

DOI: 10.4274/atfm.16362

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):130-134

# Antikoagulan Tedavi Alan Non-valvüler Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Nöron Spesifik Enolaz ile Tespit Edilen Sessiz Serebral İnfarkt

## Silent Cerebral Infarction in Anticoagulated Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation as Detected with Neuron Specific Enolase

© Hüseyin Göksülük, © Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda serebral infarkt, klinik olarak sessiz infarktten katastrofik sonuçları olan duruma kadar, geniş bir yelpazede görülebilir. Klinik olarak belirgin inme veya geçici iskemik atak (GİA) yokluğunda, nöron spesifik enolazın (NSE) yükselmesi, sessiz serebral infarkt (SSİ) olarak adlandırılır ve nörolojik defisitler, kognitif fonksiyonlarda bozulma ve hatta mortalite artışı ile ilişkili olabilir. Oral antikoagulan almakta olan non-valvüler AF'li hastalarda SSİ prevalansını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kan örnekleri, polikliniğe başvuran non-valvüler AF'li ardışık 100 hastadan toplandı. NSE seviyesinde 12 ng/mL'den fazla artış olması SSİ olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 70 idi ve çoğunlukla kadındı. Kırk dokuz hasta (%49) warfarin kullanıyordu. Ortalama uluslararası normleştirilmiş oran düzeyi  $2,3 \pm 1,1$  idi. Elli bir hasta (%51) direkt oral antikoagulan (DOAC) tedavisi [dabigatran (n=7), rivaroksaban (n=13) ve apiksaban (n=31)] alıyordu. Çalışma popülasyonunun ortalaması  $CHA_2DS_2-VASc$  skoru  $3,8 \pm 1,5$  idi. Kırk üç hastada (%43) NSE yükselmesi saptandı. Bu hastalar daha yaşlıydılar, kronik kalp yetmezliği ve geçirilmiş inme/GİA öyküsü daha yüksekti. Artmış sol atriyum çapı, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve yüksek  $CHA_2DS_2-VASc$  skoru, SSİ ile ilişkili diğer faktörlerdi. DOAC alan hastalar ve oral antikoagulan tedaviye ilave aspirin alan hastalarda SSİ görülme prevalansı daha düşüktü. Çok değişkenli analiz, yüksek  $CHA_2DS_2-VASc$  skorunu [odds oranı (OR): 2,6; %95 güven aralığı (GA): 1,3-5,1;  $p=0,007$ ] ve warfarinin kullanımını (OR: 3,8; %95 GA: 1,2-11,9;  $p=0,02$ ) SSİ'nin bağımsız öngördürücüleri olarak göstermiştir.

**Sonuç:** Sessiz beyin hasarı, oral antikoagulan tedaviye rağmen nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda oldukça yaygındır.

**Anahtar Kelimeler:** Atriyal Fibrilasyon, Sessiz Serebral İnfarkt, Nöron Spesifik Enolaz, Oral Antikoagülasyon

### Abstract

**Objectives:** Cerebral infarction in patients with atrial fibrillation (AF) may vary from being clinically silent to catastrophic. Elevation of neuron-specific enolase (NSE) in the absence of any clinically apparent stroke or transient ischemic attack (TIA), so-called silent cerebral infarction (SCI), may be associated with neurologic deficits, cognitive decline and even increased mortality. We aim to evaluate the prevalence of SCI in patients with non-valvular AF who are taking oral anticoagulants.

**Materials and Methods:** Blood samples were collected from 100 consecutive patients with non-valvular AF admitted to outpatient clinic. NSE levels of greater than 12 ng/mL was considered as SCI.

**Results:** Patients were mainly female with a mean age of 70 years. Forty-nine of them (49%) were taking warfarin. Mean international normalized rate level was  $2.3 \pm 1.1$ . Fifty-one patients (51%) were on direct oral anticoagulant (DOAC) treatment [dabigatran (n=7), rivaroxaban (n=13) and apixaban (n=31)]. Mean  $CHA_2DS_2-VASc$  score of the study population was  $3.8 \pm 1.5$ . Forty-three patients (43%) were found to have NSE elevation. They were older and more likely to have history of chronic heart failure and previous stroke/TIA. Increased left atrial diameter, reduced glomerular filtration rate, and higher  $CHA_2DS_2-VASc$  score were other factors associated with SCI. Patients taking DOACs and patients who were taking aspirin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Göksülük,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 532 548 61 23 E-posta: asklepion2009@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0700-8155

Geliş Tarihi/Received: 09.08.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



on top of oral anticoagulant treatment were less likely to have SCl. Multivariate analysis demonstrated higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score [odds ratio (OR): 2.6; 95% confidence interval (CI): 1.3-5.1; p=0.007] and use of warfarin (OR: 3.8; 95% CI: 1.2-11.9; p=0.02) as independent predictors of SCl.

**Conclusion:** Silent brain injury is highly prevalent among patients with non-valvular AF despite the use of oral anticoagulant therapy.

**Key Words:** Atrial Fibrillation, Silent Cerebral Infarction, Neuron Specific Enolase, Oral Anticoagulation

## Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF) prevalansı yaş ile artan, toplumun %1'ini etkileyen, en sık görülen kardiyak aritmidir (1). Prevalansı yaş ile birlikte artar; 55 yaşın altında prevalansı %0,1 oranında görülürken, 80 yaş üstünde %8'e kadar çıkmaktadır (1). Tüm inmelerin 1/3 AF'den kaynaklanır ve bunların prognozu daha kötüdür. AF olan hastalarda inme riski 3-5 kat artmaktadır. İnme, geçici iskemik atak (GİA) gibi herhangi bir klinik olmaksızın serebral hasarın olması sessiz serebral infarkt (SSİ) olarak tanımlanır ve uzun dönemde nörolojik defisit (2,3), kognitif bozukluk (4,5), psikiyatrik bozukluk (depresyon gibi) (3,6) ve klinik olarak ortaya çıkan inme (7,8) ve hatta artmış mortalite (7,9) ile ilişkilidir. AF'li hastalarda SSİ prevalansını değerlendiren çalışmalarda ise heterojen sonuçlar rapor edilmiştir. Bu heterojenitenin nedeni SSİ tanı yöntemine bağlıdır. AF ve SSİ birlikteliğini değerlendiren çalışmalarda, otopsi (10,11), bilgisayarlı tomografi taraması (12-14), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (15,16) kullanılmıştır. Nöron spesifik enolaz (NSE) nöron ve nöroendokrin hücrelerde bulunan intrasitoplazmik glikolitik bir enzimdir. Çalışmamızda SSİ nörolojik klinik olmaksızın NSE seviyesinde artış olarak tanımlanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda non-valvüler AF ve SSİ birlikteliği araştırılmış, serebral mikroembolilerin olabileceği gösterilmiştir. Biz çalışmamızda oral antikoagulan alan hastalarda, SSİ prevalansını ve bağımsız öngördürücülerini biyobelirteç ile değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru ve SSİ arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Grubu

Kliniğimizde, Temmuz 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında poliklinik kontrollerinde persistan AF olan 100 ardışık hasta dahil edildi. AF kılavuzu (2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS) tanımına göre paroksizmal ve persistan AF tanısı alan 20 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı (17). Hastalar poliklinik kontrolü sırasında SSİ varlığı açısından biyobelirteç (NSE) ile değerlendirildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri: 1) akut inme olan hastalar, 2) 1 hafta içerisinde enfeksiyon hikayesi olan hastalar, 3) steroid ya da immünosüpresan ilaç kullanım hikayesi olan hastalar, 4) 4 hafta içerisinde akut koroner sendrom ya da koroner arter by-pass greftleme yapılan hastalar, 3) sol ventrikül

sistolik disfonksiyonu olan hastalar (EF < %50), 5) intrakranial kanama, kafa travması geçiren hastalar, 6) valvüler AF (ciddi mitral darlığı), 7) replase mekanik kapak. Tüm hastalar yazılı onam formu verdiler ve çalışma protokolü Ankara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 15-756-16).

### Laboratuvar Analizi

NSE düzeyi poliklinik kontrolü sırasında alınan kan örneklerinden ölçüldü. NSE ölçümü ELISA yöntemi (Diametra, Foligno, Italy) ile yapıldı. NSE için laboratuvar üst sınırı 0,12 µg/L idi. SSİ, NSE seviyesinde, 0,12 µg/L'den fazla artış olması şeklinde tanımlandı. ATRIA risk skoru hesaplanması için idrarda proteinüri bakıldı ve çalışmaya alındıkları andaki tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate, eGFR) değeri hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS programı (Windows için 16.0 sürüm, SPSS Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler açısından gruplar karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için veriler normal dağılıma uyuyorsa ortalama ± standart sapma ile, normal dağılıma uymuyorsa ortanca olarak verildi. Nitel veriler ise olgu sayısı ve yüzdesi olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma sürekli değişkenler için verilerin dağılımına göre Student t-testi veya Mann-Whitney U testi ile kategorik değişkenler için ise ki-kare testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerde "Fisher's exact" testi, sürekli değişkenlerde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Yaş, cinsiyet ve istatistiksel analizde p<0,1 olan değişkenler çok değişkenli analize alındı. Test sonucunda p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 70 idi ve çoğunlukla kadındı. Hastalar SSİ varlığına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1: SSİ olan 43 hasta, grup 2: SSİ olmayan 57 hasta. Hastaların bazal klinik verileri Tablo 1'de, aldıkları medikal tedaviler Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların 43'ünde (%43) SSİ gelişmiştir. Kırk dokuz hasta (%49) warfarin kullanıyordu. Ortalama uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) düzeyi 2,3±1,1 idi. Elli bir hasta (%51) direkt oral antikoagulan (DOAK) tedavisi [dabigatran (n=7), rivaroksaban (n=13) ve apiksaban (n=31)] alıyordu. Çalışma popülasyonunun ortalama CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru 3,8±1,5 idi. Kırk üç hastada (%43) NSE yükselmesi saptandı. Bu hastalar daha yaşlıydılar, kronik kalp yetmezliği ve geçirilmiş inme/GİA öyküsü daha yüksekti. Artmış sol atriyum çapı, azalmış GFR ve

yüksek CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru, SSİ ile ilişkili diğer faktörlerdi. DOAK alan hastalar ve oral antikoagülan tedaviye ilave aspirin alan hastalarda SSİ görülme prevalansı daha düşüktü. Çok değişkenli analiz, yüksek CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorunu [odds oranı (OR): 2,6; %95 güven aralığı (GA): 1,3-5,1; p=0,007] ve warfarin kullanımını (OR: 3,8; %95 GA: 1,2-11,9; p=0,02) SSİ'nin bağımsız öngördürücüleri olarak göstermiştir (Tablo 3).

## Tartışma

Bu çalışmada, oral antikoagülan tedavi altında olan non-valvüler AF'li hastalarda NSE ile bakılan SSİ, warfarin tedavisi alan hastalarda DOAK tedavisi alan hastalara göre daha yüksek tespit edildi. Ayrıca, warfarin tedavisi alan hastalarda, INR efektif seviyede olsa da SSİ olan hastaların INR seviyesinin daha düşük olduğu ve SSİ olmayan hastaların INR seviyesi ile istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edildi (SSİ olan hastalarda

2 ve SSİ olmayan hastalarda 2,7, p=0,035). Bu çalışma AF olan hastalarda, oral antikoagülan tedavinin SSİ insidansı üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

AF nedeniyle oluşan sol atriyal trombus, tromboembolik inmenin en sık nedenidir ve kardiyojenik tromboembolinin %45'inden sorumludur (18). Paroksizmal ya da kronik AF inme insidansında iki kat artışla ilişkilidir (19). Ayrıca yapılan nüfus tabanlı, büyük bir post-mortem çalışmada (n=966), AF SSİ'nin bağımsız bir belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (OR 2,46, %95 GA 1,07-5,68) (20). Framingham çalışmasında (21), AF'nin, MRG ile saptanan SSİ'de, risk artışı ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Ayrıca pek çok çalışmada AF olan hastalarda SSİ varlığı görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiş ve uzun dönemde kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir (22,23). AF hastalarının çoğu oral antikoagülan kullanmaktadır (warfarin, DOAK'lar). Bizim çalışmamızda, direkt etkili oral antikoagülan kullanan hastalarda SSİ insidansı vitamin-K antagonisti kullanan

**Tablo 1: Sessiz serebral infarkt durumuna göre hastaların klinik özellikleri**

	Sessiz serebral infarkt (+) (n=43)	Sessiz serebral infarkt (-) (n=57)	p değeri
Yaş, ortalama ± SD, (yıl)	74±12	67±10	0,002
Kadın	23 (%54)	29 (%51)	0,8
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	28±5	29±6	0,5
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skoru	4,7±1,4	3,2±1,2	<0,001
ATRIA skoru	8,2±2,7	5,2±2,2	<0,001
Hipertansiyon	37 (%86)	49 (%86)	1
Diyabetes mellitus	20 (%47)	24 (%42)	0,7
Kalp yetmezliği (DEF)	24 (%55)	20 (%46)	0,04
Geçirilmiş inme/GİA	12 (%28)	2 (%4)	<0,001
Sigara öyküsü	4 (%9)	4 (%7)	0,7
Hiperlipidemi	23 (%54)	32 (%58)	0,8
Kronik renal yetmezlik	12 (%28)	11 (%19)	0,3
Geçirilmiş miyokart infarktüsü	8 (%19)	8 (%14)	0,5
Geçirilmiş koroner by-pass	6 (%14)	8 (%14)	1
Perkütan koroner girişim	14 (%33)	23 (%40)	0,5
Kreatinin, mg/dL	1,3±0,5	1,2±0,6	0,4
eGFR, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	57±20	64±22	0,09
Total kolesterol, mg/dL	149±46	153±42	0,6
DYL-kolesterol, mg/dL	84±36	92±30	0,3
YYL- kolesterol, mg/dL	45±19	41±18	0,3
Trigliserit, mg/dL	113±62	109±63	0,8
Proteinüri	17 (%40)	18 (%32)	0,4
Sol atriyum çapı	5,3±0,9	4,9±0,6	0,04

DYL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, DEF: Düşük ejsiyon fraksiyonlu, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, GİA: Geçici iskemik atak, YYL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, SD: Standart deviasyon

**Tablo 2: Sessiz serebral infarkt olan ve olmayan hastalardaki medikal tedavi durumu**

	Sessiz serebral infarkt (+) (n=43)	Sessiz serebral infarkt (-) (n=57)	p değeri
Asetil salisilik asit	14 (%33)	32 (%56)	0,02
Beta-blokör	39 (%91)	53 (%93)	0,7
Statin	31 (%72)	40 (%70)	0,8
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	25 (%58)	42 (%74)	0,1
Warfarin	26 (%61)	23 (%40)	0,046
INR değeri	2,01±0,93	2,67±1,19	0,035
Direkt oral antikoagülan	17 (%40)	34 (%60)	0,046
Dabigatran	4 (%9)	3 (%5)	-
Rivaroksaban	3 (%7)	10 (%18)	-
Apiksaban	10 (%23)	21 (%37)	-

INR: Uluslararası normleştirilmiş oran

**Tablo 3: Atriyal fibrilasyon hastalarında sessiz serebral infarktın bağımsız öngördürücüleri**

	OR (%95, GA)	p değeri
İleri yaş	1,019 (0,952-1,091)	0,1
Erkek cinsiyet	2,05 (0,57-7,35)	0,3
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc puanı	2,57 (1,29-5,11)	0,007
Kalp yetmezliği (DEF)	0,89 (0,25-3,15)	0,9
Geçirilmiş inme/GİA	0,21 (0,02-2,2)	0,2
eGFR	1 (0,98-1,03)	0,8
Asetil salisilik asit	1,79 (0,59-5,46)	0,3
Warfarin kullanımı*	3,84 (1,24-11,87)	0,019

GİA: Geçirilmiş iskemik atak, DEF: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu, GA: Güven aralığı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, OR: Odds oranı, \*: Direkt oral antikoagülan tedaviye göre

hastalara göre daha düşüktür. Ayrıca vitamin-K antagonisti kullanan hastalarda, SSİ olan grupta INR seviyesi terapötik sınırlarda olup daha düşük tespit edilmiştir. Bu da etkin oral antikoagülan tedaviye rağmen serebral mikroembolizasyonun olabileceğini göstermektedir.

Daha önce aspirin tedavisinin, non-valvüler AF'li hastalarda SSİ'lerin azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır (24). Bizim çalışmamızda da, oral antikoagülan tedaviye ilave olarak aspirin kullanan hastalarda SSİ'nin daha az görüldüğü gösterilmiştir.

**AF'de trombus oluşumunu tetikleyecek pek çok patofizyolojik mekanizma vardır:** Endotelial hasar ve endotel disfonksiyonu (25,26), trombosit ve endotel hücre aktivasyonu (27,28), endotelial hasarın tetiklediği subendokardiyal doku

faktörü salınımı ve koagülasyon kaskat aktivasyonu gibi. Ayrıca kalp atımındaki düzensizlik, kan akışında türbülansa yol açar ve vasküler endotelial hücre hasarı oluşur, ve antitrombotik etkili nitrik oksit üretimi azalır (29). Trombosit adezyon moleküllü P-selectin ekspresyonunda artış ve trombosit aktivasyonu rapor edilmiştir (30,31). Bu mekanizmalar ile AF'de intrakardiyak ve *in situ* intraserebral trombus oluşumu tetiklenir ve etkin oral antikoagülan tedaviye rağmen, trombus oluşumuna neden olabilecek pek çok faktör olduğu için sessiz serebral hasar görülebilir.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ve ATRIA skoru, non-valvüler AF hastalarında serebral infarkt için bağımsız bir prognostik faktördür (32,33). Çalışmamızda, SSİ olan hastalarda, her iki risk skorunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ve ATRIA skorumun sadece inme riskinde değil, aynı zamanda SSİ riskini belirlemede de etkili olabileceğini göstermiştir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma nispeten küçük örneklem büyüklüğüne sahip ve tek merkezli bir çalışmadır. Sessiz serebral hasarın değerlendirildiği çalışmalarda mikroemboli varlığı MRG ya da transkranyal Doppler ile yapılmıştır. MRG ile 2x1,8 mm<sup>2</sup> piksel ölçüsünden küçük olan lezyonlar tespit edilemeyebilir ve görüntüleme ile tespit edilen lezyonlar yeni olmayabilir. Biyobelirteç ile yapılan ölçüm yeni lezyonları göstermesi açısından daha fazla bilgi verebilir.

### Sonuç

Non-valvüler AF'li poliklinik hastalarında SSİ oral antikoagülan tedaviye rağmen yüksek oranda görülebilir. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru, inme riskini değerlendirmek için kullanılan yararlı bir skorlama sistemidir ve SSİ riskini de değerlendirmek için yararlı olabilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay numarası: 15-756-16).

**Hasta Onayı:** Tüm hastalar yazılı onam formunu onaylamıştır.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: H.G., S.G., Dizayn: H.G., S.G., Veri Toplama veya İşleme: H.G., Analiz veya Yorumlama: H.G., S.G., Literatür Arama: H.G., Yazan: H.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and

- stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
2. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340-2344.
  3. Guidotti M, Tadeo G, Zanasi S, et al. Silent cerebral ischemia in patients with chronic atrial fibrillation--a case-control study. *Ir J Med Sci* 1990;159:96-97.
  4. Petersen P, Pedersen F, Johnsen A, et al. Cerebral computed tomography in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Neurol Scand* 1989;79:482-486.
  5. Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, et al. Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:525-530.
  6. Kim MH, Moon JS, Park SY, et al. Different risk factor profiles between silent brain infarction and symptomatic lacunar infarction. *Eur Neurol* 2011;65:250-256.
  7. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:57-63.
  8. Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997;28:1932-1939.
  9. Liebetrau M, Steen B, Hamann GF, et al. Silent and symptomatic infarcts on cranial computerized tomography in relation to dementia and mortality: a population-based study in 85-year-old subjects. *Stroke* 2004;35:1816-1820.
  10. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke* 1995;26:380-385.
  11. Yamanouchi H, Nagura H, Mizutani T, et al. Embolic brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation: a clinicopathologic study in the elderly. *Neurology* 1997;48:1593-1597.
  12. Price TR, Manolio TA, Kronn RA, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1997;28:1158-1164.
  13. Avdibegovic E, Becirovic E, Salimbasic Z, et al. Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients. *Psychiatr Danub* 2007;19:49-55.
  14. Wright CB, Festa JR, Paik MC, et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke* 2008;39:800-805.
  15. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-1222.
  16. Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I, et al. Cognitive dysfunction in recovered depressive patients with silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology* 2002;45:12-18.
  17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
  18. Kelley RE, Minagar A. Cardioembolic stroke: an update. *South Med J* 2003;96:343-349.
  19. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-975.
  20. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: the Hisayama Study. *Stroke* 1995;26:380-385.
  21. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2008;39:2929-2935.
  22. Shea S, Di Tullio M. Atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, and cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1998-1999.
  23. Cao L, Pokorney SD, Hayden K, et al. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? *J Am Heart Assoc* 2015;4:001573.
  24. Sato H, Koretsune Y, Fukunami M, et al. Aspirin attenuates the incidence of silent brain lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J* 2004;68:410-416.
  25. Shin SY, Na JO, Lim HE, et al. Improved endothelial function in patients with atrial fibrillation through maintenance of sinus rhythm by successful catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:376-382.
  26. Wieberdink RG, van Schie MC, Koudstaal PJ, et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: The Rotterdam study. *Stroke* 2010;41:2151-2156.
  27. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: Impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:852-860.
  28. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Successful catheter ablation decreases platelet activation and improves endothelial function in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:1912-1918.
  29. Kamiyama N, Koyama Y, Saito Y, et al. Pulse dispersion due to atrial fibrillation causes arterial thrombosis in a rabbit experimental model. *Jpn Circ J* 2000;64:516-519.
  30. Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, et al. Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: Role of nitric oxide. *Circulation* 1998;98:1721-1727.
  31. Kumagai K, Fukunami M, Kitabatake A, et al. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:377-380.
  32. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. 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;137:263-272.
  33. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000250.