

総説（循環器病予防総説シリーズ32：要因編17）

心血管病と認知症

小原克彦*^{1,2}

はじめに

心血管病が認知機能低下やアルツハイマー病を含む認知症と関連することは広く認められている。その関連性は、動脈硬化を含む心血管病の危険因子や動脈硬化指数など、心血管病をきたす以前から認められている。

本総説では、心血管病と認知症に関して(1)心血管病危険因子、(2)動脈硬化指標、(3)心血管病（心不全と心房細動）から考察する（図1）。

1. 心血管病危険因子と認知機能障害、認知症

1) 高血圧

中年期の高血圧は、老年期の認知機能低下や認知症リスクであることが知られている。さらに、若年期の血圧高値が中年期の認知機能低下と関連することも示されている^{1),2)}。血圧高値と認知機能低下と

の間にタイムラグがあることから、この相関は、高血圧による動脈硬化や無症候性を含む脳血管障害などを介在している可能性が考えられる。事実、高齢期の高血圧と、認知機能や認知症と関連性をみた成績は一定しない。しかし、高齢高血圧患者を対象として収縮期血圧 120 mmHg 未満の厳格な降圧を 140 mmHg 未満の通常降圧とを比較したSPRINT MIND試験では、厳格降圧群で軽度認知機能障害の発症が有意に抑制された³⁾。SPRINT MIND試験の研究期間は5年ほどであり、このことは認知機能に対する血圧の効果は、より早期に認められる可能性を示していると考えられる。

高血圧がアルツハイマー病のリスクになる機序としては、(1)高血圧による脳血管変化を介した脳梗塞、(2)脳内アミロイドβ沈着にいたる機序、(3)心血管病の発症を介した一経路が考えられる⁴⁾。

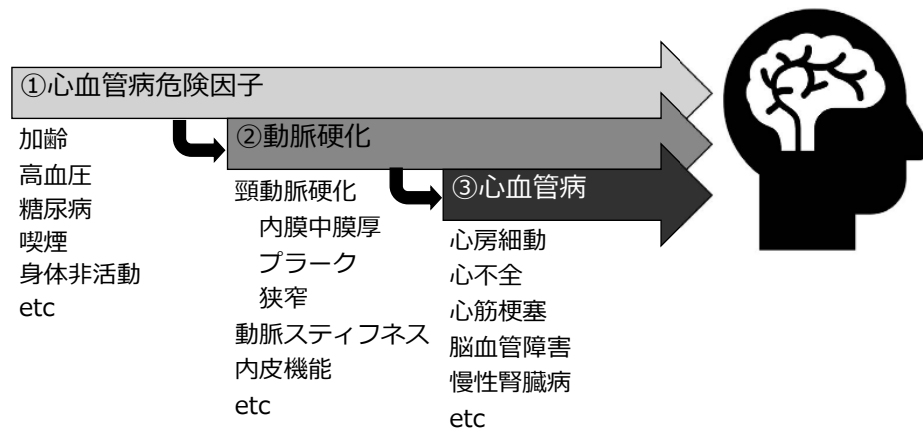


図1 心血管病と認知症

心血管病の発症に関連する危険因子、動脈硬化の進展、そして心血管病は、それぞれがアルツハイマー病を始めとする認知症と関連すると考えられる。

*1 指宿浩然会病院

(〒891-0402 鹿児島県指宿市十町1130番地)

*2 前愛媛大学

受付日 2022年3月6日・受理日 2022年4月14日

2) 糖尿病

糖尿病も認知症の危険因子である²⁾。Lancet Commission の報告では、高齢期の糖尿病が独立した危険因子として挙げられている⁵⁾。糖尿病と認知症との関係は、動脈硬化危険因子との関係のみならず、インスリン分解酵素がアミロイドβの分解に関与することも影響すると考えられている⁶⁾。

一方、糖尿病と認知機能障害との関連性においては高血糖のみではなく低血糖発作も認知症リスクである⁷⁾。特に認知機能障害を有する高齢糖尿病患者では血糖管理に特別な注意が必要である⁸⁾。グルコースは脳のエネルギー源であり、低血糖により神経障害、白質容量の低下、皮質（特に大脳皮質や海馬など）に器質的障害が起こることが報告されている⁹⁾。

3) その他の動脈硬化危険因子

中年期の脂質異常症、喫煙、身体非活動性もアルツハイマー病のリスクであることが認められている^{2),4)}。一方、レビー小体型認知症では、剖検例における検討において心血管疾患、高血圧、糖尿病の合併頻度はアルツハイマー病を含む他認知症に比し有意に低く¹⁰⁾、これらの関連性は認知症タイプで異なる可能性がある¹¹⁾。認知症予防としてはこれらの修飾可能因子のコントロールが重要となる。

4) 心血管リスク因子のコントロールによる効果

以上の成績に基づき、心血管リスクコントロールの認知機能、認知症発症に及ぼす効果が検討されている。

心血管リスクの6年間にわたる多面的介入の効果をみた preDIVA 試験では、心血管リスク因子に基づいた看護師主導の個別化した生活習慣指導と動機づけ面接、必要に応じた薬物治療の実施を通常ケアのみ行った対照群と比較した結果、認知症発症には有意差がなかった¹²⁾。ベースラインの心血管リスクが比較的軽度であったため、有意な差が得られなかった可能性が考えられている。

一方、心血管リスク管理に加えて食事療法、運動、脳トレーニングを組み合わせた効果を2年間にわたって対照群と比較した FINGER 試験では、認知機能のうち執行機能と処理速度に介入群で有意な改善を認めた¹³⁾。しかし、記憶には差がなかったと報告されている。

認知症発症までの効果を得るには、より長期間の

介入が必要かもしれない。

2. 動脈硬化指標

危険因子の集積による動脈硬化の進展そのものも認知機能障害や認知症と関連する。以下、動脈硬化指標ごとの成績を示す（図1）。

1) 頸動脈硬化

a) 無症候性頸動脈硬化度と認知機能障害

頸動脈硬化度と認知機能との関係をみた8横断面研究のうち、7つの研究において両者の間に相関を認めている。この研究では、プラークや狭窄などより進展した動脈硬化患者を含んでいた¹⁴⁾。縦断研究のうち、総勢23,000人を対象とした9研究では内膜中膜厚（IMT）と認知機能低下が関連していたが、総勢27,000人となる5研究では関連性が認められなかった¹⁴⁾。この相違には、IMT 計測部位が重要であるかもしれない。Framingham 研究では、内頸動脈 IMT は認知機能と関連したが、総頸動脈 IMT では関連が認められなかった。さらに、8縦断研究において頸動脈プラークや狭窄と認知機能低下が関連しており、4研究ではプラークや狭窄の存在は、IMT よりも認知機能低下予測に優れていることが示されている¹⁴⁾。

これらの結果からは、頸動脈硬化、特により進展した頸動脈狭窄は認知機能障害に関連することを示している。

b) 頸動脈狭窄と認知機能低下

より進展した頸動脈狭窄では、動脈硬化度のみの関連ではなく、狭窄に基づく脳低灌流、微小塞栓や脳血管の反応性障害などの機序が関連している可能性が示されている¹⁵⁾。

頸動脈狭窄に対する外科的治療、内膜除去術（CEA）と頸動脈ステント（CAS）の認知機能に及ぼす効果が検討されている。CEAにより執行機能と運動機能が、CASによりMMSEやMoCA試験で評価される全般的認知機能の改善が示されている¹⁶⁾。一方、狭窄部治療により認知機能悪化を示す成績もあるが、これは術中の灌流圧低下や微小塞栓などの影響が考えられている¹⁷⁾。

2) 動脈スティフネス

動脈スティフネスと認知機能低下や認知症の関連性に関しては、多くの成績、メタ解析や総説が存在する¹⁸⁾。最近のメタ解析でも、横断面研究では他の交絡

因子で補正後において、脈波伝播速度 (PWV) で評価した動脈スティフネスは、全般的認知機能 (-0.21 [-0.30, -0.11])、執行機能 (-0.08 [-0.14, -0.03])、記憶機能 (-0.13 [-0.20, -0.05]) のいずれの認知ドメインの低下とも有意に関連していた (図2)¹⁹⁾。同様の所見は、縦断研究においても認められ、全般的認知機能 (-0.21 [-0.36, -0.06])、執行機能 (-0.12 [-0.22, -0.02]) の低下と動脈スティフネスは有意に関連したが、記憶低下 (-0.05 [-0.12, 0.03]) とは関連しなかった。

脳の重量は体重の2%未満であるが、代謝の維持のために全身のグルコースの25%および酸素の20%近くを消費する。このため脳は密に血管がめぐらされ低血管抵抗と高血流量という血行動態を示す²⁰⁾。

正常では脳血流は極めて一定であり、心拍量、動脈スティフネス、動脈の血圧較差と脳血流の自動調節能で調整される。動脈スティフネスの亢進により大動脈の拍動性が増加し、これは脳の微小循環にまで伝播される。この結果、脳微小循環のリモデリングが起り、酸素供給が障害される可能性がある。また、微小循環への過剰な拍動は、脳自動調節能にも障害をきたし得る²⁰⁾。

頸動脈-大腿動脈間PWVで測定された動脈スティフネスは局所的脳萎縮、脳微小血管病、白質障害、ラクナ梗塞、微小出血、血管周囲腔拡大とも関連することが報告されている²⁰⁾。

脳微小血管病である白質障害は加齢とともに認められ、加齢性認知機能障害に関連している。一方、微小血管病や白質障害はアルツハイマー病の進展にも重要な役割を示すことが明らかになっている。白質障害はアルツハイマー病の臨床的診断閾値を低下させることが認められている。さらに、白質障害は神経変性を介して直接的に、またタウの凝集を介して間接的にアルツハイマー病に関連することが示されている⁴⁾。動脈スティフネスは非認知症高齢者のアミロイドPETの陽性率や範囲とも関連することから、アルツハイマー病の病理とも関連し、高齢者において脳微小血管病とアミロイドβ病理の合併のリスク因子と考えられている²⁰⁾。

小数例での検討であるが、認知症サブタイプ間の比較を行った成績が報告されている。レビー小体型認知症、パーキンソン病に伴う認知症、アルツハイマー病間で上腕-足首間PWVには差がなかった。レビー小体型認知症患者においてもPWV高値は、認知機能テストの低値や認知機能低下と関連していた²¹⁾。

3) 血管内皮機能障害

認知症患者では、血管内皮機能が低下していることを示す成績が存在するが²²⁾、高齢者集団においては、血流依存性血管拡張反応 (FMD) で評価した血管内皮機能障害は認知症発症リスクとはならなかった²³⁾。Cardiovascular Health Study 参加の平均年齢

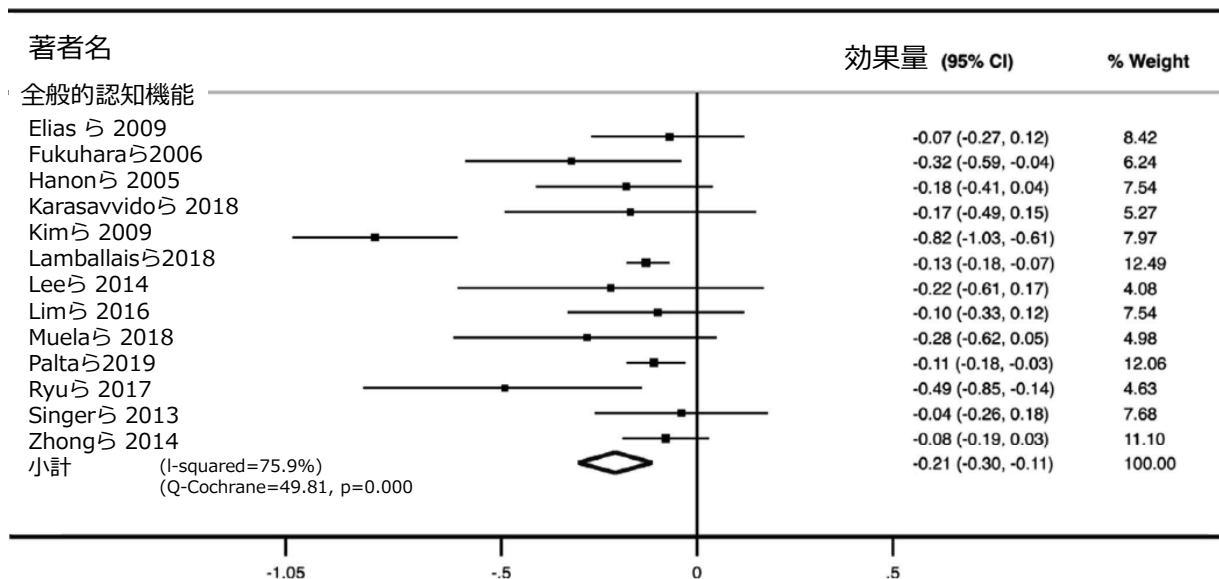


図2 脈波伝播速度で評価した動脈スティフネスと全般的認知機能との関係 (Forest plot) 横断面研究、補正後。文献13) より引用改変。

77.9歳の高齢者2,777名を中央値10.5年間追跡した成績において、FMDは認知症発症と関連しなかった。高齢期では、すでに血管内皮機能が低下しており、リスク抽出に影響しなかった可能性が示されている²³⁾。

3. 心血管病

最終的な心血管病が認知機能低下や認知症と関連することは以上の関連性からも十分予測されるが、ここでは心房細動と心不全を取り上げ、疾患特異的な認知症との関連性を述べる。

1) 心房細動

最も頻度の高い不整脈の一つである心房細動は、脳卒中リスクとは独立して認知症と関連することが知られている^{24)~26)}。心房細動は認知症と同一の危険因子を有しているが、アルツハイマー病²⁷⁾やレビー小体型認知症²⁸⁾とも関連することが報告されている。心房細動と認知症との関連性を説明する多くの機序が提唱されているが、関連性は多因子的であり、単独の要因では説明できないと考えられている²⁶⁾(図3)。

心房細動誘発性認知障害の主要な要因は、血栓による脳梗塞と考えられるが、それ以外にも脳の低灌流、炎症、微小出血、脳萎縮や全身性アテローム性動脈硬化が影響すると考えられている²⁶⁾。脳萎縮にいたる機序として、灰白質の低灌流、無症候性脳梗

塞、微小出血、炎症が考えられており、炎症は凝固亢進を増悪し血栓形成を促進する²⁶⁾(図3)。

心房細動では房室同期の喪失や心拍不整により心拍出量や血圧低下を通して脳灌流の障害が起こる。低心拍数や高心拍数の心房細動では認知症リスクが高く、持続性心房細動例では、発作性心房細動例に比し脳血流が少ないことが知られている。これらは、心房細動のリズムコントロールが認知機能改善に関連することの機序の一部と考えられる²⁶⁾。

心房細動から洞調律への治療による効果が検討されている。

a) 薬剤による洞調律化

洞調律化により脳灌流や脳血流量が改善することが示されている。レートコントロールとリズムコントロールを比較した検討において、リズムコントロールの方が認知機能の低下が少なかった²⁹⁾。

b) カテーテルアブレーションによる認知機能への効果

カテーテルアブレーションは抗不整脈薬よりも洞調律化やその維持により有効であるが、認知機能に対してもより効果的であることを示す報告がある。韓国の心房細動コホートにおいて、9,119名のアブレーション群を17,978名の薬物治療群と比較した研究において、アブレーション群は認知症発症リスクが有意に低値(HR 0.73 [0.58-0.93])であった³⁰⁾。

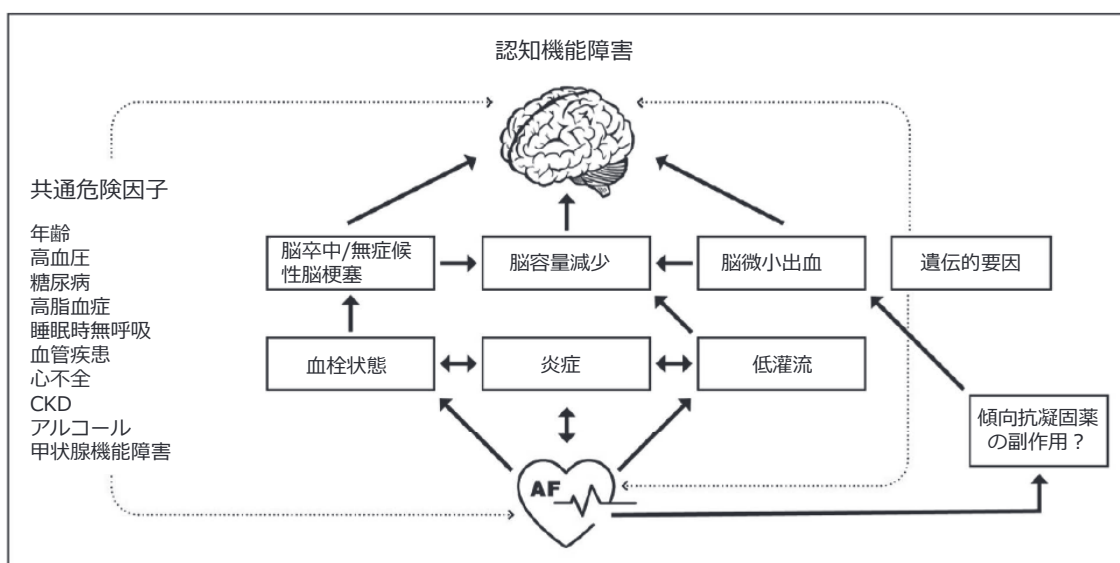


図3 心房細動における認知機能障害の機序

心房細動と認知機能障害とをつなぐと考えられる機序を実線矢印で示す。共通危険因子と遺伝的要因は心房細動と認知機能障害両方に影響し得る(点線)。文献²⁶⁾より引用。

アブレーション連続4,212例のケース・コントロールの追跡研究において、アブレーション群では心房細動非アブレーション群に比し、アルツハイマー病の発症および他の認知症の発症が有意に低く、非心房細動群と同様であった³¹⁾。

308例のアブレーション患者の認知機能を経時的に調べた成績では、アブレーションを行わなかった心房細動患者に比し、MOCA テストの成績が改善し、特に記憶再生に関連する領域の改善が顕著であった³²⁾。

これらの成績に対しては、セレクション・バイアスをはじめとした反論も多く存在するが、抗凝固薬の使用やリズムコントロールが治療戦略となる可能性を示している。

2) 心不全

疫学的にも心不全と認知症、特にアルツハイマー病は、高齢者集団において合併頻度が高い。これら2疾患は、肥満、性別、コレステロール、年齢などその危険因子を共有していることは動脈硬化の存在を意味するが、心不全における疾患特異的な機序として、脳血流の低灌流と低酸素状態が関連すると考えられてきた⁴⁾。

高齢者ではベースの脳血流量がすでに低下しており、容易に認知機能低下にいたる。高齢の認知機能低下患者や重症心不全患者では、脳血流の自動調節の障害が存在する。脳血流は年齢とともに低下するが、このような脳の血行動態の変化は認知機能低下の重要な原因となりえる。心不全は、脳血流を閾値以下まで低下させ得る要因であり、高齢者とくに内因性に脳血流量の低下を有する例において認知機能低下のリスクとなる。この推論に一致する成績として、心不全患者では、心拍出量減少が脳容量や情報処理速度の低下と関連することが示されている³³⁾。

心房細動と認知機能障害／認知症を結びつける機序として図3に示されたものは、心不全と認知症とを結びつける機序とも重なる。

a) 低灌流の影響

脳機能の維持には十分な血流（酸素）が必要であり、脳の低灌流による低血流や虚血はアルツハイマー病の病態や進展に寄与する。脳血流の低下は、酸素供給の減少を介してエネルギー破綻を引き起こす。この虚血は、酸化ストレスとアシドーシスを介

して、最終的には神経変性を増加させる⁴⁾。

虚血によってもたらされる酸化ストレスは過剰な活性酸素種（ROS）を産生し、有害な作用を引き起こす。低灌流によるROSや酸化ストレスの蓄積は、アミロイドβの蛋白毒性と共に神経組織の障害にいたると考えられる。また、アルツハイマー病患者では抗酸化レベルの低下が示されておりROSの蓄積をきたしやすい⁴⁾。

血流低下による炎症もアルツハイマー病の病態に関連する。炎症が、神経変性や認知機能低下に関与することは広く認められており、慢性の神経炎症と関連する血液脳関門（BBB）の破綻がアルツハイマー病病理において重要であると信じられている⁴⁾。

脳血流低下が神経血管ユニットを破壊し、アルツハイマー病を含む神経変性に至る可能性が示されている⁴⁾。心不全患者では、記憶に関連するPapezの回路のすべての領域（海馬、帯状回、視床、乳頭体、脳弓）の萎縮を伴っている。また、大脳皮質や小脳の変化もともなう。これらの変化は、血流低下によりもたらされる可能性が、動物実験等で示されている³⁴⁾。

以上が低灌流による機序であるが、心不全における認知機能低下には、別の病理学的背景が存在する可能性が示されている^{4),35)}。

b) 遺伝的共通性

アルツハイマー病と心不全は同様の遺伝的背景を有することが報告されている⁴⁾。Liら³⁶⁾は、アルツハイマー病と関連するPSEN1のミスセンス変異（Asp333Gly）とPSEN2のミスセンス変異（Ser130Leu）は、拡張型心筋症心不全にも関連することを示した。またGianniら³⁷⁾は、同じPSEN1とPSEN2のミスセンス変異が、孤発性拡張型心筋症例のアルツハイマー病に認められ、蛋白発現レベルに影響を与えるプロモーター領域の新規の変異を報告した。さらに、孤発性拡張型心筋症例において老人斑様のアミロイドの沈着が心臓に認められ、これらの凝集は、細胞死を含む強い毒性を有した⁴⁾。アミロイドの重合体凝集はカルシウム流出を障害することで細胞膜機能に障害を与える。神経細胞に影響するのと同様、心筋細胞にも毒性を示すと考えられる⁴⁾。

c) プロテオパチーとしてのアルツハイマー病と心不全

孤発性拡張型心筋症患者の心臓で cofilin-2 が同定された。cofilin-2 はアクチンの再生と細胞の構造的堅牢性の維持に関与しているが、多くの神経変性疾患でも認められている⁴⁾。

Troncone ら³⁸⁾ は、心拡張不全を有したアルツハイマー病患者の心臓において脳に認められるのと構造が非常に似たアミロイドβ (Aβ40とAβ42) の存在を認めた。アルツハイマー病患者におけるアミロイドβの末梢性の蓄積は、心臓以外の組織、皮膚、骨格筋や腸にも存在することが報告されている。さらに、アミロイド前駆蛋白からアミロイドβへの変換も末梢組織で起こりえることが示唆されている。

アルツハイマー病を多臓器疾患ととらえると、炎症性/酸性の脳微小環境はBBBの破綻に至り、このBBBを通してアミロイドβプラークが血管内に侵入する可能性がある⁴⁾。

以上、アルツハイマー病と孤発性拡張型心筋症との間に、遺伝的、環境要因を含む病因論的機序が存在することが発見された。アルツハイマー病患者では末梢組織にかなりのアミロイドβプラークの存在が認められている。心不全では末梢組織への血流低下に加え、病的な分子を拡散させることで脳の異常を促進させる可能性がある。この新しい枠組みでの病態の理解がこれら2つの臓器のプロテオパチーの進展を遅らせることに役立つ可能性が考えられている⁴⁾。

レビー小体型認知症では心交感神経障害を伴い診断にも利用されるが、心不全との関連性をみた報告はない。

ま と め

心血管病とアルツハイマー病を含む認知機能障害/認知症は密接に関連する。それらは、共通の危険因子を有するのみならず、動脈硬化の進展そのものも認知症と関連する。さらに、心血管病は疾患特異的な側面から認知機能障害/認知症の進展にさらなる影響を及ぼすと考えられる。これらの事実は、早期の動脈硬化リスク因子の管理が認知症予防の上でも重要であることを示している。

参考文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2019. 東京: ライフサイエンス出版, 2019.
- 2) 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会. 認知症疾患診療ガイドライン2017. 東京: 医学書院, 2017.
- 3) SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: A randomized clinical trial. JAMA 2019; 321: 553-561.
- 4) Tublin JM, Adelstein JM, Del Monte F, et al. Getting to the heart of Alzheimer disease. Circ Res 2019; 124: 142-149.
- 5) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet 2017; 390: 2673-2734.
- 6) Sousa L, Guarda M, Meneses MJ, et al. Insulin-degrading enzyme: an ally against metabolic and neurodegenerative diseases. J Pathol 2021; 255: 346-361.
- 7) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301: 1565-1572.
- 8) 日本糖尿病学会, 日本老年医学会. 高齢者糖尿病治療ガイド2021. 東京: 文光堂, 2021.
- 9) Huang L, Zhu M, Ji J. Association between hypoglycemia and dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of 1.4 million patients. Diabetol Metab Syndr 2022; 14: 31.
- 10) Javanshiri K, Haglund M, Englund E. Cardiovascular disease, diabetes mellitus, and hypertension in Lewy body disease: a comparison with other dementia disorders. J Alzheimers Dis 2019; 71: 851-859.
- 11) Chan PC, Wei CY, Hung GU, et al. Reduced vascular risk factors in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. Brain Behav 2018; 8: e00916.
- 12) Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular

- care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 797-805.
- 13) Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, et al. Multi-domain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 263-270.
 - 14) Ihle-Hansen H, Ihle-Hansen H, Sandset EC, et al. Subclinical carotid artery atherosclerosis and cognitive function: A mini-review. *Front Neurol* 2021; 12: 705043.
 - 15) Baradaran H, Sarrami AH, Gupta A. Asymptomatic carotid disease and cognitive impairment: What is the evidence? *Front Neurol* 2021; 12: 741500.
 - 16) Huang P, He XY, Xu M. Effects of carotid artery stent and carotid endarterectomy on cognitive function in patients with carotid stenosis. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 6634537.
 - 17) Dempsey RJ, Vemuganti R, Varghese T, et al. A review of carotid atherosclerosis and vascular cognitive decline: A new understanding of the keys to symptomology. *Neurosurgery* 2010; 67: 484-493.
 - 18) Barnes JN, Pearson AG, Corkery AT, et al. Exercise, arterial stiffness, and cerebral vascular function: Potential impact on brain health. *J Int Neuropsychol Soc* 2021; 27: 761-775.
 - 19) Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, et al. Arterial stiffness and cognition among adults: A systematic review and meta-analysis of observational and longitudinal studies. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014621.
 - 20) Chirinos JA, Segers P, Hughes T, et al. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1237-1263.
 - 21) Ryu DW, Kim JS, Lee JE, et al. Association of arterial stiffness with cognition in patients with Lewy body disorder. *Neurol Sci* 2017; 38: 1307-1313.
 - 22) Csipo T, Lipecz A, Fulop GA, et al. Age-related decline in peripheral vascular health predicts cognitive impairment. *Geroscience* 2019; 41: 125-136.
 - 23) Garg PK, Tan AX, Odden MC, et al. Brachial flow-mediated dilation and risk of dementia: The cardiovascular health study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2020; 34: 272-274.
 - 24) Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, et al. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28: 958-965.
 - 25) Bunch TJ. Atrial fibrillation and dementia. *Circulation* 2020; 142: 618-620.
 - 26) Rivard L, Friberg L, Conen D, et al. Atrial fibrillation and dementia: a report from the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation* 2022; 145: 392-409.
 - 27) Ihara M, Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: Epidemiological, pathological, and mechanistic evidence. *J Alzheimers Dis* 2018; 62: 61-72.
 - 28) Tábuas-Pereira M, Durães J, Beato-Coelho J, et al. Lewy body dementia is associated with an increased risk of atrial fibrillation: A case-control study. *J Clin Neurosci* 2022; 99: 62-65.
 - 29) Burnham TS, Scott ML, Steinberg BA, et al. Impact of catheter ablation on stroke, cognitive decline and dementia. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2021; 10: 205-210.
 - 30) Kim D, Yang PS, Sung JH, et al. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2020; 41: 4483-4493.
 - 31) Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 839-845.
 - 32) Jin MN, Kim TH, Kang KW, et al. Atrial fibrillation catheter ablation improves 1-year follow-up cognitive function, especially in patients with impaired cognitive function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e007197.
 - 33) Mene-Afejuku TO, Pernia M, Ibebuogu UN, et al. Heart failure and cognitive impairment: Clinical relevance and therapeutic considerations. *Curr Cardiol Rep* 2019; 15: 291-303.

- 34) Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: A review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 561-571.
- 35) Daniele G, DiLucia S, Masci PG, et al. Heart and brain: Complex relationships for left ventricular dysfunction. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22: 72.
- 36) Li D, Parks SB, Kushner JD, et al. Mutations of presenilin genes in dilated cardiomyopathy and heart failure. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1030-1039.
- 37) Gianni D, Li A, Tesco G, et al. Protein aggregates and novel presenilin gene variants in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 1216-1226.
- 38) Troncone L, Luciani M, Coggins M, et al. $A\beta$ amyloid pathology affects the hearts of patients with Alzheimer's disease: mind the heart. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2395-2407.
-