih lezija na mozgu te vrijednost perfuzije mozga su određene pomoću MR mozga. Svi ispitanici su upućeni da ne puše ili piju kavu barem 4h prije pretrage. Snimanje je obavljeno u ležećem položaju. Glava ispitanika je postavljena u zavojnicu za glavu radi fiksacije, kako bi se izbjegli artefakti uslijed pomicanja. Svi pregledi su snimljeni uređajem jakosti 1,5T (Aera, Siemens, Erlangen, SR Njemačka). Akvizicijska zavojnica je 16-kanalna zavojnica. Standardni protokol je uključivao: 3D flash T1 sekvencu, FLAIR 3D (engl. *Fluid-Attenuation Inversion Recovery*) sekvencu, koronarnu T2 sekvencu, difuzijska mjerenja (engl. *Diffusion-Weighted Image – DWI, Apparent Diffusion Coefficient - ADC*), SWI sekvencu (engl. *Susceptibility-Weighted Image - SWI*), nakon kojih je slijedio pregled 2D pseudokontinuiranim označavanjem arterijskog spina (engl. *pseudo-continuous arterial spin labelling - pCASL*). DWI (b: 1000 s/mm<sup>2</sup>) je napravljen uz sljedeće parametre: vrijeme ponavljanja 4000 ms; eho vrijeme (TE) 86 ms; debljina sloja, 5 mm. Zatim su analizirane automatski generirane ADC mape. Parametri sekvence za pCASL su: TR 4600 ms; TE 20,44 ms; vrijeme inverzije 1990 ms; debljina sloja 4 mm. Nije upotrebjeno intravensko kontrastno sredstvo.

Prosječna perfuzija mozga je analizirana u 12 bilateralnih regija interesa (engl. *Region Of Interest - ROI*): bazalni gangliji, talamus, frontalna i zatiljna bijela tvar, srednji cerebelarni pedunkul i cerebelarna hemisfera. Krug ROI-ja je mjerio 1cm<sup>2</sup>. Veličina vokseli je bila 1.9x1.9x4 mm. Svi ispitanici su imali isti volumen i oblik ROI-ja. U ispitivanoj skupini je korištena je metoda zrcalne kopije ROI-ja uz anatomske odrednice kako bi se osigurala dosljednost mjerenja svakog područja mozga. ASL slike su analizirane pomoću Syngovia softvera. Mjeren je intenzitet signala u 12 regija interesa u svakog ispitanika u svakoj točki vremena koristeći mape kodirane bojom. Analiza akutnih ishemijskih lezija je urađena pomoću DWI i ADC mapa.

Preglede MR-om su obavili dva iskusna neuroradiologa uz međusobni dogovor. Neuroradiolozi su bili zaslijepljeni za pripadnost ispitanikâ studijskim skupinama te njihove kliničke i laboratorijske nalaze.

### 3.4.8. Električna kardioverzija

Ispitanicima s perzistentnom FA u ispitivanoj skupini je u analgosedaciji propofolom urađena vanjska sinkronizirana EKV bifazičnom strujom prema standardnom postupku (4). Nakon EKV, drugi MRI pregled je zakazan približno 6 tjedana kasnije, kako bi se omogućio

dovoljan oporavak sistoličke funkcije lijevog atrija, prema prethodno objavljenom podatku (152).

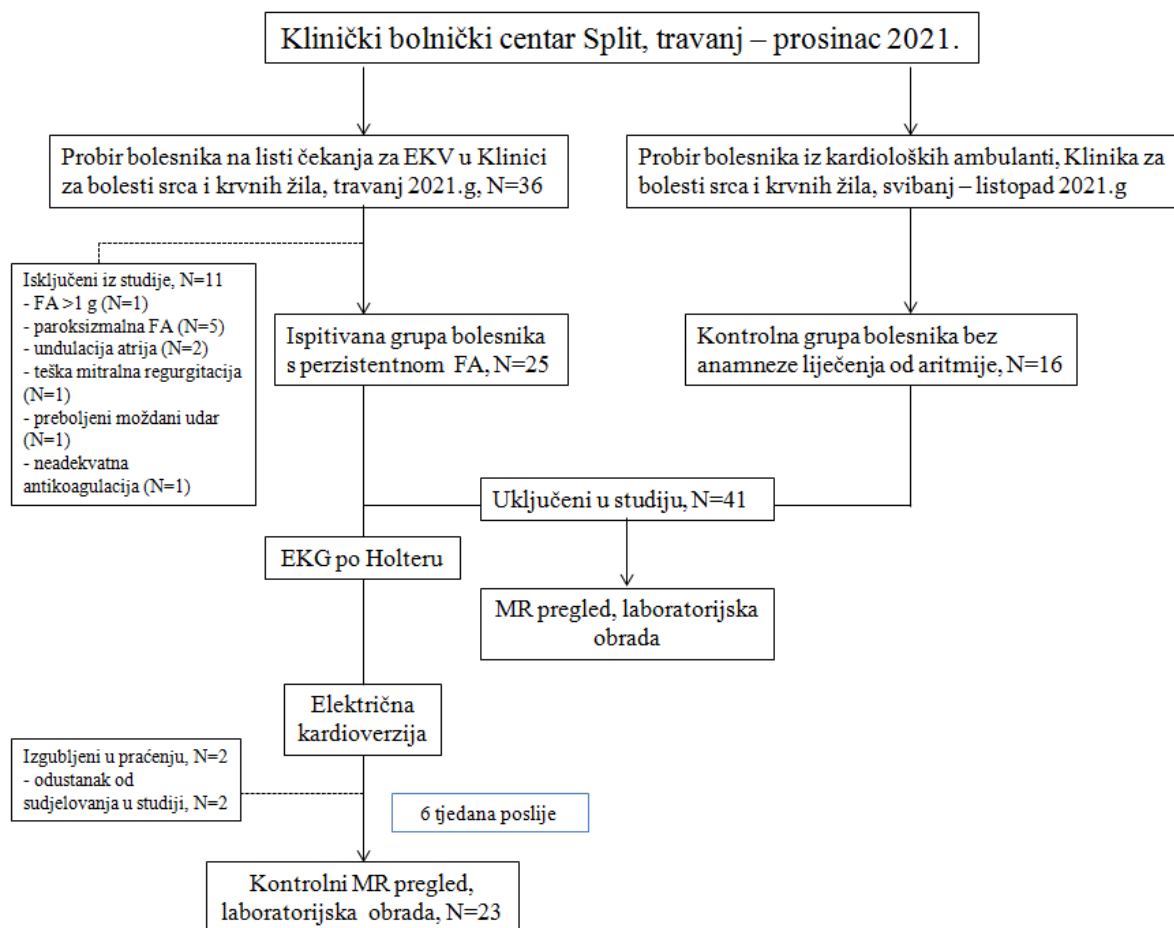
### **3.4.9. Telefonski kontakt i komunikacija pomoću digitalne tehnologije (e-pošta)**

Nakon postupka EKV, bolesnici s FA su upućeni da se jave pristupniku u slučaju osjećaja povrata aritmije, telefonski ili putem e-pošte, kako bi se snimio EKG i utvrdio aritmijski status. U suprotnom, u razdoblju od 6 tjedana poslije EKV ispitanici su svakih 7 dana snimali EKG u liječnika obiteljske medicine i snimak dostavljali pristupniku putem e-pošte. Ovakva vrsta praćenja je korištena kako bi se pokušalo pravovremeno i točno odrediti eventualni povrat FA.

### **3.5. Protokol istraživanja**

Nakon uključivanja u studiju i potvrde termina snimanja MR-om, ispitanicima u ispitivanoj skupini je učinjeno 24h ambulantno snimanje elektrokardiograma po Holteru. Na datum pregleda MR-om, sat vremena prije snimanja, ispitanicima u ispitivanoj grupi su obavljani postupci uzimanja anamneze, fizikalnog pregleda, antropometrijskih mjerenja, snimanja elektrokardiograma, uzorkovanja krvi i ispunjavanja upitnika kognitivne funkcije. Isti dan, nakon pregleda MR-om, pristupljeno je postupku EKV. Kontrolno snimanje MR-om je u pravilu zakazano šest tjedana kasnije od postupka EKV. Sat vremena prije kontrolnog snimanja MR-om ponovljeni su postupci uzimanja anamneze, fizikalnog pregleda, antropometrijskih mjerenja, snimanja elektrokardiograma, uzorkovanja krvi i ispunjavanja upitnika kognitivne funkcije. U razdoblju između dvaju MR pregleda ispitanicima je u sedmodnevnim razdobljima sniman EKG u liječnika obiteljske medicine. Izvanredno su se javljali u slučaju osjećaja povrata aritmije.

U kontrolnoj skupini je napravljeno jedno snimanje MR-om. Sat vremena prije MR pregleda obavljani su postupci uzimanja anamneze, fizikalnog pregleda, antropometrijskih mjerenja, snimanja elektrokardiograma, uzorkovanja krvi i ispunjavanja upitnika kognitivne funkcije (Slika 1).



**Slika 1.** Hodogram istraživanja.

Kratice: EKV - električna kardioverzija; FA - fibrilacija atrijska; MR - magnetska rezonancija.

Svi bolesnici (N=36) na listi čekanja za postupak EKV u Klinici za bolesti srca i krvnih žila u travnju 2021. su pozvani za sudjelovanje u studiji. Najčešći razlog neuključivanja u studiju je bila dijagnoza paroksizmalne FA, odnosno postojanje sinusnog ritma kod pregleda (45%). Istovremeno, započeto je regrutiranje bolesnika za kontrolnu skupinu u kardiološkim ambulantama. Nakon inicijalnog probira, u studiju je uključen 41 ispitanik podijeljen u dvije skupine - ispitivana skupina (bolesnici s FA - „FA skupina“) te kontrolna skupina odgovarajućih bolesnika bez anamneze liječenja od aritmije („kontrolna skupina“). Dvoje ispitanika iz FA skupine (jedan s uspješnom i jedan s neuspješnom EKV) su odustali od daljnjeg sudjelovanja u istraživanju prije kontrolnog MR snimanja (Slika 1).

### 3.6. Statistička analiza

Za određivanje potrebne veličine uzorka koristili smo se već objavljenim podacima (reference). Podatci iz literature sugeriraju klinički značajnu promjenu primarnog ishoda, tj. perfuzije mozga za  $\geq 5\%$  prosjeka populacije. Da bismo provjerili takvu razliku, uz razinu



statističke značajnosti od 0,05 i snagu studije od 80% (beta 0,2), potrebno je 10 ispitanika po skupini.

Sve numeričke varijable su testirane na normalnost distribucije (Kolmogorov-Smirnov test). U slučaju normalne distribucije, varijable su izražene kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Podatci o učestalostima prikazani su kao apsolutni brojevi i postoci. Globalna perfuzija mozga je izračunata kao prosječna izmjerena perfuzija mozga krvlju u svakoj pojedinoj bilateralnoj regiji mozga. Numeričke varijable su uspoređene korištenjem Studentovog dvostranog t-testa za neovisne (bolesnici s FA u odnosu na kontrole) i ovisne uzorke (promjene prije, u odnosu na nakon EKV). Rezultati čija distribucija nije normalna, prezentirani su kao medijan i interkvartilni raspon. Kontinuirane varijable su uspoređivane Mann-Whitneyjevim U testom. Kategorijske varijable su analizirane Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom, ovisno o veličini uzorka. Spearmanova analiza koeficijenta korelacije ranga korištena je za određivanje povezanosti neuroloških biomarkera s odabranim kvantitativnim parametrima, koje su uključivale dob, ITM, srednji arterijski tlak (SAT), LDL, procijenjenu glomerulsku filtraciju (eGFR), hemoglobin (Hgb), NT-proBNP, hsTnT, vWF, albumin, glukozu, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbroj i HAS-BLED zbroj. Rezultat je izražen kao Spearmanov koeficijent korelacije ranga ( $r_s$ ) uz njegovu pridružen p-vrijednosti. Kao prag statističke značajnosti postavljena je P-vrijednost  $<0,05$ . Sve statističke analize provedene su korištenjem statističkih programa Prism 9 za macOS, (verzija 9.3.1 (350), GraphPad Software, LLC, San Diego, CA, SAD) i Stata (StataCorp, College Station, TX, SAD; verzija 17).

#### **4. REZULTATI**

#### 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 41 ispitanika, uključujući 25 ispitanika u FA skupini i 16 kontrolnih ispitanika. Nije utvrđeno statistički značajne razlike u demografskim, kliničkim i laboratorijskim obilježjima između FA i kontrolne skupine, osim što su bolesnici u FA skupini imali višu bazalnu frekvenciju srca (90 naspram 68/min,  $p < 0,001$ ) i više prosječne vrijednosti NTproBNP (1069 naspram 108 pg/ml,  $p < 0,001$ ) te nešto višu aktivnost vWF (1,8 naspram 1,4,  $p = 0,04$ ). Ukupno je četvero ispitanika u kontrolnoj skupini uzimalo antiagregacijsku terapiju acetilsalicilnom kiselinom u primarnoj prevenciji aterosklerotske bolesti prema preporuci obiteljskog liječnika, dok je jedna ispitanica bila na antikoagulacijskoj terapiji nakon epizode traumatske duboke venske tromboze potkoljenice (Tablica 3). Nijednom ispitaniku nije dijagnosticirana koronarna arterijska bolest, aterosklerotska bolest donjih udova, kronična bubrežna bolest ili opstruktivna apneja u spavanju.

**Tablica 3.** Usporedba različitih početnih obilježja između studijskih skupina

	<b>Kontrolna skupina</b> <b>(n=16, 39,0%)</b>	<b>FA skupina</b> <b>(n=25, 61,0%)</b>	<b>p</b> <b>vrijednost</b>
Muški spol	10 (62,5 %)	16 (64,0 %)	0,999
Dob (godine)	66 ± 4	67 ± 8	0,768
Visina (cm)	178 ± 11	178 ± 10	0,984
Težina (kg)	90 ± 12	93 ± 13	0,589
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 3	29 ± 3	0,490
Sistolički arterijski tlak (mmHg)	136 ± 18	134 ± 16	0,769
Dijastolički arterijski tlak (mmHg)	80 ± 11	80 ± 8	0,928
Srednji arterijski tlak (mmHg)	98 ± 12	98 ± 10	0,913
Frekvencija srca (/min)	70 ± 11	90 ± 16	<0,001*
<b>Laboratorijski testovi</b>			
Hemoglobin (g/l)	146 ± 9	142 ± 15	0,344
Hematokrit	0,43 ± 0,02	0,42 ± 0,04	0,792
Kreatinin (μmol/l)	79 ± 9	85 ± 19	0,271
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	70 ± 10	74 ± 20	0,370
Glukoza (mmol/l)	6,7 ± 2,5	6,3 ± 2,5	0,666
Albumin (g/l)	43,8 ± 2,8	43,8 ± 3,3	0,957

Ukupni kolesterol (mmol/l)	5,4 ± 1,0	5,0 ± 1,0	0,223
LDL (mmol/l)	3,1 ± 0,7	3,0 ± 0,9	0,592
NT-proBNP (pg/ml)	108 ± 72	1069 ± 605	<0,001*
hs-TnT (ng/l)	12,4 ± 4,8	9,8 ± 4,1	0,069
vWF	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,7	0,038*
<b>Komorbidity</b>			
Pušenje	4 (25,0 %)	7 (28,0 %)	0,999
Arterijska hipertenzija	12 (75,0 %)	18 (72,0 %)	0,999
Šećerna bolest	3 (18,8 %)	4 (16,0 %)	0,999
<b>Lijekovi</b>			
Antikoagulacijski lijek	1 (6,3 %)	25 (100 %)	<0,001*
Antiagregacijski lijek	4 (25,0 %)	0 (0,0 %)	0,018*
β blokator	3 (18,8 %)	23 (92,0 %)	<0,001*
ACE inhibitor	11 (68,8 %)	15 (60,0 %)	0,742
Statin	4 (25,0 %)	7 (28,0 %)	0,999

Usporedba različitih obilježja ispitanika izmjerenih na početku između ispitivane i kontrolne skupine. Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija za kontinuirane varijable ili broj (postotak) za kategorijske varijable. Usporedba kontinuiranih varijabli učinjena je Student t-testom za nezavisne uzorke, a usporedba kategorijskih varijabli učinjena je Fisher egzaktnim testom. Zvezdica (\*) označava statističku značajnost između skupina ( $p < 0,05$ ).

**Kratice:** ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim; eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije; hs-TnT – koncentracija visoko osjetljivog troponina T; LDL – koncentracija lipoproteina niske gustoće; NT-proBNP – koncentracija N terminalnog pro moždanog natriuretskog peptida; vWF – aktivnost von Willebrandovog faktora.

#### 4.2. Obilježja fibrilacije atrijske

Većina bolesnika iz FA skupine su imali tek jednu kliničku epizodu aritmije (N=19, 76%) zbog koje su podvrgnuti EKV u ovom istraživanju, dok je najdulje vrijeme od pojave prve epizode aritmije do uključenja u istraživanje bilo 6 godina. Prosječno trajanje epizode aritmije bilo je 72 dana (raspon od 20 do 146 dana). Većina bolesnika je imala manifestne simptome (EHRA klasa >1 u 80%), a najčešći simptom je bio osjećaj nepravilnog rada srca, odnosno palpitacije (N=14, 56%). Svi bolesnici su bili antikoagulirani barem 5 tjedana prije EKV, najčešće direktnim oralnim antikoagulansima (N=22, 88%). Prema nalazu EKG-a po Holteru, prosječna frekvencija klijetki u FA je bila dobro regulirana (89/min). Potreba za povišenjem doze negativno kronotropne terapije je bila prisutna u manjine (N=5, 20%). U svega 3 bolesnika (12%) su zabilježene bradikardne frekvencije (<50/min) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Obilježja ispitivane skupine s fibrilacijom atrijske prije električne kardioverzije

	FA skupina (N=25)
Trajanje epizode fibrilacije atrijske (dani)	72 ± 37
EHRA klasa	
1	5 (20,0 %)
2a	11 (44,0 %)
2b	8 (32,0 %)
3	1 (4,0 %)
4	0 (0 %)
24h Holter monitoriranje	
Prosječna frekvencija srca (/min)	89 ± 16
Vrijeme u tahikardiji > 110/min (minute)	299 ± 309
Vrijeme u tahikardiji > 110/min (% vremena)	22 ± 23
Ehokardiografski parametri	
Promjer lijeve pretklijetke (mm)	47 ± 5
Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (%)	57 ± 10
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc zbroj	2,3 ± 1,1
HAS BLED zbroj	0,7 ± 0,6
Antikoagulacijski lijekovi	
varfarin	3 (12,0 %)
apiksaban	13 (52,0 %)
dabigatran	5 (20,0 %)
edoksaban	3 (12,0 %)
rivaroksaban	1 (4,0 %)
Antiaritmijski lijekovi	
amiodaron	8 (32,0 %)
propafenon	1 (4,0 %)
Prethodna električna kardioverzija	7 (28,0 %)
Prethodna kateterska ablacija	1 (4,0 %)

Obilježja bolesnika s fibrilacijom atrijske prije električne kardioverzije. Trajanje FA predstavlja vrijeme proteklo od dokumentiranog početka sadašnje epizode FA do dana kada je izvedena električna kardioverzija. Klasa EHRA određena je prema novijim smjernicama (4). Zbroj CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i zbroj HAS BLED izračunavaju se kako je prethodno opisano (4). Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija za kontinuirane varijable ili broj (postotak) za kategorijske varijable.

**Kratice:** EHRA – Europsko udruženje za srčani ritam; FA – fibrilacija atrijske.

### 4.3. Ishodi električne kardioverzije

Električnom kardioverzijom je uspješno uspostavljen sinusni ritam u većine bolesnika (N=22, 88%). Od navedenih bolesnika, manjina (N=6, 27%) je razvila povrat FA prije kontrolnog MR snimanja. Povrat FA u dvoje kardiovertiranih bolesnika je bio asimptomatski, te je kao vrijeme trajanja sinusnog ritma uzeto najkraće vrijeme od EKV do kontrolnog snimanja EKG-a. Medijan povrata FA je bio 10 dana (od 1 do 32 dana nakon EKV). Dakle, u ukupno 9 (36%) bolesnika s FA, strategija kontrole ritma (bilo da je EKV bila neuspješna, bilo da je nastupio povrat FA) je bila neuspješna, te su bili razmatrani i analizirani kao „skupina s povratom aritmije“.

U odnosu na početne vrijednosti, u bolesnika s FA bez povrata aritmije zabilježeno je značajno smanjenje prosječne bazalne frekvencije srca nakon uspostave sinusnog ritma (91 naspram 65/min,  $p<0,001$ ), kao i pad prosječne koncentracije NT-proBNP-a (979 naspram 284 pg/ml,  $p<0,001$ ) i porast sistoličkog arterijskog tlaka (136 naspram 146 mmHg,  $p=0,02$ ) (Tablica 5). Nasuprot tome, u skupini s povratom aritmije bilježi se daljnji porast vrijednosti NTproBNP-a nakon 6 tjedana od početnog mjerenja ( $p=0,02$ ). Ostali sekundarni ishodi u ovoj skupini nisu se značajnije mijenjali. Nije bilo periproceduralnih neželjenih događaja.

**Tablica 5.** Razlike u sekundarnim ishodima nakon električne kardioverzije u bolesnika bez povrata aritmije (N=15).

Varijabla	PRIJE	NAKON	p vrijednost
RRs (mmHg)	136 ± 19	143 ± 18	0,020*†
RRd (mmHg)	79 ± 9	80 ± 7	0,672†
Frekvencija srca (/min)	91 ± 15	65 ± 8	<0,001*†
NT-proBNP (pg/ml)	979 ± 379	284 ± 145	<0,001*†
hs-TnT (ng/l)	9,7 ± 4,1	9,2 ± 4,0	0,312†
vWF	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,4	0,452†
PROMIS	53 ± 10	54 ± 9	0,456†
GFAP (pg/ml)	30,3 (25,3 - 44,7)	27,7 (23,1 - 41,1)	0,804‡
UCH-L1 (pg/ml)	120,4 (103,5 - 136,6)	119,8 (96,2 - 136,7)	0,421‡
sNfL (pg/ml)	15,4 (13,1 - 17,2)	15,4 (13 - 16,6)	0,151‡

Jedan bolesnik je izgubljen u praćenju. Podatci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili kao medijan (interkvartilni raspon). Zvezdice (\*) označavaju statistički značajne promjene ( $p<0,05$ ; PRIJE naspram NAKON (6 tjedana); † - t-test za zavisne uzorke); ‡ - Wilcoxonov test parova. Kratice: GFAP – glijalni fibrilarni kiseli protein ; hs TnT – visoko osjetljivi troponin T; NT-proBNP – N terminalni pro moždani natriuretski peptid; PROMIS – kognitivni test; RRd – dijastolički arterijski tlak; RRs – sistolički arterijski tlak; sNfL – serumski laki lanac neurofilamenta; UCH-L1 – ubikvitin karboksil - terminalna hidrolaza L1; vWF – aktivnost von Willebrandovog faktora.

#### 4.4. Snimanje mozga magnetskom rezonancijom i analiza označavanjem arterijskog spina

##### 4.4.1. Morfološka analiza mozga

Prevalencija vaskularnih lezija na mozgu je prikazana u tablici 6. U ukupno 14 ispitanika (34%) otkriveni su asimptomatski infarkti mozga (kortikalni infarkti, ne-kortikalni infarkti, mikrokrvarenja), uglavnom (71%) ishemijske nekortikalne lezije manje od 20mm. Preklapanje između lezija je bilo rijetko; u samo jednog bolesnika sa subakutnom ne-kortikalnom lezijom u kontrolnoj skupini su istodobno zabilježene male nekortikalne lezije i mikrokrvarenja. Hiperintenzitet bijele tvari je otkriven u 90%, dok je vrijednost Fazekas ljestvice iznosila  $\geq 2$  u 41% ispitanika.

Između bolesnika s FA i kontrolne skupine nije bilo razlika u broju kortikalnih i velikih ne-kortikalnih lezija (n=2, 8,0% naspram n=0, 0,0%, p=0,246), malih ne-kortikalnih lezija (n =5, 20,0% naspram n=5, 31,3%, p=0,413), hiperintenziteta bijele tvari (n=23, 92,0% naspram n = 14, 87,5%, p=0,636) i akutnih ili subakutnih tromboembolijskih lezija (n=0, 0,0% naspram n = 1, 6,3%, p=0,206).

**Tablica 6.** Usporedba prevalencije vaskularnih lezija mozga između studijskih skupina

Varijable	Kontrolna skupina (n=16; 39,0%)	FA skupina (n=25; 61,0%)	p vrijednost
<b>Snimak magnetskom rezonancijom</b>			
Kortikalne i velike ne-kortikalne lezije	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)	0,246*
Kortikalne i velike ne-kortikalne lezije (broj)	/	0,1 $\pm$ 0,3	/
Male ne-kortikalne lezije	5 (31,3 %)	5 (20,0 %)	0,413*
Male ne-kortikalne lezije (broj)	1,2 $\pm$ 3,0	0,6 $\pm$ 1,4	0,373†
Mikrokrvarenja	3 (18,8 %)	0 (0,0 %)	0,025*
Mikrokrvarenja (broj)	1,4 $\pm$ 5,0	/	0,172†
Hiperintenzitet bijele tvari	14 (87,5 %)	23 (92,0 %)	0,636*
Akutne ili subakutne tromboembolijske lezije	1 (6,3 %)	0 (0,0 %)	0,206*
Fazekas ljestvica	1,1 $\pm$ 0,8	1,2 $\pm$ 0,8	0,775†

Podatci se izražavaju kao broj (postotak) ili srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. \*  $\chi^2$  -kvadrat test; † t-test za nezavisne uzorke. Kratice: FA - fibrilacija atrijska

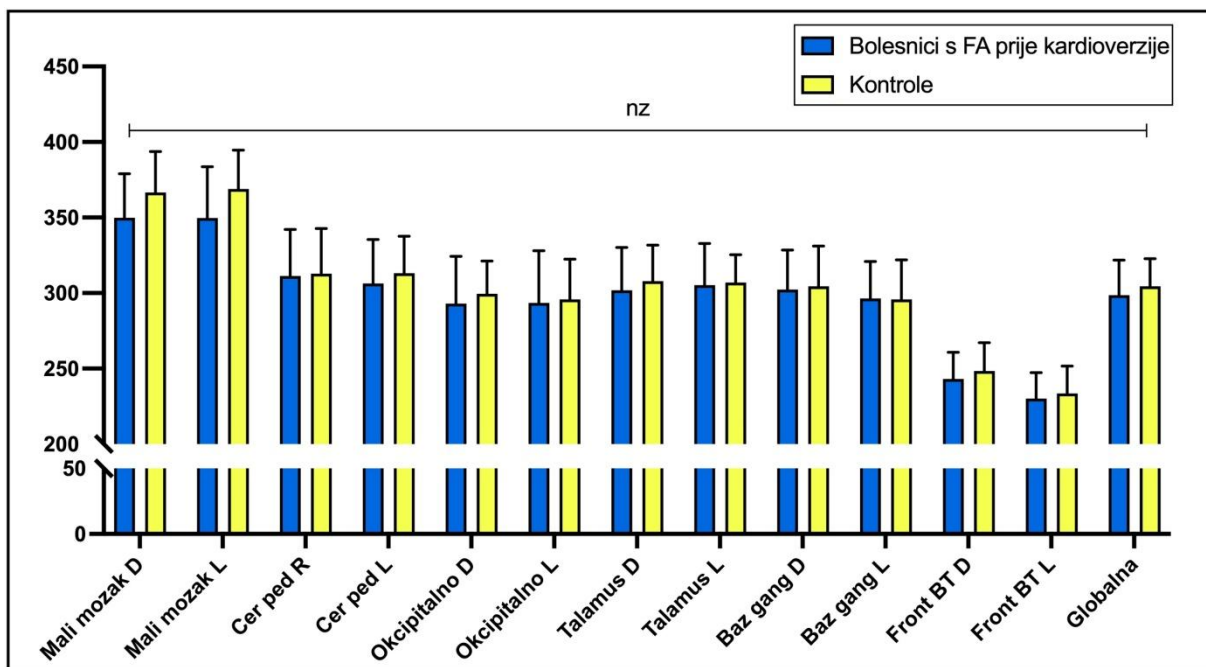
Dosljedno, nije bilo značajne razlike u Fazekasovoj ljestvici između bolesnika s FA i kontrolne skupine ( $1,2 \pm 0,8$  naspram  $1,1 \pm 0,8$ ,  $p=0,775$ ). Zanimljivo je da su ispitanici iz kontrolne skupine imali statistički značajno veću pojavnost asimptomatskog cerebralnog mikrokrvarenja na MR ( $n = 3$ , 18,8% naspram  $n = 0$ , 0,0%,  $p=0,025$ ).

Tijekom vremena praćenja nakon EKV, nije bilo akutnih neuroloških simptoma, niti novih, klinički tihih embolijskih lezija na MR snimanju niti u jednog od ispitanika.



#### 4.2.2. Analiza perfuzije mozga

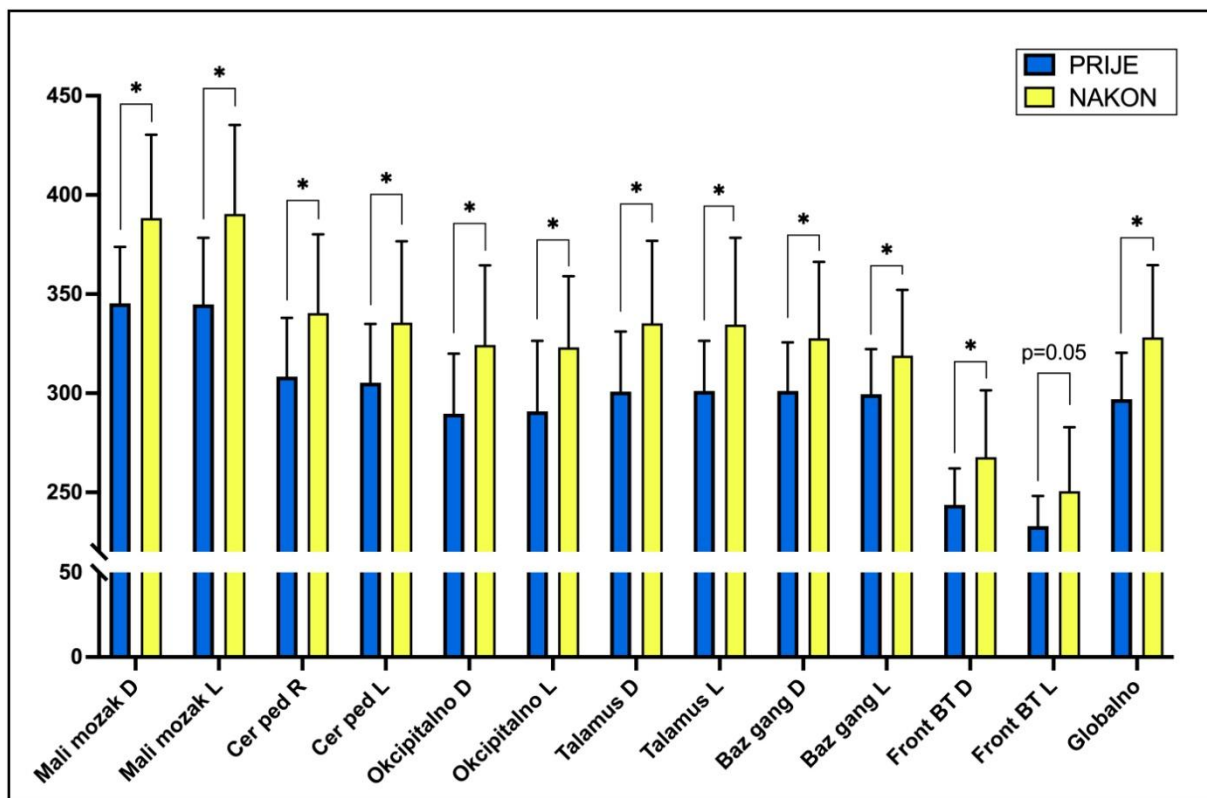
Između bolesnika s FA i odgovarajućih kontrolnih ispitanika početno nije postojala statistički značajna razlika u ASL mjerenoj perfuziji mozga niti u jednoj od 12 analiziranih regija i procijenjenoj globalnoj perfuziji mozga ( $p>0,05$ ) (Slika 3). S druge pak strane, postojala je stalna tendencija nešto viših vrijednosti moždane perfuzije u svim analiziranim regijama mozga u kontrolnih ispitanika.



**Slika 3.** Perfuzija različitih regija mozga na početku u bolesnika s FA i odgovarajućih kontrolnih ispitanika. Mjerenja su dobivena 2D ASL metodom na MR mozga (153). Zvezdica (\*) označava statistički značajnu promjenu ( $p<0,05$ ; t-test).

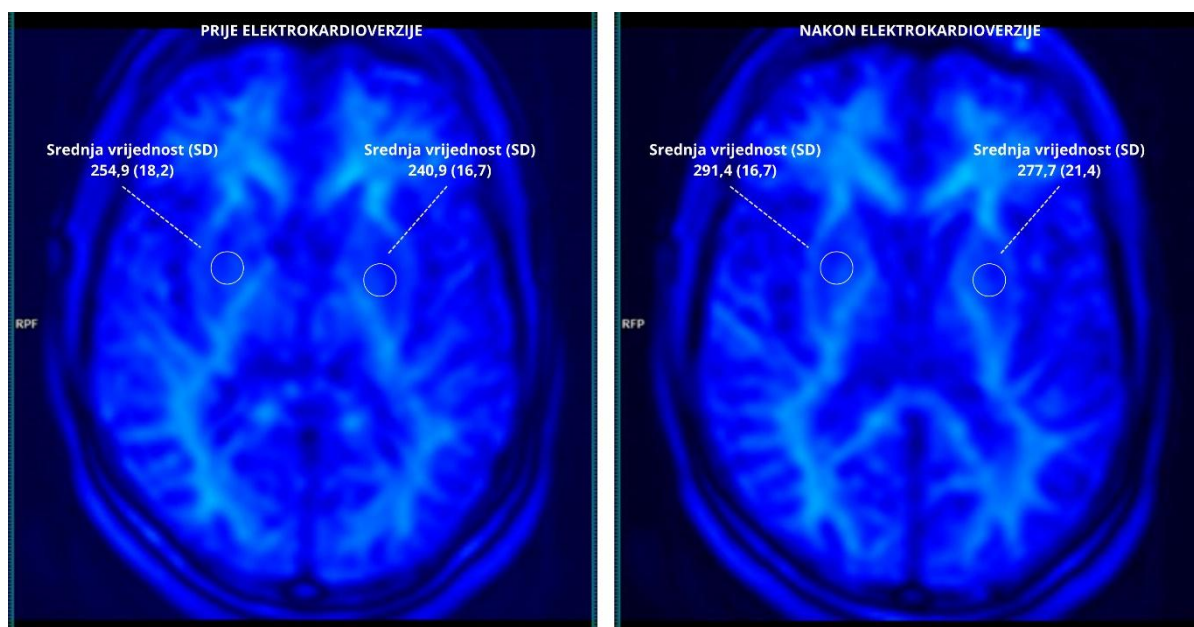
**Kratice:** Baz gang – bazalni gangliji; Cer ped – srednji cerebelarni pedunkul; D – desna strana; Front BT – frontalna bijela tvar; L – lijeva strana; nz – nije statistički značajno.

Nakon EKV i održavanja sinusnog ritma, perfuzija mozga mjerena ASL-om, izražena kao intenzitet signala, je bila statistički značajno bolja u skupini bez povrata aritmije u svim analiziranim regijama mozga ( $p < 0,05$ ), osim u lijevoj frontalnoj regiji bijele tvari gdje je bila na granici statističke značajnosti ( $p = 0,05$ ). Najveće poboljšanje perfuzije je utvrđeno u regijama malog mozga (Tablica 7, Slika 4 i 5).



**Slika 4.** Promjene u perfuziji različitih regija mozga prije (PRIJE) i 6 tjedana nakon (NAKON) električne kardioverzije fibrilacije atrijske u bolesnika bez recidiva aritmije tijekom praćenja. Mjerenja su dobivena metodom 2D ASL na MR mozga (153). Zvezdice (\*) označavaju statistički značajne promjene ( $p < 0,05$ ; PRIJE vs. NAKON; parni t-test).

**Kratice:** Baz gang – bazalni gangliji; Cer ped – srednji cerebelarni pedunkul; D – desna strana; Front BT – frontalna bijela tvar; L – lijeva strana.



**Slika 5.** Perfuzija desne i lijeve strane mozga u regiji bazalnih ganglija (kružić) mjerena MR ASL-om u jednog od bolesnikâ u skupini bez povrata FA nakon EKV. Lijevi dio slike prikazuje vrijednosti perfuzije mozga prije EKV, a desni dio slike poboljšanje perfuzije nakon EKV. Brojke predstavljaju perfuziju mozga prikazanu kao srednju vrijednost intenziteta signala uz standardnu devijaciju (u zagradi).

**Kratice:** ASL – označavanje arterijskog spina; EKV – električna kardioverzija; FA – fibrilacija atrijske; MR – magnetska rezonancija; SD – standardna devijacija.

Nije bilo statistički značajne razlike ( $p=0,12$ ) u promjeni perfuzije mozga ovisno o tome je li regija opskrbljena “prednjom” (unutarnja karotidna arterija – frontalna bijela tvar, bazalni gangliji) ili “stražnjom” (bazilarna arterija – mali mozak, srednji cerebelarni pedunkul, okcipitalni režanj, talamus) krvožiljem. Ipak, postojala je tendencija da regije opskrbljene stražnjim krvožiljem imaju veće poboljšanje perfuzije nakon EKV, nego one prednjim krvožiljem ( $11,8 \pm 13,6\%$  naspram  $8,5 \pm 13,1\%$ ).

Istovremeno, u skupini bolesnika s povratom aritmije nije bilo značajne promjene u perfuziji mozga od početne vrijednosti prije EKV niti u jednoj od analiziranih regija mozga, odnosno procijenjenoj globalnoj perfuziji mozga ( $p>0,05$ ). Tendencija poboljšanja perfuzije je također najviše primijećena u regijama malog mozga (Tablica 7).

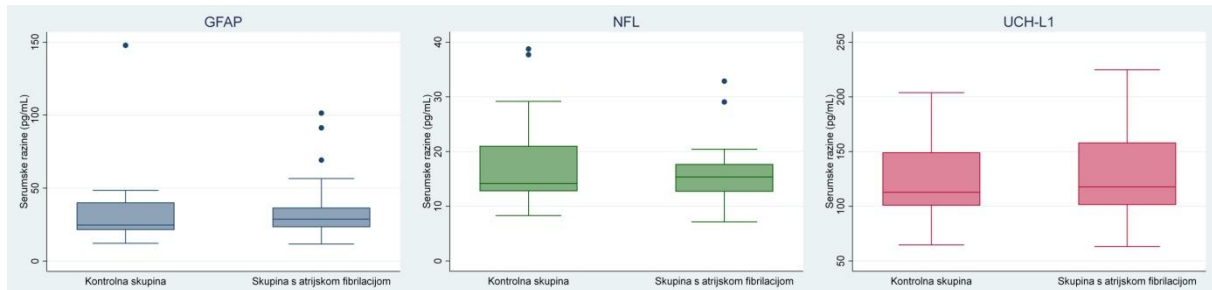
**Tablica 7.** Promjene perfuzije različitih regija mozga prije (PRIJE) i 6 tjedana nakon (NAKON) električne kardioverzije fibrilacije atriya dobivene 2D ASL MRI snimanjem mozga u bolesnika sa i bez recidiva aritmije.

	Bez povrata aritmije (N=15)			S povratom aritmije (N=8)		
	PRIJE	NAKON	P vrijednost	PRIJE	NAKON	P vrijednost
Mali mozak D	345 ± 26	388 ± 42	0,003 *	352 ± 27	369 ± 27	0,231
Mali mozak L	345 ± 35	390 ± 45	0,002*	351 ± 30	364 ± 26	0,299
Cer ped D	309 ± 31	340 ± 40	0,010*	307 ± 19	321 ± 30	0,317
Cer ped L	305 ± 31	336 ± 41	0,010*	301 ± 21	317 ± 33	0,286
Okcipitalno D	289 ± 31	324 ± 40	0,004*	292 ± 29	302 ± 37	0,484
Okcipitalno L	292 ± 37	323 ± 36	0,012*	290 ± 22	297 ± 36	0,610
Talamus D	303 ± 30	335 ± 42	0,011*	298 ± 23	304 ± 25	0,697
Talamus L	303 ± 25	335 ± 44	0,012*	309 ± 32	311 ± 25	0,894
Baz gang D	302 ± 25	328 ± 39	0,032*	302 ± 32	315 ± 22	0,394
Baz gang L	297 ± 21	319 ± 33	0,041*	295 ± 27	301 ± 23	0,651
Front BT D	244 ± 19	268 ± 34	0,015*	240 ± 17	251 ± 19	0,316
Front BT L	234 ± 16	251 ± 32	0,051	230 ± 14	235 ± 24	0,674
Globalna	297 ± 24	328 ± 37	0,008*	297 ± 22	307 ± 24	0,448

Dva bolesnika (jedan s i jedan bez povrata aritmije) su izgubljeni u praćenju. Podatci su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Brojke predstavljaju intenzitet signala. Zvezdica (\*) označava statistički značajne promjene ( $p < 0,05$ ; PRIJE naspram NAKON; t-test za zavisne uzorke). Kratice: Baz gang – bazalni gangliji; Cer ped – srednji cerebelarni pedunkul; D – desna strana; Front BT – frontalna bijela tvar; L – lijeva strana.

#### 4.5. Specifični neurološki biomarkeri

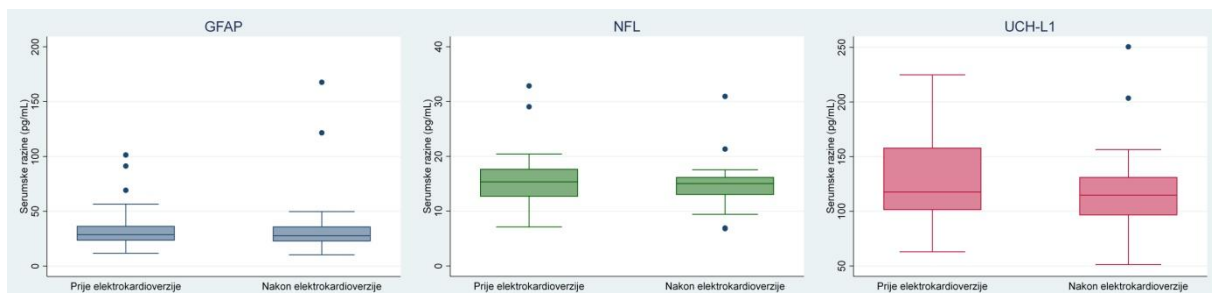
Usporedba serumskih vrijednosti neuroloških biomarkera između bolesnika s FA i kontrolnih ispitanika nije pokazala statistički značajnu razliku za GFAP (medijan 24,7 naspram 28,7 pg/ml,  $p=0,347$ ), UCH-L1 (medijan 112,8 naspram 117,7 pg/ml,  $p=0,885$ ) i sNfL (medijan 14,2 naspram 15,4 pg/ml,  $p=0,886$ ) (Slika 6).



**Slika 6.** Usporedba biomarkera između skupine s fibrilacijom atrijskom i kontrolne skupine.

**Kratice:** GFAP – glijalni fibrilarni kiseli protein; NfL – serumski laki lanac neurofilamenta; UCH-L1– ubikvitin karboksil - terminalna hidrolaza L1.

Analiza vrijednosti neuroloških biomarkera prije i nakon EKV nije pokazala statistički značajnu razliku za GFAP (medijan 28,7 pg/ml prije EKV naspram 27,7 pg/ml nakon električne kardioverzije,  $p=0,347$ ), UCH-L1 (medijan 115,8 pg/ml prije EKV naspram 114,9 pg/ml nakon EKV,  $p=0,885$ ) i sNfL (medijan 15,4 pg/ml prije EKV naspram 15,0 pg/ml nakon EKV,  $p=0,886$ ) (Slika 7).



**Slika 7.** Usporedba biomarkera unutar skupine s fibrilacijom atrijskom u odnosu prema kardioverziji.

**Kratice:** GFAP – glijalni fibrilarni kiseli protein; NfL – serumski laki lanac neurofilamenta; UCH-L1– ubikvitin karboksil - terminalna hidrolaza L1.

Također, vrijednosti neuroloških biomarkera nisu se značajno razlikovale prije i nakon EKV u skupini bez povrata aritmije (Tablica 5).

#### 4.6. Procjena kognitivne funkcije

Nije utvrđena statistički značajna razlika u kognitivnoj funkciji između bolesnika s FA i kontrolne skupine prema PROMIS indeksu ( $52,2 \pm 9,6$  naspram  $51,2 \pm 6,2$ ,  $p=0,71$ ). Nadalje, nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina niti u jednoj od 8 dimenzija PROMIS testa (Tablica 8).

**Tablica 8.** Usporedba rezultata kognitivnih funkcija između studijskih skupina.

<b>Varijable</b>	<b>Kontrolna skupina (N=16, 39%)</b>	<b>FA skupina (N=25, 61%)</b>	<b>p vrijednost</b>
PROMIS indeks	$51,2 \pm 6,2$	$52,2 \pm 9,6$	0,706
PROMIS dimenzija 1: Usporeno razmišljanje	$3,8 \pm 0,8$	$4,2 \pm 1,0$	0,205
PROMIS dimenzija 2: Dojam oštećene sposobnosti razmišljanja	$4,3 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,9$	0,595
PROMIS dimenzija 3: Potreba za većom pažnjom u svakodnevnim aktivnostima	$4,6 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,9$	0,295
PROMIS dimenzija 4: Poremećaj obavljanja više poslova istovremeno	$4,4 \pm 0,8$	$4,3 \pm 1,1$	0,762
PROMIS dimenzija 5: Poremećaj koncentracije	$4,1 \pm 0,9$	$4,0 \pm 1,1$	0,796
PROMIS dimenzija 6: Potreba za većom pažnjom kako bi se izbjegle pogreške	$4,2 \pm 0,9$	$4,2 \pm 1,0$	0,967
PROMIS dimenzija 7: Poremećaj u oblikovanju ideja	$4,5 \pm 0,5$	$4,1 \pm 1,1$	0,215
PROMIS dimenzija 8: Poremećaj u računanju brojeva	$4,6 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,9$	0,872

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. †t-test za nezavisne uzorke. Kratice: FA – fibrilacija atrijska; PROMIS – kognitivni test.

Nadalje, u skupini bolesnika s FA bez povrata aritmije, 6 tjedana nakon EKV nije bilo promjene u kognitivnoj funkciji ( $52,7 \pm 10,1$  naspram  $53,9 \pm 9$ ,  $p=0,46$ ). Promjena nije zamijećena ni u skupini bolesnika s povratom aritmije ( $52,3 \pm 9,3$  naspram  $50,4 \pm 10,5$ ,  $p=0,31$ ).

#### 4.7. Korelacijska analiza

Analiza korelacije otkrila je značajnu povezanost između GFAP i UCH-L1 ( $\rho=0,383$ ,  $p=0,028$ ), dobi ( $\rho=0,369$ ,  $p=0,035$ ), Hgb ( $\rho=0,556$ ,  $p<0,001$ ), NT-proBNP ( $\rho=0,465$ ,  $p=0,006$ ) i vWF ( $\rho=0,381$ ,  $p=0,029$ ), kao i između UCH-L1 i eGFR ( $\rho=-0,365$ ,  $p=0,037$ ) i vWF ( $\rho=0,362$ ,  $p=0,039$ ), dok nije bilo značajne povezanosti sNfL-a i odabranih varijabli ( $p>0,05$ ) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Korelacija između biomarkera i izabranih varijabli.

Varijable	GFAP	UCH-L1	sNfL
	$\rho$ (pvrijednost)		
UCH-L1	0,383 (0,028)	/	/
sNfL	0,309 (0,080)	0,033 (0,856)	/
Dob	0,369 (0,035)	0,267 (0,133)	-0,055 (0,760)
Indeks tjelesne mase	0,214 (0,232)	0,324 (0,066)	-0,086 (0,635)
Srednji arterijski tlak	0,043 (0,812)	-0,228 (0,202)	0,045 (0,806)
LDL	-0,071 (0,695)	-0,236 (0,186)	-0,222 (0,214)
eGFR	-0,300 (0,090)	-0,365 (0,037)	0,150 (0,406)
Hemoglobin	-0,556 (<0,001)	-0,093 (0,607)	0,093 (0,605)
NT-proBNP	0,465 (0,006)	0,245 (0,169)	0,020 (0,910)
hsTnT	-0,223 (0,212)	0,153 (0,396)	0,120 (0,505)
vWF	0,381	0,362	0,224

	(0,029)	(0,039)	(0,210)
<b>Albumini</b>	-0,303	-0,240	0,038
	(0,087)	(0,179)	(0,832)
<b>Glukoza</b>	-0,138	0,033	0,114
	(0,445)	(0,854)	(0,528)
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc</b>	0,269	0,320	0,141
	(0,131)	(0,069)	(0,433)
<b>HAS-BLED</b>	0,202	0,242	0,225
	(0,260)	(0,175)	(0,207)

$\rho$  - Spearmanov r koeficijent korelacije. Kratice: eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije; GFAP – glijalni fibrilarni kiseli protein; hs TnT – koncentracija visoko osjetljivog troponina T; NT-proBNP – koncentracija N terminalnog pro moždanog natriuretskog peptida; hs-TnT – koncentracija visoko osjetljivog troponina T ; LDL – koncentracija lipoproteina niske gustoće; NT-proBNP – koncentracija N terminalnog pro moždanog natriuretskog peptida; sNfL – serumski laki lanac neurofilamenta; UCH-L1– ubikvitin karboksil - terminalna hidrolaza L1; vWF – aktivnost von Willebrandovog faktora.



## **5. RASPRAVA**

U ovoj disertaciji su prikazani podatci o povezanosti perzistentne FA i parametara perfuzije mozga u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom ispitanika te s obzirom na naknadni postupak EKV. Nadalje, u istim skupinama su analizirane razine selektiranih neuroloških biomarkera i morfološka obilježja mozga uz kognitivnu funkciju. Nekoliko je važnih rezultata. Prvo, nije postojala početna razlika u parametrima perfuzije mozga između bolesnika s FA i kontrolne skupine. Drugo, postizanje i održavanje ritma sinusa je bilo povezano s poboljšanjem parametara perfuzije mozga na MR ASL u svim analiziranim regijama. Uočena povezanost je dodatno potvrđena izostankom poboljšanja perfuzije mozga u bolesnika s neuspješnim postizanjem ili održavanjem ritma sinusa. Treće, između bolesnika s perzistentnom FA i kontrolne skupine nije bilo razlike u razini GFAP-a, UCH-L1-a ili sNfL-a kao ni u prevalenciji lezija mozga na MR. Četvrto, kardioverzija u bolesnika s FA nije bila povezana s nastankom novih embolijskih lezija u mozgu kao ni s promjenom razine neuroloških biomarkera. Konačno, nije bilo razlike među skupinama u kognitivnoj funkciji kao ni povezanosti između kardioverzije i kognitivne funkcije u bolesnika s FA. Važno je naglasiti da je ispitivana skupina bolesnika s FA bila dobro karakterizirana u pogledu trajanja aritmije, simptoma, kontrole frekvencije klijetki i adekvatnosti antikoagulacije.

Uspoređujući bolesnike s FA s bolesnicima sličnog kardiovaskularnog rizičnog profila bez aritmije, ova studija je pokušala istražiti izolirani hemodinamski učinak FA na perfuziju mozga. Dok se u većini studija proučavala globalna perfuzija mozga i perfuzija sive tvari, u ovom istraživanju je mjerena regionalna perfuzija mozga, u regijama sive i bijele tvari. Iz objavljenih studija postoje podatci koji sugeriraju kako bi određene regije mozga zadužene za kognitivno funkcioniranje, kao što su temporalna regija, hipokampus ili retrosplenijalni korteks, mogle biti više pogođene u bolesnika s FA (154–156). Studija starijih ispitanika s FA-om (83) je pokazala kako je procijenjena globalna perfuzija mozga manja u usporedbi s ispitanicima u ritmu sinusa. Ta je studija uključivala bolesnike u prosjeku 10 godina starije od ovog istraživanja koji su imali kliničke manifestacije ateroskleroze, kao što je moždani udar koji mogu utjecati na perfuziju mozga. Dodatno, u studiji su bili i bolesnici s kroničnom (trajnom) FA. Stoga postoji nekoliko važnih razlika u odnosu na ovo istraživanje. U više od dvije trećine bolesnika, ova epizoda FA je bila prva klinička manifestacija aritmije. Može se pretpostaviti kako su autoregulacijski mehanizmi održavanja moždanog protoka krvi još uvijek bili održani u bolesnika s kraćim trajanjem FA, ili je utjecaj komorbiditeta bio izraženiji u kontrolnoj skupini. U prilog navedenom govore podatci o nepostojanju razlike u globalnoj perfuziji mozga između desetljeće mladih bolesnika s FA-om i kontrolnih ispitanika

(156), kao ni između mlađih bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom snižene sistoličke funkcije lijeve klijetke i zdravih kontrola (116). Utjecaj komorbiditeta se posebno odnosi na arterijsku hipertenziju, jer je pokazano kako je upotreba antihipertenziva povezana sa smanjenjem protoka krvi kroz mozak (157). Štoviše, u kontrolnoj skupini bolesnika zamijećena je veća učestalost mikrokrvarenja, promjena koje su povezane s dugogodišnjom ili lošije reguliranom arterijskom hipertenzijom. Dodatno, u kontrolnoj skupini je bilo više aktivnih pušača što je moglo utjecati na više vrijednosti perfuzije mozga u odnosu na bivše pušače kao što impliciraju rezultati iz jednog istraživanja (158).

Kao što je navedeno ranije, pretpostavlja se da bi cerebralna hipoperfuzija mogla biti jedan od patofizioloških mehanizama putem kojeg je FA povezana s nastankom kognitivnog oštećenja. Poznato je da FA i kognitivno oštećenje dijele zajedničke čimbenike rizika kao što su starija životna dob, pušenje, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, apneja u spavanju, fizička neaktivnost, upala, zatajenje rada srca i bolesti krvnih žila (71). Niža vrijednost perfuzije mozga u velikoj populacijskoj studiji (78) je bila povezana s nastankom kognitivnog oštećenja. Većina standardnih kardiovaskularnih čimbenika rizika je utjecala na parametre perfuzije mozga. Izuzev starije životne dobi, upotreba antihipertenziva, visoke vrijednosti kolesterola i aktivno pušenje su bili najznačajniji čimbenici rizika smanjene perfuzije mozga. Čini se da je protok krvi kroz mozak povezan s kardiovaskularnim čimbenicima rizika već u srednjoj životnoj dobi (159). U ovoj studiji je implicirana važnost i ostalih kardiovaskularnih čimbenika rizika na perfuziju mozga, osim utjecaja srčanog ritma. U eksperimentalnom modelu utjecaj FA na perfuziju mozga je bio najizraženiji nakon tri mjeseca, da bi se nakon šest mjeseci uvelike kompenzirao u odsustvu komorbiditeta (160). Već je pokazano kako otkrivanje i primjereno liječenje komorbiditeta u FA može smanjiti učestalost razvoja demencije (161). Potrebne će biti veće prospektivne studije koje će odgovoriti na pitanje u kojoj mjeri FA utječe na perfuziju mozga u odnosu na ostale kardiovaskularne čimbenike rizika.

Utjecaj vrste liječenja FA na perfuziju mozga je ranije istraživana. Rijetke studije su procjenjivale perfuziju mozga direktnim metodama mjerenja u odnosu na strategiju liječenja FA, uključujući kontrolu ritma (132,133,156) ili kontrolu frekvencije klijetke (85). Međutim, heterogenost istraživane populacije, koja je uključivala i različite tipove FA, kao i različite tehnike mjerenja perfuzije mozga nisu dozvoljavale donošenje čvrstih zaključaka. Studija Gardarsdottir i sur. (132) je pokazala kako je ponovno uspostavljanje sinusnog ritma pomoću EKV povezano s poboljšanjem globalne perfuzije mozga, dok isto nije uočeno u onih kojima

je EKV bila neuspješna. Zanimljivo, nisu istraživani bolesnici koji su doživjeli recidiv FA nakon uspješne EKV. U jednoj od novijih studija, Takahashija i sur. (133), najveću korist od održavanja sinusnog ritma nakon kateterske ablacije glede poboljšanja globalne perfuzije mozga imali su bolesnici s neparoksizmalnom FA. Suprotno, bolesnici s recidivima aritmije su imali su daljnje pogoršanje cerebralne perfuzije na kontrolnom MR nakon 6 mjeseci. Treba napomenuti da ova studija nije specificirala trajanje FA prije ablacije, niti učinak kateterske ablacije na druge ishode, kao što je frekvencija srca, pogotovo jer je primijećeno daljnje poboljšanje perfuzije i nakon mjesec dana od ablacije koje se ne može objasniti samo uspostavljenjem sinusnog ritma. U ovom istraživanju regionalna moždana perfuzija je mjerena korištenjem MR ASL metode mjerenja cerebralne mikrocirkulacije. Uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma je bilo povezano s poboljšanjem perfuzije u svim regijama mozga, uključujući regije sive i bijele tvari. Nasuprot tome, poboljšanje cerebralne perfuzije nije uočeno u bolesnika u kojih nije postignut sinusni ritam, ili u kojih se dogodio recidiv perzistentne FA. Ovi rezultati naglašavaju važnost kliničke prezentacije FA i trajanja aritmije, budući da paroksizmalna FA nije bila povezana sa smanjenim cerebralnim protokom krvi u prethodnim studijama (83,133). Stoga se čini da je prisutnost aritmije u vrijeme mjerenja moždanog krvotoka i moždane perfuzije od ključne važnosti. Štoviše, smanjenje volumena mozga uzrokovano kroničnom hipoperfuzijom mozga povezano je s produljenom izloženošću aritmiji (79).

Važnost kontrole frekvencije klijetki u populaciji FA je vidljiva iz nekoliko studija. U 10-godišnjoj opservacijskoj studiji koju su proveli Cacciatore i sur. (162), sporije (<50 otkucaja u minuti) i brže (>90 otkucaja u minuti) vrijednosti frekvencije klijetki u bolesnika s FA bile su predskazatelji početka demencije. Studija Efimove i sur. (85) je pokazala da je u relativno mladih bolesnika s poteškoćama u kontroli frekvencije klijetki u FA, ablacija atrioventrikulskog čvora i ugradnja elektrostimulatora rezultirala poboljšanjem perfuzije u nekim regijama mozga, iako je temeljni ritam ostao isti. Istraživači su nagađali kako je poboljšanje moždane perfuzije posljedica povećanja minutnog volumena posljedično poboljšanju dijestoličkog punjenja klijetki. Iako u našem istraživanju nije moguće objasniti poboljšanje moždane perfuzije povećanim minutnim volumenom srca, jer su svi bolesnici imali dobro reguliranu srčanu frekvenciju i očuvanu ejskijsku frakciju lijeve klijetke, ipak smo uočili značajno usporenje prosječne frekvencije srca nakon kardioverzije. Jedna računalna model studija (127) sugerira kako brži odgovor klijetki (>90 otkucaja u minuti) tijekom FA oštećuje cerebralnu hemodinamiku povećanjem kritičnih cerebralnih

mikrovaskularnih događaja - hipoperfuzije i hipertenzije u distalnom cerebralnom krugu. Postupkom kardioverzije se značajno smanjuje učestalost hipoperfuzijskih i hiperperfuzijsko/hipertenzivnih mikrocirkulacijskih događaja u cerebralnoj cirkulaciji (128). Moglo bi se pretpostaviti kako se poboljšanje moždane perfuzije u sinusnom ritmu može pripisati oporavku kontraktilne funkcije atrijâ, poboljšanom dijastoličkom punjenju klijetki i smanjenoj varijabilnosti srčanog ritma. Rezultati ove studije sugeriraju da postizanje sinusnog ritma rezultira trenutačnim poboljšanjem moždane perfuzije, ali nedostatak razlike u moždanoj perfuziji između bolesnika s FA i kontrolnih ispitanika bi mogao sugerirati da u dugoročnom tijeku i drugi kardiovaskularni komorbiditeti također imaju utjecaj na perfuziju mozga. Ova studija nije pronašla smanjenje vrijednosti vWF nakon obnove sinusnog ritma, što bi moglo značiti da endotelna disfunkcija nije glavni posrednik za pogoršanje cerebralne perfuzije. Potencijalna klinička implikacija ovih rezultata može sugerirati bolju kliničku korist od pristupa kontroli ritma. U slučaju da se u budućnosti pojave snažniji dokazi, tj. iz većih longitudinalnih studija, koje bi pokazali kako FA uzrokuje kroničnu hipoperfuziju mozga koja negativno utječe na kognitivnu funkciju, tada bi najoptimalnija intervencija u prevenciji kognitivnog oštećenja bila rana kontrola ritma. Važnost vremenskog opterećenja i vremena dijagnoze FA istaknuta je i istraživanjem koje pokazuje da bi rizik od demencije mogao biti najveći u mlađih bolesnika s FA-om (82). Iako je u velikoj randomiziranoj studiji pokazano da strategija rane kontrole ritma u FA može imati povoljan učinak na kardiovaskularne ishode, utjecaj na kognitivne rezultate nije dokazan nakon dvogodišnjeg praćenja (11).

Smatra se kako bi patomorfološka korelacija hipoperfuzije mozga na MR mogli biti hiperintenziteti bijele tvari (WHMs) (163). Ova studija nije pokazala razlike u WHMs između bolesnikâ s FA-om i kontrolnih subjekata, kako u prevalenciji lezija, tako i u intenzitetu prema Fazekas ljestvici. Jedno od mogućih objašnjenja nalazi se u obilježjima kontrolnih ispitanika. Konkretno, kontrolna skupina u ovoj studiji je predstavljala ispitanike bez FA-a, ali koji su imali druge važne popratne bolesti i čimbenike kardiovaskularnog rizika (kao što su šećerna bolest, hipertenzija ili pušenje) koji bi *per se* mogli izazvati lezije mozga. Prevalencija WMHs u ovoj studiji je nešto niža nego u velikoj presječnoj studiji (42), vjerojatno zbog mlađe životne dobi ispitanikâ i odsutnosti kliničkih manifestacija aterosklerotske bolesti. Dostupni literaturni podatci o povezanosti FA-e i WMHs su nedosljedni. Nedavna studija također nije pokazala povezanosti između FA-e i WMHs (164), dok su Kobayashi i sur. dokazali kako je FA neovisni čimbenik rizika za WMHs (51). Nadalje, u populacijskoj studiji (41), FA je bila povezana s WMHs samo u osoba koje su preboljele simptomatski moždani

udar, što sugerira kako FA sama po sebi ne dovodi do WMHs. Objašnjenje bi moglo biti kako je mozak pogođen moždanim udarom ranjiviji na hipoperfuziju koju uzrokuje FA. Kriterij isključenja u ovoj studiji je bio preboljeni moždani udar, što bi uz nepostojanje razlike u perfuziji mozga, dodatno moglo objasniti nepostojanje razlike u WMHs između skupina. Ovo istraživanje nije pronašlo razlike u ostalim lezijama mozga u nalazima MR, uključujući broj mikrokrvarenja te kortikalnih i nekortikalnih lezija mozga. Ovo je u suprotnosti s prethodnom studijom koja je izvijestila o većem riziku razvoja subkliničkih infarkta mozga u bolesnika s FA. Međutim, ova studija predstavlja podatke iz starije ere, prije primjene CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbroja u kliničkoj praksi (43). Upravo je zbroj  $\geq 3$  u navedenom modelu rizika povezan s povezan s nastankom subkliničkih infarkta mozga u populaciji FA-e (165). Zanimljivo je da su u ovom istraživanju kortikalni infarkti i veliki nekortikalni infarkti za koje se smatra da su vjerojatno embolijske etiologije uočeni samo u bolesnika s FA-om, dok su nekortikalni infarkti, povezani s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima bili zastupljeniji u kontrolnoj skupini. Premda se nepostojanje razlike između skupina može objasniti nižim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbrojem, ili dobro ujednačenom kontrolnom skupinom, vjerojatno je primarni razlog nedovoljan broj ispitanika, jer studija nije dizajnirana kako bi se detektirale razlike u morfološkim obilježjima, već u perfuziji mozga. Ipak, navedeni rezultati pokazuju kako je skoro 1 od 3 bolesnika s FA, kao i kontrolnih ispitanika imalo klinički tihe infarkte. S obzirom na njihovu poznatu ulogu u nastanku kognitivnog oštećenja u FA (166) i riziku od razvoja klinički manifestnog moždanog udara (167), postavlja se pitanje uloge MR mozga kao alata probira u rizičnih skupina bolesnika. Nadalje, rezultati ove studije potvrđuju rezultate u prethodnim studijama (41,42) kako cerebralna mikrokrvarenja nisu učestalija u bolesnika s FA i antikoagulacijskom terapijom. Izgleda kako je i u toj populaciji najznačajniji rizik nastanka mikrokrvarenja u mozgu arterijska hipertenzija (168).

Ovo je prvo istraživanje u kojem je pojavnost embolijskih lezija na mozgu nakon ambulantne kardioverzije perzistentne FA procjenjivano bez prethodnog pregleda transezofagusnim ultrazvukom srca. U skladu s većinom objavljenih podataka (68,69), kardioverzija nije bila povezana s nastankom novih embolijskih lezija u adekvatno antikoaguliranih bolesnika s FA. Rezultati potvrđuju zanimljiv podatak iz jedne studije kako je jednaka incidencija tromboembolizma 30 dana prije i 30 dana nakon kardioverzije i to samo u hospitaliziranih bolesnika (169). Navedeno bi moglo sugerirati kako je tromboembolizam marker bolesti, a ne direktna posljedica kardioverzije.

Uzevši u obzir rezultate o nepostojanju razlika u perfuziji mozga i morfoloških obilježja, ova studija očekivano nije pokazala razliku u kognitivnoj funkciji procijenjenoj PROMIS indeksom među skupinama. Dostupni dokazi upućuju na značajna neurokognitivna oštećenja u bolesnika s FA-om (58,170), a najrizičniji čimbenici kognitivnog oštećenja u FA bez prethodnog moždanog udara zasad se smatraju subklinički infarkti mozga (74,166). U navedenim studijama kognitivna funkcija je procjenjivana standardiziranim testovima koje provodi osoblje. Nema dostupnih studija koje su koristile validirani PROMIS indeks kojeg ispunjava bolesnik (151). U nedavnom istraživanju je pokazano kako su bolesnicima s FA vrlo važni kognitivni ishodi liječenja, a sinergija ishoda procijenjenih i od liječnikâ i od bolesnikâ u FA dovodi do optimalne kvalitete skrbi (87). Nakon kardioverzije nije došlo do promjene kognitivnog funkcioniranja prema procjeni bolesnikâ. S obzirom na relativno kratko vremensko razdoblje od kardioverzije i na blagu simptomatologiju prema EHRA ljestvici, rezultat je očekivan (69). Potrebne su studije s većim brojem ispitanika i duljim vremenskim praćenjem koje bi utvrdile povezanost općih simptoma u FA s kognitivnim funkcioniranjem, kao i između rezultata na standardnim testovima kognicije i PROMIS indeksa.

Nije poznato kakva je uloga određivanja specifičnih neuroloških biomarkera u odnosu na perfuziju i lezije u mozgu detektirane MR-om u bolesnika s FA bez anamneze moždanog udara, odnosno imaju li neurološki biomarkeri dodatnu ulogu u probiru u ovoj populaciji, uz MR mozga. Ova studija nije otkrila statistički značajne razlike u odabranim neurološkim biomarkerima između bolesnika s FA i kontrolnih ispitanika. U istraživanju Galenko i sur. (135) pokazana je statistički značajna razlika između gore navedenih skupina, s višim vrijednostima GFAP-a u bolesnika s FA. Međutim, navedena studija nije koristila MR mozga i moguće je da su neki bolesnici imali klinički tihe moždane lezije koje su mogle utjecati na rezultate. Ista studija je također otkrila značajnu povezanost GFAP-a sa starijom dobi i višim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbrojem. Povišene razine GFAP-a mogle bi neizravno ukazivati na poremećaj krvno-moždane barijere i ranu neuronsku ozljedu koja može biti važna u populaciji FA, s obzirom na njihovo značajno kognitivno i psihomotorno opterećenje. Značajna povezanost između GFAP-a i starije dobi potvrđena je i u ovoj studiji, ali nije bilo korelacije s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc zbrojem. Nadalje, ova studija nije otkrila razliku između skupina u razinama sNfL-a, što je u suprotnosti s prethodnim studijama koje su pokazale više vrijednosti sNfL-a u populaciji s FA (136,137). Međutim, studija Polymerisa i sur. nije imala kontrolnu skupinu bolesnikâ, a kriterij isključenja bio je samo nedavni (<4 tjedna) moždani udar koji je mogao utjecati na ispitivanu populaciju (136). Nadalje, MR mozga nije korišten u retrospektivnoj

studiji kroničnih koronarnih bolesnika Sjöolina i sur., što predstavlja važno ograničenje (137). Prethodne studije su pokazale značajnu povezanost između sNfL-a i dobi, šećerne bolesti, bubrežne disfunkcije, arterijskog tlaka, zatajenja srca i cerebrovaskularnih lezija (136,171). Ova studija nije otkrila povezanost između razina sNfL-a i gore navedenih čimbenika. Koliko nam je poznato, nije bilo studija koje su istraživale UCH-L1 u populaciji FA, iako ova studija nije pokazala značajnu razliku u razinama UCH-L1 između ispitivanih skupina. S obzirom na ograničenu veličinu uzorka ove studije, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnila uloga UCH-L1 u populaciji FA.

Kada se uzme u obzir EKV, ne postoje studije koje su ispitivale razine ovih neuroloških biomarkera prije i nakon kardioverzije u stabilni sinusni ritam. Prethodno je sugerirano da bi FA potencijalno mogla izazvati oštećenje krvno-moždane barijere, a ova je studija pretpostavila da bi ponovno uspostavljanje sinusnog ritma moglo biti povezano sa smanjenjem vrijednosti neuroloških biomarkera. Retrospektivna studija Sjöolina i sur. je procijenila razine sNfL-a u bolesnika s anamnezom FA, stratificirane prema srčanom ritmu u vrijeme uzimanja uzorka krvi (sinusni ritam u odnosu na FA), ali bez podataka o MR mozga. Autori navode niže razine sNfL-a u bolesnika sa sinusnim ritmom u usporedbi s onima s perzistentnom FA (137). Nismo pronašli značajne razlike prije i 6 tjedana nakon EKV. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za ove rezultate. Prvo, opterećenje FA-om može imati ključnu ulogu u neurološkoj ozljedi, pri čemu dugotrajna FA ima lošiji učinak u usporedbi s FA kraćeg trajanja, kakvoj su većinom bili izloženi bolesnici u ovoj studiji. Drugo, skupine su bile dobro ujednačene prema kardiovaskularnim čimbenicima rizika i  $CHA_2DS_2VASc$  zbroju, a pokazana je izravna korelacija vrijednosti sNfL s tim parametrima (136). Treće, nije jasno je li itko od bolesnika s FA razvio subkliničke paroksizmalne epizode aritmije ili embolijske lezije koje nisu detektirane na MR-u tijekom razdoblja od 6 tjedana nakon EKV, unutar razdoblja intervala uzorkovanja. Četvrto, moguće je kako je vremensko razdoblje od 6 tjedana prekratko kako bi promjene u perfuziji mozga utjecale na vrijednosti biomarkera. Konačno, ograničena veličina uzorka mogla bi utjecati na statističku snagu studije. Potiču se daljnja usmjerena istraživanja kako bi se utvrdila uloga određivanja selektiranih neuroloških biomarkera i njihova korist u otkrivanju subkliničkog oštećenja neurona u bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika i stratificiranja bolesnika s FA kod kojih postoji rizik od kognitivnog oštećenja, što omogućuje pokretanje intenzivnih preventivnih mjera i mjera praćenja.



Postoji nekoliko ograničenja vezanih za ovo istraživanje. Prvo, glavni nedostatak je mali broj ispitanika, što bi moglo utjecati na statističku snagu studije. Kako bi se izbjegao zbunjujući učinak drugih varijabli na perfuziju mozga i izvela multivarijantna analiza, bio bi potreban veći broj ispitanika. Međutim, veličinu uzorka smo procijenili prema podacima iz prethodnih studija (83,132). Drugo, ovo je bila studija jednog centra, što može dovesti do pristranosti pri odabiru ispitanika i liječenju. Treće, u kontrolnoj skupini prema protokolu istraživanja nije planiran ultrazvuk srca, što je moglo dovesti do toga da neki ispitanici u kontrolnoj skupini pouzdano ne zadovoljavaju isključne kriterije. U slučaju simptoma i znakova zatajenja rada srca na inicijalnom probiru, kandidati nisu razmatrani za uključenje u studiju. Isto se postupilo i u slučaju auskultacijskog nalaza srca sumnjivog na tešku valvularnu grešku. Četvrto, iako su bolesnici relativno dobro klinički praćeni, ne može se pouzdano isključiti da su ispitanici u sinusnom ritmu nakon EKV imali kratke, asimptomatske recidive FA. Kako bi se navedeno moglo točnije utvrditi, postoji mogućnost ugradnje snimača elektrograma (engl. *implantable loop recorder - ILR*). Ipak, dostupni podatci (133) sugeriraju kako je malo vjerojatno da kratkotrajne paroksizmalne epizode FA utječu na moždanu perfuziju. Isto tako, nismo mogli pouzdano utvrditi jesu li bolesnici u kontrolnoj skupini imali epizode FA koje nisu zabilježene u medicinskoj dokumentaciji. Pokušali smo izbjeći ovaj problem isključivanjem onih koji su bili upućeni kardiologu za bilo koju vrstu aritmije. Peto, važno ograničenje je neizravno kvantificiranje perfuzije mozga korištenjem intenziteta signala, a ne standardnim bročanim iskazom protoka krvi u jedinici vremena na moždanu masu (ml/min/100g). Ipak, primarni cilj ove studije nije bio određivanje točne vrijednosti moždanog protoka krvi, već procjena varijacije moždane perfuzije u odnosu prema EKV. Glavni fokus je bio na određivanju učinka strategije kontrole ritma, odnosno odgovoru na pitanje poboljšava li ponovno uspostavljanje sinusnog ritma perfuziju mozga u određenoj podskupini bolesnika s FA, a naročito na pitanje što se događa s perfuzijom mozga u slučaju povrata FA. Peto, ne postoji standardizirani vremenski okvir između EKV i ponovljenog mjerenja neuroloških biomarkera zbog nedostatka podataka iz literature. Ostaje nejasno je li interval od 6 tjedana bio prikladan za analizu biomarkera. Naposljetku, korišteni PROMIS test kognitivne funkcije nije validiran na hrvatskom jeziku što umanjuje njegovu pouzdanost i unutarnju konzistentnost. Svrha studije nije bila ispitivanje kognitivne funkcije, što bi zahtijevalo veći uzorak, niti je očekivana značajnija promjena u kratkom razdoblju nakon kardioverzije (11,69). Ipak, korištenje PROMIS testa kognicije u populaciji FA je novost u literaturi i može potaknuti njegovu primjenu u idućim istraživanjima. Zbog ograničene veličine uzorka ove studije, daljnje longitudinalne i studije s većim brojem ispitanika su

opravdane, dok klinička primjenjivost rezultata ove studije ovisi o njihovoj validaciji na većem uzorku bolesnika.

Zaključno, ova studija nije pokazala razlike u ukupnoj i regionalnoj perfuziji mozga između bolesnikâ s perzistentnom FA-om i kontrolnih ispitanika sličnog kardiovaskularnog rizičnog profila, ali ponovno uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma nakon EKV je bilo povezano sa značajno poboljšanim parametrima perfuzije mozga u svim mjerenim regijama. Nadalje, ova studija nije pronašla nikakve značajne razlike u specifičnim neurološkim biomarkerima i nalazima morfološke analize mozga između bolesnikâ s perzistentnom FA i kontrolâ. Obnavljanje sinusnog ritma nije bilo povezano sa značajnom promjenom vrijednosti specifičnih neuroloških biomarkera u serumu kao ni s pojavom novih lezija u mozgu. Nije bilo razlike između skupina, kao ni povezanosti EKV s kognitivnim funkcijama. Daljnje prospektivne studije trebale bi istražiti temeljne mehanizme za ove nalaze i procijeniti važnost kontrole ritma u bolesnika s drugim tipovima FA, kao i istražiti ulogu selektivnih biomarkera, uz MR mozga i kognitivne testove, u populaciji FA.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma barem šest tjedana nakon električne kardioverzije perzistentne fibrilacije atriya je povezano s poboljšanjem regionalne perfuzije mozga.
2. U slučaju neuspjeha električne kardioverzije ili recidiva perzistentne fibrilacije atriya ne dolazi do promjene regionalne perfuzije mozga u odnosu na početne vrijednosti.
3. Osim fibrilacije atriya i ostali čimbenici kardiovaskularnog rizika, poput životne dobi, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti ili pušenja utječu na regionalnu perfuziju mozga.
4. Postupak električne kardioverzije nije povezan s nastankom novih lezija u mozgu na MR ili promjenom u serumskoj koncentraciji specifičnih neuroloških biomarkera (sNFL, GFAP, UCH-L1) u adekvatno antikoaguliranih bolesnika s perzistentnom FA nakon šest tjedana.
5. Na serumske vrijednosti specifičnih neuroloških biomarkera (sNFL, GFAP, UCH-L1), osim fibrilacije atriya, utječu i ostali čimbenici kardiovaskularnog rizika.

## **7. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** svrha ovog istraživanja je bila utvrditi povezanost perzistentne fibrilacije atrijske (FA) s perfuzijom mozga, specifičnim neurološkim biomarkerima, morfološkom analizom mozga i kognicijom u usporedbi s kontrolnom skupinom i u odnosu prema električnoj kardioverziji (EKV).

**Materijali i metode:** u studiji je uspoređeno 25 bolesnika s perzistentnom FA predviđenih za elektivnu EKV sa 16 dobno/spolno prilagođenih kontrolnih ispitanika bez anamneze FA. Regionalna perfuzija mozga je mjerena je tehnikom označavanja arterijskog spina na magnetskoj rezonanciji (MR). Između skupina su uspoređene razine glijalnog fibrilarnog kiselog proteina (GFAP), serumskog neurofilamenta lakog lanca (sNfL) i ubikvitin karboksil-terminalne hidrolaze L1 (UCH-L1) u serumu, kao i parametri morfološke analize mozga te kognitivna funkcija. Morfološka analiza mozga je provedena standardnim MR protokolom. Kognitivna funkcija je procijenjena korištenjem indeksa kognitivne funkcije informacijskog sustava mjerenja ishoda kojih prijavljuju bolesnici (PROMIS). Mjerenja su obavljena na početku i 6 tjedana nakon EKV.

**Rezultati:** nije bilo značajne razlike u perfuziji mozga između bolesnika s FA i kontrolnih ispitanika ( $p > 0,05$ ). Nakon EKV nastupilo je značajno poboljšanje perfuzije mozga u 15 bolesnika u kojih je održan sinusni ritam ( $297 \pm 24$  prije, naspram  $328 \pm 37$  nakon EKV,  $p = 0,008$ ), za razliku od bolesnika s povratom aritmije ( $297 \pm 22$  prije, naspram  $307 \pm 24$  nakon EKV,  $p = 0,45$ ). Značajne razlike nije bilo u vrijednosti GFAP-a (medijan  $24,7$  naspram  $28,7$  pg/ml,  $p = 0,347$ ), UCH-L1-a (medijan  $112,8$  naspram  $117,7$  pg/ml,  $p = 0,885$ ) i sNfL-a (medijan  $14,2$  naspram  $15,4$  pg/ml,  $p = 0,886$ ) između bolesnika s FA i kontrolnih ispitanika. Morfološka analiza također nije pokazala razlike između skupina u kortikalnim i velikom ne-kortikalnim lezijama ( $n = 2, 8,0\%$  naspram  $n = 0, 0,0\%$ ,  $p = 0,246$ ), malim ne-kortikalnim lezijama ( $n = 5, 20,0\%$  naspram  $n = 5, 31,3\%$ ,  $p = 0,413$ ), hiperintenzitetima bijele tvari ( $n = 23, 92,0\%$  naspram  $n = 14, 87,5\%$ ,  $p = 0,636$ ), dok je u kontrolnoj skupini bilo više moždanih mikrokrvarenja ( $n = 0, 0,0\%$  naspram  $n = 3, 18,8\%$ ,  $p = 0,025$ ). Kognitivna procjena nije pokazala razlike između skupina u PROMIS indeksu ( $52,2 \pm 9,6$  naspram  $51,2 \pm 6,2$ ,  $p = 0,706$ ), kao ni u skupini bolesnika s FA prije i nakon EKV ( $52,7 \pm 10,1$  naspram  $53,9 \pm 9$ ,  $p = 0,46$ ). Konačno, nije bilo značajne dinamike u vrijednostima neuroloških biomarkera ( $p > 0,05$ ) kao ni novih embolijskih lezija u mozgu nakon EKV.

**Zaključci:** Ovo istraživanje nije pronašlo razlike u perfuziji mozga između bolesnika s perzistentnom FA i kontrolnih ispitanika sličnog kardiovaskularnog profila. Uspostava sinusnog ritma je bila povezana sa značajnim poboljšanjem moždane perfuzije. Nadalje,

istraživanje nije pokazalo značajne razlike u neurološkim biomarkerima, morfološkoj analizi mozga ili kognitivnoj funkciji između skupina. Nije bilo povezanosti između EKV i promjena u neurološkim biomarkerima ili kognitivnoj funkciji.

## **8. SUMMARY**



**Doctoral dissertation title:** Influence of atrial fibrillation on brain perfusion parameters

**Objectives:** This study aimed to determine the association of persistent atrial fibrillation (AF) with brain perfusion (BP), specific neurologic biomarkers, neuroimaging findings and cognition, in comparison to control subjects and with regards to electrical cardioversion (ECV).

**Materials and methods:** This study compared 25 patients with persistent AF undergoing elective ECV with 16 age/sex-matched controls. Regional BP was measured by using the magnetic resonance (MRI) arterial spin labelling technique. Plasma levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP), neurofilament light protein (sNfL) and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), as well as parameters of neuroimaging and cognitive function, were compared between the groups. Neuroimaging was performed using the standard MRI protocol. Cognitive function was assessed using the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) cognitive function index. Measurements were performed at baseline and 6 weeks after ECV.

**Results:** There was no significant difference in BP between AF patients and control subjects ( $p > 0.05$ ). Following the ECV, there was a significant improvement in BP in 15 patients who maintained sinus rhythm, while there was no significant change in the recurrence group ( $297 \pm 24$  before vs.  $328 \pm 37$  after ECV,  $p = 0.008$ , and  $297 \pm 22$  before vs.  $307 \pm 24$  after ECV,  $p = 0.45$ , respectively). There was no significant difference in GFAP (median of 24.7 vs. 28.7 pg/mL,  $p = 0.347$ ), UCH-L1 (median of 112.8 vs. 117.7 pg/mL,  $p = 0.885$ ), and sNfL (median of 14.2 vs. 15.4 pg/mL,  $p = 0.886$ ) levels between AF patients and control subjects. Similarly, neuroimaging showed no between-group difference in cortical and large non-cortical lesions ( $n = 2$ , 8.0% vs.  $n = 0$ , 0.0%,  $p = 0.246$ ), small noncortical lesions ( $n = 5$ , 20.0% vs.  $n = 5$ , 31.3%,  $p = 0.413$ ), white matter hyperintensity ( $n = 23$ , 92.0% vs.  $n = 14$ , 87.5%,  $p = 0.636$ ), while there were more cerebral microbleeds in control group ( $n = 0$ , 0.0% vs.  $n = 3$ , 18.8%,  $p = 0.025$ ). Cognitive assessment did not show any between-group difference in the PROMIS index ( $52.2 \pm 9.6$  vs.  $51.2 \pm 6.2$ ,  $p = 0.706$ ), as well as before and after ECV within the AF group ( $52.7 \pm 10.1$  vs.  $53.9 \pm 9$ ,  $p = 0.46$ ). Finally, there were no significant dynamics in neurologic biomarkers following electrical cardioversion ( $p > 0.05$ ) and no new embolic brain lesions.

**Conclusions:** This study did not show difference in BP between persistent AF patients and matched control subjects. Restoration of sinus rhythm was associated with significantly improved BP. Also, study did not find a significant difference in neurologic biomarkers,

neuroimaging findings, or cognitive function between groups. There was no association of ECV and changes in neurologic biomarkers or cognitive function.

## **9. LITERATURA**

1. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;i4482.
2. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005155.
3. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, i sur. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;k1453.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
5. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, i sur. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1591–602.
6. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33(2):137–43.
7. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Van Gelder IC. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: Results of the RACE study. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):939–45.
8. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, i sur. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2014;16(7):965–72.
9. Björkenheim A, Brandes A, Magnuson A, Chemnitz A, Svedberg L, Edvardsson N, i sur. Assessment of Atrial Fibrillation-Specific Symptoms Before and 2 Years After

- Atrial Fibrillation Ablation: Do Patients and Physicians Differ in Their Perception of Symptom Relief? *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(10):1168–76.
10. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, i sur. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363–73.
  11. Willems S, Borof K, Brandes A, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJGM, i sur. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022;43(12):1219–30.
  12. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Wells GA, Bennett M, Essebag V, i sur. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med*. 2023;388(2):105–16.
  13. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, i sur. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2019;21(6):856–63.
  14. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, i sur. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2018;52(1):9–18.
  15. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, i sur. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261–74.
  16. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, i sur. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1949–61.
  17. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJP. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J*

- Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 2015;17(3):370–8.
18. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, i sur. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(11):1059–68.
  19. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, i sur. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1429–37.
  20. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, i sur. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987–96.
  21. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, i sur. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(19):2050–60.
  22. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, i sur. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382(1):20–8.
  23. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017;70(5):854–61.
  24. Kravev S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PloS One*. 2011;6(9):e24964.
  25. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, i sur. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):e011560.

26. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, i sur. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(8):897–903.
27. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, i sur. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1–2):41–51.
28. Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time Trends in Atrial Fibrillation-Associated Stroke and Premorbid Anticoagulation: Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke*. 2019;50(1):21–7.
29. Aparicio HJ, Himali JJ, Satizabal CL, Pase MP, Romero JR, Kase CS, i sur. Temporal Trends in Ischemic Stroke Incidence in Younger Adults in the Framingham Study. *Stroke*. 2019;50(6):1558–60.
30. Hobbelt AH, Spronk HM, Crijns HJGM, Ten Cate H, Rienstra M, Van Gelder IC. Prethrombotic State in Young Very Low-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1990–2.
31. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, i sur. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528.
32. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72.
33. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100.
34. Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost JTH*. 2016;14(9):1711–4.
35. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67.

36. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, i sur. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2014;383(9921):955–62.
37. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12(1):119.
38. Hilal S, Baaij LGA, De Groot M, Niessen WJ, Ikram MK, Ikram MA, i sur. Prevalence and clinical relevance of diffusion-weighted imaging lesions: The Rotterdam study. *Neurology.* 2019;93(11):e1058–67.
39. Debette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):81.
40. Leung LY, Bartz TM, Rice K, Floyd J, Psaty B, Gutierrez J, i sur. Blood Pressure and Heart Rate Measures Associated With Increased Risk of Covert Brain Infarction and Worsening Leukoaraiosis in Older Adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(8):1579–86.
41. Rydén L, Sacuiu S, Wetterberg H, Najar J, Guo X, Kern S, i sur. Atrial Fibrillation, Stroke, and Silent Cerebrovascular Disease: A Population-based MRI Study. *Neurology.* 2021;97(16):e1608–19.
42. Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, i sur. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(9):989–99.
43. Berman JP, Norby FL, Mosley T, Soliman EZ, Gottesman RF, Lutsey PL, i sur. Atrial Fibrillation and Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities: The ARIC Study. *Stroke.* 2019;50(4):783–8.
44. Cha M jin, Park HE, Lee M ho, Cho Y, Choi E keun, Oh S. Prevalence of and Risk Factors for Silent Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation as Determined by Brain Magnetic Resonance Imaging. *Am J Cardiol.* 2014;113(4):655–61.
45. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, i sur. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific



- Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e44–e71.
46. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz- Maniega S. What are White Matter Hyperintensities Made of?: Relevance to Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e001140.
  47. Joutel A, Chabriat H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms. *Clin Sci*. 2017;131(8):635–51.
  48. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(jul26 1):c3666–c3666.
  49. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77(5):461–8.
  50. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, Garcia SL, Narkhede A, Griffith EY, et al. Cerebral Perfusion is Associated With White Matter Hyperintensities in Older Adults With Heart Failure. *Congest Heart Fail*. 2013;19(4):E29–34.
  51. Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S. Silent Cerebral Infarcts and Cerebral White Matter Lesions in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(4):310–7.
  52. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, et al. Prevalence of Silent Cerebral Ischemia in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and Correlation With Cognitive Function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1990–7.
  53. Mayasi Y, Helenius J, McManus DD, Goddeau RP, Jun-O’Connell AH, Moonis M, et al. Atrial fibrillation is associated with anterior predominant white matter lesions in patients presenting with embolic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):6–13.
  54. Shuaib A, Akhtar N, Kamran S, Camicioli R. Management of Cerebral Microbleeds in Clinical Practice. *Transl Stroke Res*. 2019;10(5):449–57.

55. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MMB, i sur. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2011;42(3):656–61.
56. Akoudad S, Portegies MLP, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Ikram MA, i sur. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2015;132(6):509–16.
57. Horstmann S, Möhlenbruch M, Wegele C, Rizos T, Laible M, Rauch G, i sur. Prevalence of atrial fibrillation and association of previous antithrombotic treatment in patients with cerebral microbleeds. *Eur J Neurol*. 2015;22(10):1355–62.
58. Koh YH, Lew LZW, Franke KB, Elliott AD, Lau DH, Thiyagarajah A, i sur. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals. *EP Eur*. 2022;24(8):1229–39.
59. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, i sur. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):539–47.
60. Indja B, Woldendorp K, Vallely MP, Grieve SM. Silent Brain Infarcts Following Cardiac Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e010920.
61. Haeusler KG, Eichner FA, Heuschmann PU, Fiebach JB, Engelhorn T, Blank B, i sur. MRI-Detected Brain Lesions and Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Left Atrial Catheter Ablation in the Randomized AXAFA-AFNET 5 Trial. *Circulation*. 2022;145(12):906–15.
62. Miyazaki S, Kajiyama T, Yamao K, Hada M, Yamaguchi M, Nakamura H, i sur. Silent cerebral events/lesions after second-generation cryoballoon ablation: How can we reduce the risk of silent strokes? *Heart Rhythm*. 2019;16(1):41–8.
63. Kato N, Muraga K, Hirata Y, Shindo A, Matsuura K, Ii Y, i sur. Brain magnetic resonance imaging and cognitive alterations after ablation in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2021;11(1):18995.

64. Zhang J, Xia SJ, Du X, Jiang C, Lai YW, Wang YF, i sur. Incidence and risk factors of post-operative cognitive decline after ablation for atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):341.
65. Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, i sur. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2015;17(1):18–23.
66. Kotecha D, Pollack CV, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct Oral Anticoagulants Halve Thromboembolic Events After Cardioversion of AF Compared With Warfarin. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):1984–6.
67. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Incidence of Cerebral Embolism after Cardioversion of Atrial Fibrillation: A Prospective Study with Transesophageal Echocardiography and Cerebral Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(6):649–53.
68. Vázquez M, Santos E, Rodriguez I, Pato A, Vilar M, Arias JC, i sur. Assessment of silent microembolism by magnetic resonance imaging after cardioversion in atrial fibrillation. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2012;65(2):139–42.
69. Bellmann B, Fiebach JB, Guttman S, Lin T, Haeusler KG, Bathe-Peters R, i sur. Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017;243:239–43.
70. Lakkireddy D. Serial Magnetic Resonance Imaging after Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation in Anticoagulant-Naïve Patients – A Prospective Study Exploring Clinically Silent Cerebral Lesions. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(2):2271.
71. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, i sur. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *EP Eur.* 2018;20(9):1399–421.

72. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):752–9.
73. Kim D, Yang PS, Yu HT, Kim TH, Jang E, Sung JH, i sur. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J.* 2019;40(28):2313–23.
74. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, Huxley RR, Agarwal SK, Loehr L, i sur. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline—The Role of Subclinical Cerebral Infarcts: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke.* 2014;45(9):2568–74.
75. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiriksdóttir G, Meirelles O, Kjartansson O, i sur. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology.* 2017;88(22):2089–97.
76. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, Roger VL, Killian J, Weston SA, i sur. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):145–54.
77. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res.* 2019;115(1):31–45.
78. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, i sur. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia: A Population-Based Study. *Circulation.* 2017;136(8):719–28.
79. Stefansdóttir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdóttir MK, Hjaltason H, i sur. Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. *Stroke.* 2013;44(4):1020–5.
80. Moazzami K, Shao IY, Chen LY, Lutsey PL, Jack CR, Mosley T, i sur. Atrial Fibrillation, Brain Volumes, and Subclinical Cerebrovascular Disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study [ARIC-NCS]). *Am J Cardiol.* 2020;125(2):222–8.
81. Piers RJ, Nishtala A, Preis SR, DeCarli C, Wolf PA, Benjamin EJ, i sur. Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham Offspring Study. *Heart Rhythm.* 2016;13(10):2020–4.

82. de Bruijn RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, i sur. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol.* 2015;72(11):1288.
83. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V, i sur. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *EP Eur.* 2018;20(8):1252–8.
84. Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, Josephson R, Hughes J, Gunstad J. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2015;38(2):178–86.
85. Efimova I, Efimova N, Chernov V, Popov S, Lishmanov Y. Ablation and Pacing: Improving Brain Perfusion and Cognitive Function in Patients with Atrial Fibrillation and Uncontrolled Ventricular Rates: ABLATION AND PACING: IMPROVING BP ANF CF. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(3):320–6.
86. Rivard L, Friberg L, Conen D, Healey JS, Berge T, Boriani G, i sur. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.* 2022;145(5):392–409.
87. Seligman WH, Das-Gupta Z, Jobi-Odeneye AO, Arbelo E, Banerjee A, Bollmann A, i sur. Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group. *Eur Heart J.* 2020;41(10):1132–40.
88. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2019;40(28):2327–35.
89. Lin JC, Li CH, Chen YY, Weng CJ, Chien YS, Wu SJ, i sur. Rhythm Control Better Prevents Dementia than Rate Control Strategies in Patients with Atrial Fibrillation—A Nationwide Cohort Study. *J Pers Med.* 2022;12(4):572.
90. Medi C, Evered L, Silbert B, Teh A, Halloran K, Morton J, i sur. Subtle Post-Procedural Cognitive Dysfunction After Atrial Fibrillation Ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(6):531–9.

91. Kim D, Yang PS, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, i sur. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(47):4483–93.
92. Zarrinkoob L, Ambarki K, Wåhlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(4):648–54.
93. Chandra A, Li W, Stone C, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circ*. 2017;3(2):45.
94. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021;101(4):1487–559.
95. Itoh Y, Suzuki N. Control of brain capillary blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(7):1167–76.
96. Neuwelt EA. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery*. 2004;54(1):131–40; discussion 141-142.
97. Fan AP, Jahanian H, Holdsworth SJ, Zaharchuk G. Comparison of cerebral blood flow measurement with [<sup>15</sup>O]-water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging: A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(5):842–61.
98. Telischak NA, Detre JA, Zaharchuk G. Arterial spin labeling MRI: clinical applications in the brain. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2015;41(5):1165–80.
99. Iutaka T, De Freitas MB, Omar SS, Scortegagna FA, Nael K, Nunes RH, i sur. Arterial Spin Labeling: Techniques, Clinical Applications, and Interpretation. *RadioGraphics*. 2023;43(1):e220088.
100. Zhang K, Herzog H, Mauler J, Filss C, Okell TW, Kops ER, i sur. Comparison of cerebral blood flow acquired by simultaneous [<sup>15</sup>O]water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(8):1373–80.

101. Wang X, Bishop C, O'Callaghan J, Gayhoor A, Albani J, Theriault W, i sur. MRI assessment of cerebral perfusion in clinical trials. *Drug Discov Today*. 2023;28(4):103506.
102. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, i sur. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*. 2015;73(1):102–16.
103. Sigurdsson S, Forsberg L, Aspelund T, Van Der Geest RJ, Van Buchem MA, Launer LJ, i sur. Feasibility of Using Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling Perfusion in a Geriatric Population at 1.5 Tesla. Hendrikse J, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0144743.
104. Clement P, Mutsaerts HJ, Václavů L, Ghariq E, Pizzini FB, Smits M, i sur. Variability of physiological brain perfusion in healthy subjects – A systematic review of modifiers. Considerations for multi-center ASL studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(9):1418–37.
105. Henriksen OM, Larsson HBW, Hansen AE, Grüner JM, Law I, Rostrup E. Estimation of intersubject variability of cerebral blood flow measurements using MRI and positron emission tomography. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2012;35(6):1290–9.
106. Lipton P. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1431–568.
107. Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, Orzi F. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity. *J Clin Neurosci*. 2020;73:8–12.
108. Tublin JM, Adelstein JM, Del Monte F, Combs CK, Wold LE. Getting to the Heart of Alzheimer Disease. *Circ Res*. 2019;124(1):142–9.
109. Ruitenberg A, Den Heijer T, Bakker SLM, Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, i sur. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The Rotterdam study. *Ann Neurol*. 2005;57(6):789–94.
110. Alves TCTF, Rays J, Fráguas R, Wajngarten M, Meneghetti JC, Prando S, i sur. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2005;15(2):150–6.

111. Kure CE, Rosenfeldt FL, Scholey AB, Pipingas A, Kaye DM, Bergin PJ, i sur. Relationships Among Cognitive Function and Cerebral Blood Flow, Oxidative Stress, and Inflammation in Older Heart Failure Patients. *J Card Fail.* 2016;22(7):548–59.
112. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, i sur. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke.* 2001;32(11):2530–3.
113. van Bommel RJ, Marsan NA, Koppen H, Delgado V, Borleffs CJW, Ypenburg C, i sur. Effect of cardiac resynchronization therapy on cerebral blood flow. *Am J Cardiol.* 2010;106(1):73–7.
114. Choi BR, Kim JS, Yang YJ, Park KM, Lee CW, Kim YH, i sur. Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97(9):1365–9.
115. Loncar G, Bozic B, Lepic T, Dimkovic S, Prodanovic N, Radojicic Z, i sur. Relationship of reduced cerebral blood flow and heart failure severity in elderly males. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2011;14(1):59–65.
116. Erkelens CD, Van Der Wal HH, De Jong BM, Elting J, Renken R, Gerritsen M, i sur. Dynamics of cerebral blood flow in patients with mild non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):261–8.
117. 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;19(10):1294–302.
118. Frey A, Sell R, Homola GA, Malsch C, Kraft P, Gunreben I, i sur. Cognitive Deficits and Related Brain Lesions in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(7):583–92.
119. Frey A, Homola GA, Hennes C, Mühlbauer L, Sell R, Kraft P, i sur. 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):1569–78.
120. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, Čelutkienė J, Bestetti R, Cavusoglu Y, i sur. 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(2):199–215.
121. Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke.* 1980;11(1):35–8.
  122. Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 1989;9(3):422–5.
  123. Porebska A, Nowacki P, Safranow K, Drechsler H. Nonembolic, hemodynamic blood flow disturbances in the middle cerebral arteries in patients with paroxysmal atrial fibrillation without significant carotid stenosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(9):753–7.
  124. Elbers PWG, Prins WB, Plokker HWM, van Dongen EPA, van Iterson M, Ince C. Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation Improves Microvascular Flow Independent of Blood Pressure Changes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(5):799–803.
  125. Wutzler A, Nee J, Boldt LH, Kuhnle Y, Graser S, Schroder T, i sur. Improvement of cerebral oxygen saturation after successful electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Europace.* 2014;16(2):189–94.
  126. Anselmino M, Scarsoglio S, Saglietto A, Gaita F, Ridolfi L. Transient cerebral hypoperfusion and hypertensive events during atrial fibrillation: a plausible mechanism for cognitive impairment. *Sci Rep.* 2016;6(1):28635.
  127. Saglietto A, Scarsoglio S, Ridolfi L, Gaita F, Anselmino M. Higher ventricular rate during atrial fibrillation relates to increased cerebral hypoperfusions and hypertensive events. *Sci Rep.* 2019;9(1):3779.
  128. Saglietto A, Scarsoglio S, Canova D, Roatta S, Gianotto N, Piccotti A, i sur. Increased beat-to-beat variability of cerebral microcirculatory perfusion during atrial fibrillation: a near-infrared spectroscopy study. *EP Eur.* 2021;23(8):1219–26.
  129. Junejo RT, Braz ID, Lucas SJE, Van Lieshout JJ, Lip GYH, Fisher JP. Impaired Cerebrovascular Reactivity in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1230–2.

130. Junejo RT, Braz ID, Lucas SJ, Van Lieshout JJ, Phillips AA, Lip GY, i sur. Neurovascular coupling and cerebral autoregulation in atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(8):1647–57.
131. Qin S, Boidin M, Buckley BJR, Lip GYH, Thijssen DHJ. Endothelial dysfunction and vascular maladaptation in atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(5):e13477.
132. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Gardarsdottir VA, Forsberg L, Gudnason V, i sur. Improved brain perfusion after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *EP Eur.* 2020;22(4):530–7.
133. Takahashi Y, Yamamoto T, Oyama J, Sugihara G, Shirai Y, Tao S, i sur. Increase in Cerebral Blood Flow After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(11):1369–77.
134. Aryal R, Patabendige A. Blood-brain barrier disruption in atrial fibrillation: a potential contributor to the increased risk of dementia and worsening of stroke outcomes? *Open Biol.* 2021;11(4):200396.
135. Galenko O, Jacobs V, Knight S, Bride D, Cutler MJ, Muhlestein JB, i sur. Circulating Levels of Biomarkers of Cerebral Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2019;124(11):1697–700.
136. Polymeris AA, Coslovksy M, Aeschbacher S, Sinnecker T, Benkert P, Kobza R, i sur. Serum neurofilament light in atrial fibrillation: clinical, neuroimaging and cognitive correlates. *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa166.
137. Sjölin K, Aulin J, Wallentin L, Eriksson N, Held C, Kultima K, i sur. Serum Neurofilament Light Chain in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(14):e025910.
138. Matuszczak E, Tylicka M, Komarowska MD, Debek W, Hermanowicz A. Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 - physiology and pathology. *Cell Biochem Funct.* 2020;38(5):533–40.
139. Yang Z, Wang KKW. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci.* 2015;38(6):364–74.

140. Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, Yue JK, D'Anna L, Huss A, i sur. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(3):158–72.
141. Verberk IMW, Laarhuis MB, van den Bosch KA, Ebenau JL, van Leeuwenstijn M, Prins ND, i sur. Serum markers glial fibrillary acidic protein and neurofilament light for prognosis and monitoring in cognitively normal older people: a prospective memory clinic-based cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(2):e87–95.
142. Jonesco DS, Hassager C, Frydland M, Kjærgaard J, Karsdal M, Henriksen K. A caspase-6-cleaved fragment of Glial Fibrillary Acidic Protein as a potential serological biomarker of CNS injury after cardiac arrest. *PloS One*. 2019;14(11):e0224633.
143. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Büki A, Bellander BM, i sur. Serial Sampling of Serum Protein Biomarkers for Monitoring Human Traumatic Brain Injury Dynamics: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2017;8:300.
144. Singh GP, Nigam R, Tomar GS, Monisha M, Bhoi SK, S A, i sur. Early and rapid detection of UCHL1 in the serum of brain-trauma patients: a novel gold nanoparticle-based method for diagnosing the severity of brain injury. *The Analyst*. 2018;143(14):3366–73.
145. Simrén J, Andreasson U, Gobom J, Suarez Calvet M, Borroni B, Gillberg C, i sur. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5–90 years. *Brain Commun*. 2022;4(4):fcac174.
146. Mariotto S, Sechi E, Ferrari S. Serum neurofilament light chain studies in neurological disorders, hints for interpretation. *J Neurol Sci*. 2020;416:116986.
147. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattlinger T, i sur. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577–89.
148. Kern S, Syrjanen JA, Blennow K, Zetterberg H, Skoog I, Waern M, i sur. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein With Risk of Mild Cognitive Impairment Among Individuals Without Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2019;76(2):187–93.

149. Amrein M, Meier S, Schäfer I, Schaedelin S, Willemse E, Benkert P, i sur. Serum neurofilament light chain in functionally relevant coronary artery disease and adverse cardiovascular outcomes. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* 2023;28(3):341–51.
150. Jing Z, Shi C, Zhu L, Xiang Y, Chen P, Xiong Z, i sur. Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(8):1249–59.
151. Iverson GL, Marsh JM, Connors EJ, Terry DP. Normative Reference Values, Reliability, and Item-Level Symptom Endorsement for the PROMIS® v2.0 Cognitive Function-Short Forms 4a, 6a and 8a. *Arch Clin Neuropsychol.* 2021;36(7):1341–9.
152. Thomas L, Mckay T, Byth K, Marwick TH. Abnormalities of left atrial function after cardioversion: an atrial strain rate study. *Heart.* 2007;93(1):89–95.
153. Wang JN, Li J, Liu HJ, Yin XP, Zhou H, Zheng YT, i sur. Application value of three-dimensional arterial spin labeling perfusion imaging in investigating cerebral blood flow dynamics in normal full-term neonates. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):495.
154. Yoshihisa A, Kono S, Kaneshiro T, Ichijo Y, Misaka T, Yamada S, i sur. Impaired brain activity in patients with persistent atrial fibrillation assessed by near-infrared spectroscopy and its changes after catheter ablation. *Sci Rep.* 2022;12(1):7866.
155. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, i sur. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J.* 2008;29(17):2125–32.
156. Tatewaki Y, Mutoh T, Sato H, Kobayashi A, Totsune T, Thyreau B, i sur. Impact of Catheter Ablation on Brain Microstructure and Blood Flow Alterations for Cognitive Improvements in Patients with Atrial Fibrillation: A Pilot Longitudinal Study. *J Clin Med.* 2022;11(15):4346.
157. van Dalen JW, Mutsaerts HJ, Petr J, Caan MW, van Charante EPM, MacIntosh BJ, i sur. Longitudinal relation between blood pressure, antihypertensive use and cerebral blood flow, using arterial spin labelling MRI. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41(7):1756–66.

158. Elbejjani M, Auer R, Dolui S, Jacobs DR, Haight T, Goff DC, i sur. Cigarette smoking and cerebral blood flow in a cohort of middle-aged adults. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(7):1247–57.
159. Jennings JR, Heim AF, Kuan DCH, Gianaros PJ, Muldoon MF, Manuck SB. Use of Total Cerebral Blood Flow as an Imaging Biomarker of Known Cardiovascular Risks. *Stroke.* 2013;44(9):2480–5.
160. Zenger B, Kwan E, Kholmovski E, Peckham ME, Steinberg BA, deHavenon A, i sur. Atrial Fibrillation Causes Decreased Cerebrovascular Reserve: A Controlled Experimental Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(11):1451–3.
161. Kim D, Yang PS, Jang E, Tae Yu H, Kim TH, Uhm JS, i sur. Blood Pressure Control and Dementia Risk in Midlife Patients With Atrial Fibrillation. *Hypertension.* 2020;75(5):1296–304.
162. Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, Galizia G, Della-Morte D, Gargiulo G, i sur. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;34(3–4):143–8.
163. Moroni F, Ammirati E, Hainsworth AH, Camici PG. Association of White Matter Hyperintensities and Cardiovascular Disease: The Importance of Microcirculatory Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(8):e010460.
164. Shao IY, Power MC, Mosley T, Jack C, Gottesman RF, Chen LY, i sur. Association of Atrial Fibrillation With White Matter Disease: The ARIC Study. *Stroke.* 2019;50(4):989–91.
165. Steiner F, Meyre PB, Aeschbacher S, Coslovsky M, Sinnecker T, Blum MR, i sur. Association of the CHA2D(S2)-VASc Score and Its Components With Overt and Silent Ischemic Brain Lesions in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Neurol.* 2021;11:609234.
166. Kühne M, Krisai P, Coslovsky M, Rodondi N, Müller A, Beer JH, i sur. Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2022;43(22):2127–35.

167. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, i sur. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(3):719–25.
168. Aeschbacher S, Blum S, Meyre PB, Coslovsky M, Vischer AS, Sinnecker T, i sur. Blood Pressure and Brain Lesions in Patients With Atrial Fibrillation. *Hypertension*. 2021;77(2):662–71.
169. McIntyre WF, Connolly SJ, Wang J, Masiero S, Benz AP, Conen D, i sur. Thromboembolic events around the time of cardioversion for atrial fibrillation in patients receiving antiplatelet treatment in the ACTIVE trials. *Eur Heart J*. 2019;40(36):3026–32.
170. De Bruijn RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, i sur. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1288.
171. Polymeris AA, Helfenstein F, Benkert P, Aeschbacher S, Leppert D, Coslovsky M, i sur. Renal Function and Body Mass Index Contribute to Serum Neurofilament Light Chain Levels in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Front Neurosci*. 2022;16:819010.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**EUROPEAN  
CURRICULUM  
VITAE  
FORMAT**



**OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime	<b>Josip Kedžo</b>
Adresa	Put Kolovrata 28, 21216 Kaštel Stari
Mobitel	
Elektronička pošta, Web adresa	
Državljanstvo	Hrvatsko
Datum rođenja	01.06.1983.

**ŠKOLOVANJE**

Datum/ Mjesto /Ustanova	1989.-1997., Kaštel Stari, Osnovna škola „Prof. Filip Lukas“
-------------------------	--

Datum/ Mjesto /Ustanova	1997.-2001. , Split, V.opća gimnazija „Vladimir Nazor“
-------------------------	--

Datum	2001.-2007.
Mjesto	Split
Ustanova	Medicinski fakultet Sveučilište u Splitu, dodiplomski studij Medicine
Zvanje	Doktor medicine
	Prosjek ocjena, bez ocjene diplomskog ispita 4.82 Dobitnik Rektorove nagrade Sveučilišta u Splitu 2007., Dobitnik Dekanove nagrade Medicinskog fakulteta Sveučilište u Splitu 2008. godine za izvanredne rezultate postignute tijekom studija

Datum	2010.-
Mjesto	Split
Ustanova	Medicinski fakultet Sveučilište u Splitu
	Poslijediplomski doktorski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima“

**USAVRŠAVANJE**

Godina	2022.
Mjesto/Ustanova	Tolochenaz, Švicarska, Medtronic Training Center
Područje	The Proficient Device Implanter Training Course

Godina	23.09.2007. - 20.10.2008.
Mjesto/Ustanova	Split, Klinički bolnički centar Split
Područje	Obvezni pripravnički staž



Položio stručni ispit 26.11.2008., dobio odobrenje za samostalan rad
--

## **RADNO ISKUSTVO**

• Datumi (od – do)	Veljača 2009.
Funkcija	Volontiranje u Hitnoj medicinskoj pomoći u Kaštel Starom
• Datumi (od – do)	Travanj- Rujan 2009.
Ustanova zaposlenja	Medicinski fakultet Sveučilište u Splitu
Naziv radnog mjesta	Znanstveni novak
Područje rada	Projekt Neuralna kontrola disanja u spavanju i budnosti, s naglaskom na proučavanje bolesnika s problemima disanja tijekom spavanja i rad u Laboratoriju za poremećaje spavanja
• Datumi (od – do)	Rujan 2009.- Listopad 2013.
Ustanova zaposlenja	Klinički bolnički centar Split
Naziv radnog mjesta	Specijalizacija iz interne medicine
Područje rada	Stjecanje znanja, vještina i kompetencija iz programa specijalističkog usavršavanja za stjecanje statusa specijalista iz opće interne medicine
	Prosinac 2013. Položio specijalistički ispit iz interne medicine, stekao licencu za rad iz djelokruga specijalista interne medicine
• Datumi (od – do)	Prosinac 2013. – Veljača 2017.
Ustanova zaposlenja	Klinički bolnički centar Split
Naziv radnog mjesta	Specijalist interne medicine u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, od siječnja 2015. na subspecijalizaciji iz kardiologije
Područje rada	Uže bavljenje aritmologijom, ugradnja srčanih elektroničkih uređaja (CIED)
• Datumi (od – do)	Veljača 2017. -
Ustanova zaposlenja	Klinički bolnički centar Split
Naziv radnog mjesta	Subspecijalist kardiolog u Klinici za bolesti srca i krvnih žila
Područje rada	Uže bavljenje aritmologijom, ugradnja srčanih elektroničkih uređaja (CIED)

## **ČLANSTVA**

Hrvatska liječnička komora Hrvatsko kardiološko društvo, Europsko udruženje za srčani ritam (EHRA) Hrvatska udruga bolničkih liječnika, Hrvatski liječnički sindikat
--

## **ORGANIZACIJSKE VJEŠTINE**

Kreiranje rasporeda rada specijalizanata Klinike za unutarnje bolesti 2011.-2013. Sudjelovanju u kreiranju rasporeda rada, dežurstava i organizaciji rada poliklinike Klinike za bolesti srca i krvnih žila 2015.-2019.
--

**NASTAVNE AKTIVNOSTI**

Vanjski suradnik u izvođenju nastave katedri „Interna medicina“ (od 2017.g.) i „Internal medicine“ (od 2018.g.)

**PUBLIKACIJE**

1. Kedžo, J.; Domjanović Škopinić, T.; Domjanović, J.; Marinović Guić, M.; Lovrić Kojundžić, S.; Tandara, L.; Matetić, A.; Jurišić, Z. Neurologic Biomarkers, Neuroimaging, and Cognitive Function in Persistent Atrial Fibrillation: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 2902. <https://doi.org/10.3390/ijms24032902>
2. Kedžo, J.; Lovrić Kojundžić, S.; Marinović Guić, M.; Tandara, L.; Brešković, T.; Jurišić, Z. Association of Electrical Cardioversion with Brain Perfusion and Cognitive Function in Patients with Atrial Fibrillation. *Life* 2023, 13, 935. <https://doi.org/10.3390/life13040935>

**KONGRESNA PRIOPĆENJA**

1. Kedžo J, Jurišić Z, Brešković T, Jurić Paić M, Pletikosić I. Cephalic cut-down as preferred approach for dual chamber pacemaker implantation. *Cardiol Croat.* 2018 Nov;13(11–12):332–332. 12. kongres Hrvatskoga kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb 2018.g.
2. Bifascikularni blok. TO Pace OR NOT To Pace. CardioSTart 2019 – 3. kongres Radne skupine mladih kardiologa Hrvatskog kardiološkog društva, Makarska 2019.
3. The optimal timing of primary prevention ICD in addition to optimal medical therapy. CroRhythm 2023. 20. simpozij Radne skupine za aritmije i elektrostimulaciju srca Hrvatskog kardiološkog društva. Opatija 2023.

**SUDJELOVANJA NA KONGRESIMA**

Međunarodni kongres I.kategorije primijenjenih biologijskih znanosti u medicini ISABS 2007.g.  
Međunarodni kongres I.kategorije Poremećaji ventilacije- „Sleep apnea“ 2009.g.  
Međunarodni kongres II.kategorije „Drugi Cochrane simpozij“ 2010.g.  
Međunarodni kongres I.kategorije „Cro echo“ 2011.g.i 2013.g.  
Biotronik ICD, pacemaker troubleshooting 2014.,  
Medtronic academia – EKG napredni tečaj, Berlin 2015.  
Medtronic academia – Advanced programming in pacemaker therapy, Zag.2017  
Procedural EHRA training course on cardiac pacing, ICD and CRT, Beč 2018.  
European Heart Rhythm Association (EHRA) Congress 2020., 2021.

<b>STIPENDIJE</b>	Stipendist Ministarstva znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske Stipendist Grada Kaštela
-------------------	---

**OSOBNJE VJEŠTINE I  
KOMPETENCIJE**

Materinji jezik	Hrvatski jezik
-----------------	----------------

Strani jezici

Jezik	Engleski jezik- govorim, pišem, čitam (VII. stupanj)
-------	--

**TEHNIČKE VJEŠTINE I  
KOMPETENCIJE**

Kompletno poznavanje rada na PC računalu
--

**VOZAČKA DOZVOLA**

Položio vozački ispit 2002. godine za vozila B kategorije
---