

Ischémies cérébrales silencieuses et fibrillation atriale : Lien de causalité, facteurs de risque et challenges thérapeutiques

Silent stroke and atrial fibrillation : Causal links, risk factors and therapeutic challenges

Manel Ben Halima^{1,2}, Khaled Ezzaouia^{1,2}, Selim Boudiche^{1,2}, Bassem Rekik^{1,2}, Noureddine Larbi^{1,2}, Abdeljalil Farhati^{1,2}, Fathia Mghaieth^{1,2}, Sana Ouali^{1,2}, Mohamed Sami Mourali^{1,2}

1-Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

2-Service des explorations fonctionnelles et de réanimation cardiologiques. Hôpital la Rabta

Résumé

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente en pratique clinique dont la prévalence augmente avec l'âge. La FA est associée à une importante morbi-mortalité en rapport avec les complications emboliques particulièrement les accidents vasculaires cérébraux (AVC) qu'elle peut engendrer. Ces AVC cardio-emboliques sont souvent plus graves que les autres étiologies athéromateuses des AVC.

Les lacunes ischémiques silencieuses sont des atteintes cérébrales non accompagnées de symptômes évocateurs d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Avec le développement des moyens d'imagerie cérébrale, les tendances épidémiologiques actuelles suggèrent une association fréquente entre FA et AVC silencieux. Cependant, la prévalence, les facteurs de risque ainsi que l'impact clinique de ces ischémies cérébrales silencieuses chez la population en FA ne sont pas encore bien établis dans la littérature. Bien que l'efficacité des anticoagulants pour réduire le risque d'AVC a fait l'objet d'essais contrôlés randomisés, leur effet dans la prévention des ischémies cérébrales silencieuses n'est pas clair.

Cet article fournit un aperçu de la littérature concernant la prévalence, les facteurs de risque, l'impact pronostique et les effets d'une anticoagulation préventive des AVC silencieux en cas de FA non valvulaire.

Mots-clés

Accident vasculaire cérébral ; ischémie silencieuse ; fibrillation atriale ; prévalence ; pronostic.

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice, the prevalence of which increases with age. AF is associated with significant morbidity and mortality related to embolic complications, particularly strokes which are often more severe than those caused by other etiologies. Silent brain infarction is defined as the presence of cerebral infarction in the absence of corresponding clinical symptomatology.

With progress in brain imaging, current epidemiological studies suggest a frequent association between AF and silent stroke. However, the prevalence, risk factors as well as the clinical impact of these silent strokes in the population with AF are not yet well established in the literature.

Although the effectiveness of anticoagulation therapy to prevent clinically apparent strokes in patients with AF is well investigated, the role of anticoagulation treatment for prevention of silent strokes is unclear.

This article provides a comprehensive overview of the prevalence, the risk factors, the prognostic impact and the effects of preventive anticoagulation of silent strokes in non-valvular AF.

Keywords

Stroke ; silent stroke ; atrial fibrillation ; prevalence ; prognosis.

Correspondance

Manel Ben Halima

Service des explorations fonctionnelles et réanimation cardiologique, hôpital la Rabta, Tunis.

Email: manel.benhalima@yahoo.fr

INTRODUCTION

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie la plus fréquente en pratique clinique dont la prévalence augmente avec l'âge (1). La FA est associée à une importante morbi-mortalité, notamment liée au risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) cardio-embolique: En effet, elle multiplie par 5 le risque d'AVC selon l'étude Framingham (2).

Avec le développement des moyens d'imagerie cérébrale, de nombreuses études ont rapporté une association significative entre FA et AVC silencieux, définis par un syndrome lacunaire ischémique non accompagné de symptômes évocateurs d'AVC (3-6). Ces AVC sont certes cliniquement silencieux mais actuellement préoccupants en raison du dysfonctionnement cognitif et de la perte d'autonomie qu'ils peuvent engendrer (3,6). La coexistence entre FA et ischémies cérébrales silencieuses varie entre 13% et 48% selon la littérature (7-9). Plusieurs études se sont intéressées à identifier les facteurs de risque des AVC silencieux vu leur association indépendante avec la FA, leur impact pronostic péjoratif et leurs implications thérapeutiques (7). Cependant, la prévalence, les facteurs de risque ainsi que l'impact clinique des ischémies cérébrales silencieuses chez la population en FA ne sont pas encore bien établis dans la littérature.

Cet article passera, en premier, en revue les différentes études suggérant l'association significative entre FA et AVC silencieux en soulignant la prévalence des ischémies cérébrales silencieuses chez les patients atteints de FA. Deuxièmement, cette mise au point identifiera les facteurs de risque des AVC silencieux secondaires à la FA, décrits dans la littérature. Enfin, à travers cette mise au point, on examinera l'impact pronostique et les particularités de la prise en charge des patients qui développent des AVC silencieux, en discutant le rôle du traitement anticoagulant et son probable impact sur la prévention des ischémies silencieuses.

Aspects méthodologiques

Une recherche électronique a été réalisée sur MEDLINE (avec l'interface Pubmed) à l'aide des mots clés suivants : « silent stroke » ou « stroke » ou « silent brain infarcts » ou « silent cerebral lesions » AND (et) « atrial fibrillation ».

Fibrillation atriale et accidents vasculaires cérébraux silencieux : Association et lien de causalité

Les infarctus silencieux engendrés par la FA sont dus à la stase sanguine et l'état d'hypercoagulabilité vasculaire par augmentation du taux de fibrinogène plasmatique (10) et de prothrombine (11). Cette atmosphère d'hypercoagulabilité peut générer des AVC mais également des ischémies silencieuses particulièrement fréquentes dans cette population. L'association entre FA et infarctus silencieux a été constatée initialement dans de larges séries d'autopsies japonaises de Hisayama (12). Avec le développement des moyens d'imagerie cérébrale, la prévalence des ischémies silencieuses en cas de FA varie entre 13% et 48% (7-9) selon la littérature, environ dix-fois plus fréquente que les AVC cliniques (13).

En effet, Das et al. (14) ont réalisé une étude longitudinale incluant 2040 patients indemnes d'AVC d'âge moyen de 62±9 ans. Parmi les facteurs de risque, la présence de FA dans cette cohorte de Framingham était significativement corrélée à la survenue d'ischémie silencieuse (OR= 2,16; IC_{95%} : 1,07- 4,40). Ces mêmes conclusions ont été rapportées par Kalantarian et al. (15) dans leur méta-analyse où la FA était significativement associée à la présence des AVC silencieux et ceci indépendamment du type de la FA (OR= 2,62 ; IC_{95%} : 1,81 -3,80). Cette méta-analyse attestant le risque important d'ischémie silencieuse avait des points forts importants à signaler : la haute sensibilité des moyens d'imagerie choisies pour détecter les lacunes cérébrales ischémiques, la stricte adhésion aux critères diagnostiques des ischémies silencieuses et enfin l'ajustement de tous les facteurs de confusion.

Cependant, d'autres études n'ont pas conclu à une relation entre FA et ischémie cérébrale silencieuse. Chen et al. (16) dans l'étude ARIC ont exploré par une IRM cérébrale 994 adultes en FA et n'ont pas conclu au rôle de la FA dans la genèse du syndrome lacunaire. Cela semble être expliqué par l'âge relativement jeune des participants (49±7,7 ans) comparé à l'âge moyen rapporté dans l'étude Framingham (62 ans) (14). D'autres travaux également n'ont pas trouvé d'association significative (17-19). Cette divergence émane essentiellement de l'ancienneté de ces études avec l'absence de développement et de sensibilité des techniques d'imagerie traditionnelle pour la détection de ces lésions intracrâniennes infracliniques.

Fibrillation atriale et accidents vasculaires cérébraux silencieux : Démarche diagnostique et particularités radiologiques

L'imagerie cérébrale structurale notamment par IRM est un outil sensible pour la détection des modifications précoces associées à la déficience cognitive au cours de la FA. Cet intérêt est de plus en plus important avec le développement de l'IRM cérébrale qui permet des analyses corticales et sous corticales précises (20). Cet outil permet de déterminer toutes les atteintes anatomiques liées à la FA notamment le syndrome lacunaire sans traduction clinique ainsi que l'établissement du risque d'AVC et du risque de déclin cognitif même pour des patients en FA sans facteurs de risques vasculaires associés (21,22). En effet, l'IRM cérébrale est l'outil de choix pour la détection de ces petits infarctus (23) et pour l'étude des atteintes de microangiopathie de la substance blanche liée à la FA par dysfonction endothéliale, par maladie thromboembolique et par bas débit cérébral (24). En identifiant de façon précoce des lésions infracliniques, il paraît évident que l'IRM cérébrale permettrait ainsi une stratification du risque de déficience cognitive chez les patients en FA (25).

Concernant les AVC silencieux, le développement des moyens d'imagerie cérébrale a mis en évidence en plus de la prévalence significativement plus importante des ischémies silencieuses au cours de la FA par rapport à la population générale, l'existence de certaines particularités anatomiques de ces ischémies.

En effet, si les lacunes ischémiques ont été décrites dans la population générale comme des lésions de microangiopathies secondaires essentiellement à une lipohyalinose artérielle avec participation athéromateuse essentiellement chez les sujets âgés, hypertendus et diabétiques (26), les lésions ischémiques secondaires à la FA ont certaines particularités concernant leur origine, leur nombre et leur distribution.

Dans ce contexte, Sugioka et al. (27) ont exploré par IRM cérébrale une cohorte de 103 patients sans antécédents d'AVC d'âge moyen de 76±10 ans et dont 73 patients étaient en FA non valvulaire et ont conclu que la majorité des lésions ischémiques cérébrales associées à la FA étaient multiples (61%) et de petite taille (<15mm de diamètre) (84%).

Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que ces lacunes ischémiques au cours de la FA étaient de localisation diffuse, bilatérale, superficielle corticale ou

sous-corticale au niveau du lobe frontal ou pariétal (15,28,29). Cependant, ces lésions n'étaient pas exclusivement localisées en surface et la FA était responsable dans certaines études d'ischémies silencieuses cérébrales profondes dans la région nucléaire ou dans la substance blanche (8,16).

Facteurs de risque des ischémies cérébrales silencieuses au cours de la fibrillation atriale

Le dépistage systématique des AVC silencieux par une IRM cérébrale chez les patients en FA se présente comme une approche pertinente vu leur association indépendante et importante, leur impact pronostique péjoratif et leurs implications thérapeutiques. Néanmoins le problème du coût de l'IRM cérébrale et sa disponibilité se pose en plus de l'absence de scores cliniques fiables pouvant trier les patients qui doivent en bénéficier. Pour cela, certaines études ont essayé d'identifier des facteurs cliniques simples prédictifs des AVC silencieux chez les patients en FA.

Plusieurs facteurs de risque associés ont été rapportés dans la littérature tels que l'âge, l'HTA, le syndrome métabolique et les maladies rénales chroniques (30,31).

L'âge et l'HTA ont été considérés comme les deux principaux facteurs de risque d'infarctus silencieux dans la littérature (30). Cela a suggéré une contribution importante des pathologies des petites artères dans la physiopathologie des infarctus silencieux, tout comme la fréquente association à la leucoaraiose. En revanche, l'absence de données convaincantes pour les autres facteurs de risque vasculaires est sans doute expliquée, d'une part, par les petits effectifs étudiés, et d'autre part, par des associations plus faibles.

Certaines études ont montré que des scores CHA2DS2 et CHA2DS2-VASc plus élevés prédisaient la survenue des ischémies silencieuses et la démence chez les patients en FA (32,33). Ce constat n'est pas surprenant, étant donné que ces scores intègrent plusieurs facteurs de risque communs entre FA et AVC, particulièrement l'âge qui constitue le facteur de risque le plus puissant des ischémies silencieuses et des altérations cognitives.

Cependant une étude menée par Gaita et al. (3) n'a pas conclu à une corrélation entre score CHA2DS2VASc et AVC silencieux qui ont été retrouvés chez 90% des patients en FA alors que la majorité des patients (60%) avait un risque thrombo-embolique jugé faible à intermédiaire évalué par un score CHA2DS2VASc ≤1.

Sugioka et al. (27) ont également étudié les facteurs prédictifs d'AVC silencieux dans la population en FA en se basant sur l'échographie transoesophagienne et ont trouvé que les patients en FA avec ischémie cérébrale silencieuse avaient des thrombi intra-auriculaires, un contraste spontané et des plaques compliquées au niveau de l'arc aortique.

L'ablation par radiofréquence de la FA constitue actuellement une stratégie thérapeutique souvent indiquée dans les formes symptomatiques (34). Des taux de complications de 3% à 5% ont été rapportés, représentées essentiellement par les AVC qui constituent l'une des complications les plus graves survenant dans moins de 1% (34)

Des études ayant réalisé une IRM cérébrale systématique après une ablation de FA ont révélé des taux plus importants d'ischémies silencieuses variant entre 10 et 20% (35) constituant ainsi un facteur de risque iatrogène des AVC silencieux chez les patients en FA.

Fibrillation atriale et accidents vasculaires cérébraux silencieux : Association mutuellement délétère

Ces infarctus cérébraux silencieux ne s'accompagnant pas de déficit neurologique évident suggérant un AVC, doubleraient le risque d'AVC (7)

En tenant compte de la prévalence élevée des ischémies silencieuses et de leur localisation au cours de la FA, plusieurs études étaient suggestives du rôle de la FA dans la genèse de troubles cognitifs en rapport avec ces lésions ischémiques silencieuses (7,15-17,28).

C'est grâce à la neuro-imagerie que ces études ont conclu à une association significative entre la FA et le déclin cognitif en présence d'ischémies silencieuses.

En effet, Craff-Radford et al. (28) ont conduit une large étude portant sur 1044 participants indemnes d'AVC et âgés entre 70 et 89 ans dont 63 participants étaient en FA et ont conclu que les patients ayant une FA compliquée de lacunes ischémiques étaient plus à risque de déclin cognitif comparés au groupe de patients sans infarctus silencieux ($p < 0,001$; $OR = 2,99$; $IC_{95\%} : 1,57-5,70$). Plus récemment, Gaita et al. (3) ont conduit une étude incluant 270 participants dont 180 patients étaient en FA et ont conclu également à une association significative entre FA, ischémie silencieuse et trouble cognitif. Ils ont noté aussi que les patients en FA persistante avaient plus de lacunes ischémiques à l'IRM cérébrale comparés à ceux ayant une FA paroxystique

suggérant ainsi une relation dose-effet de la FA : La durée d'exposition de la FA aurait un impact thromboembolique considérable par effet temporel cumulatif. Ces constats ont été consolidés par un travail longitudinal mené à partir de l'étude ARIC par Chen et al. (16) et qui ont conclu que les patients en FA avaient des déclinés annuels des fonctions cognitives significativement plus marqués que les témoins et que ces troubles cognitifs n'étaient significatifs que chez les patients avec des ischémies cérébrales silencieuses associées. En outre, ces ischémies silencieuses étaient associées à une détérioration cognitive même dans le groupe témoin. Grâce à sa large population étudiée et son suivi prolongé (>10 ans), ce travail a fourni une preuve solide du rôle considérable du syndrome lacunaire dans l'altération des fonctions cognitives chez les patients en FA.

Le mécanisme par lequel les infarctus cérébraux silencieux et le déclin cognitif sont liés n'est pas totalement élucidé : Un effet de sommation des lésions vasculaires et éventuellement dégénératives, aboutissant à une charge lésionnelle suffisante pour entraîner un déclin cognitif, a été évoqué (36). Il est aussi possible que ces lésions favoriseraient le développement de plaques amyloïdes (substrat anatomique de la maladie d'Alzheimer) (19).

Le déclin cognitif se place ainsi au centre d'un cercle vicieux fait d'ischémie cérébrale, d'hypoperfusion cérébrale et d'inflammation dont l'effet de chaque mécanisme potentialise celui de l'autre dans l'initiation des troubles cognitifs. Au-delà de cette complexité physiopathologique, d'autres situations à risque souvent associées à la FA sont impliquées dans la potentialisation de son rôle dans la genèse du déclin cognitif. Certains facteurs modifiables tels que l'HTA, le diabète et l'insuffisance cardiaque aggravent le défaut de perfusion par stress oxydatif et neurodégénérescence. L'âge avancé, en tant que facteur de risque non modifiable, participe également aux modifications vasculaires nocives et à la réduction du capital neuronal.

Fibrillation atriale et accidents vasculaires cérébraux silencieux : Challenges thérapeutiques

Bien que l'efficacité de ces thérapies pour réduire le risque d'AVC chez les patients en FA a fait l'objet d'essais contrôlés randomisés (34), leur effet sur les ischémies cérébrales silencieuses n'est pas encore établi.

Gaita et al. (3) ont rapporté des ischémies cérébrales silencieuses chez 90% des patients en FA alors que la majorité des patients (60%) avait un risque thrombo-embolique jugé faible à intermédiaire évalué par un score CHA₂DS₂VASc ≤ 1 ne nécessitant pas normalement d'anticoagulation orale selon les recommandations.

Si l'anticoagulation orale permettait de prévenir les AVC silencieus chez les patients en FA, le dépistage systématique par IRM cérébrale des patients en FA avec un score CHA₂DS₂VASc ≤ 1 pourrait être discuté.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer si l'anticoagulation influence les AVC silencieus et pour identifier les patients à plus haut risque devant bénéficier d'une anticoagulation ou d'une anti-agrégation plaquettaire.

REFERENCES

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001) 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* 285:2370
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22:983-988
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, 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):1990-1997.
- Raiha I, Tarvonen S, Kurki T, Rajala T, Sourander L. Relationship between vascular factors and white matter low attenuation of the brain. *Acta Neurol Scand*. 1993;87(4):286-289.
- Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 1988;19(8):955-957.
- Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke*. 2013;44(4):1020-1025.
- Hahne K, Mönnig G, Samol A (2016) Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag* 12:65-74
- Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, Thadani V, Meyer ML, Bridgers SL (1995) Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation* 92:2178-2182
- Petersen P, Madsen E B, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G (1987) Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 18:1098-1100
- Stec James J., Silbershatz Halit, Tofler Geoffrey H., Matheny Travis H., Sutherland Patrice, Lipinska Izabela, Massaro Joseph M., Wilson Peter F.W., Muller James E., D'Agostino Ralph B. (2000) Association of Fibrinogen With Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 102:1634-1638
- Roldán V, Marín F, Blann AD, García A, Marco P, Sogorb F, Lip GYH (2003) Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 24:1373-1380
- Shinkawa Atsushi, Ueda Kazuo, Kiyohara Yutaka, Kato Isao, Sueishi Katsuo, Tsuneyoshi Masazumi, Fujishima Masatoshi (1995) Silent Cerebral Infarction in a Community-Based Autopsy Series in Japan. *Stroke* 26:380-385
- Ritter MA, Brach S, Rogalewski A, et al. Discrepancy between theoretical knowledge and real action in acute stroke: self-assessment as an important predictor of time to admission. *Neurol Res*. 2007;29(5): 476-479
- Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al (2008) Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke* 39:2929-2935
- Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, Ruskin JN (2014) Association Between Atrial Fibrillation and Silent Cerebral Infarctions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 161:650
- Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, Huxley RR, Agarwal SK, Loehr L, Mosley T, Alonso A (2014) Atrial Fibrillation and

CONCLUSIONS

Plusieurs études ont montré que les AVC silencieus étaient corrélés avec les troubles cognitifs, les déficits neurologiques et les troubles psychiatriques, ainsi qu'avec un risque accru des AVC. Les patients en FA sont particulièrement plus à risque de développer ces ischémies cérébrales silencieuses probablement en rapport avec l'effet synergique des micro-thrombi avec les anomalies hémodynamiques. L'intérêt d'une anticoagulation prophylactique en vue de prévenir ces AVC silencieus chez les patients en FA n'est pas bien établi.

- Cognitive Decline-The Role of Subclinical Cerebral Infarcts: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 45:2568-2574
17. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli G, Rozzini R, Trabucchi M (2000) Atrial Fibrillation and Cognitive Disorders in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society* 48:387-390
 18. Howard George, Wagenknecht Lynne E., Cai Jianwen, Cooper Lawton, Kraut Michael A., Toole James F. (1998) Cigarette Smoking and Other Risk Factors for Silent Cerebral Infarction in the General Population. *Stroke* 29:913-917
 19. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ (2007) Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 6:611-619
 20. Staffaroni A, Elahi F, McDermott D, et al (2017) Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol* 37:510-537
 21. Gupta Ajay, Giambone Ashley E., Gialdini Gino, et al (2016) Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke. *Stroke* 47:719-725
 22. Haeusler KG, Wilson D, Fiebach JB, Kirchhof P, Werring DJ (2014) Brain MRI to personalise atrial fibrillation therapy: current evidence and perspectives. *Heart* 100: 1408-1413
 23. Zhu Y-C, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H (2011) Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke* 42:1140-1145
 24. Pantoni L (2010) Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 9:689-701
 25. DeBette S, Markus HS (2010) The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 341:c3666
 26. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH (1997) Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 28:1158-1164
 27. Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S, et al (2015) Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *American Heart Journal* 169:783-790
 28. Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri P, et al (2016) Atrial fibrillation, cognitive impairment and neuroimaging. *Alzheimers Dement* 12:391-398
 29. Yatsu FM, Shaltoni HM (2004) Implications of silent strokes. *Curr Atheroscler Rep* 6:307-313
 30. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12:119.
 31. Toyoda G, Bokura H, Mitaki S, et al. Association of mild kidney dysfunction with silent brain lesions in neurologically normal subjects. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2015;5(1):22-27
 32. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, on behalf of the SAFETY investigators (2013) Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 99:542-547
 33. 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):310-317.
 34. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37:2893-2962
 35. Deneke T, Jais P, Scaglione M, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(4):455-463
 36. Pasquier F, Leys D (1997) Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 244:135-142