

Embolic Strokes of Undetermined Source

นายแพทย์ เจษฎา เขียนดวงจันทร์
หน่วยประสาทวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

Corresponding author:

Jesada Keandoungchun, M.D.
Division of Neurology,
Department of Medicine,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital,
Mahidol University
E-mail: jesada2277@hotmail.com

Abstracts

Embolic Strokes of Undetermined Source (ESUS) is a non-lacunar strokes without an identified cardioembolic source, occlusive atherosclerosis and no other specific cause of stroke. The causes of ESUS should be excluded by precordial echocardiography, cardiac monitoring over 24 h and vascular imaging of both the extracranial and intracranial arteries supplying the area of brain ischemia. Currently, there is no specific treatment guideline for ESUS. However, the ongoing large randomized controlled trials are performed for confirm the benefit of anticoagulant in secondary stroke prevention in these patients.

(*J Thai Stroke Soc.* 2017; 16 (1): 16–22.)

Keywords: Embolic Strokes of Undetermined Source, Cryptogenic stroke

ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดทั้งหมด พบว่าประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยถูกจัดให้อยู่ใน กลุ่มโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุ (ischemic stroke of undetermined cause) และพบในสัดส่วนที่มากขึ้นในผู้ป่วยอายุน้อย¹⁻³ โดยมักเกิดจาก 3 สาเหตุคือ การตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุเพิ่มเติมไม่ครบถ้วน, การพบสาเหตุมากกว่า 1 อย่าง หรือการไม่พบสาเหตุที่แท้จริงแม้ว่าจะได้รับการตรวจวินิจฉัยอย่างครบถ้วนแล้ว (cryptogenic stroke)⁴ คำว่า cryptogenic stroke ถูกใช้อย่างกว้างขวางในบทความต่างๆ เพื่ออธิบาย ผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามมันไม่ได้ช่วยให้การตรวจวินิจฉัยกว้างขวางขึ้นหรือมีคุณภาพมากขึ้น อาจเนื่องจากการขาดเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน ได้มาตรฐานและได้รับการยอมรับ ในปี 2014 คำว่า Embolic Strokes of Undetermined Source (ESUS) ถูกคิดขึ้นและนำมาใช้โดย Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group⁵ ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยโรคหลอดเลือด สมองอุดตันที่คาดว่ามีความเสี่ยงจากลิ่มเลือดแต่ตรวจไม่พบแหล่งที่มาของลิ่มเลือดนั้น หลังจากการตรวจทางหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ดังนั้น คำจำกัดความและการวินิจฉัย ESUS สามารถทำได้ โดยอาศัยเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. non-lacunar infarct (lacunar infarct หมายถึง subcortical infarct ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางที่มากที่สุดไม่เกิน 1.5 ซม. โดย CT หรือไม่เกิน 2 ซม. โดย MRI diffusion และอยู่ในสมองส่วนที่เลี้ยงด้วย small penetrating cerebral arteries; การเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีที่เห็นจาก CT จะพบหลังเกิดโรคสมองขาดเลือด 24 – 48 ชั่วโมง ขึ้นไป)

2. ไม่พบหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือดมีการตีบมากกว่าร้อยละ 50, ไม่พบภาวะหลอดเลือดแดงทั้งในและนอกกะโหลกศีรษะตีบอย่างน้อย 50 % จาก atherosclerosis ที่ทำให้ของเนื้อสมองส่วนที่หลอดเลือดนั้นๆ ไปเลี้ยงเกิดการขาดเลือด (เนื่องจากลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดสมองสมองนั้น อาจจะ recanalize เองได้ทำให้หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือดนั้นถูกเปิดออก ทำให้การตรวจหลอดเลือดสมองนั้นปกติได้)

3. ไม่พบ major cardioembolic source เช่น permanent หรือ paroxysmal atrial fibrillation (AF),

sustained atrial flutter, ลิ่มเลือดในห้องหัวใจ, ลิ่มหัวใจเทียม, atrial myxoma หรือ เนื้องอกในหัวใจ, ลิ่มหัวใจ mitral ตีบ, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายใน 4 สัปดาห์, left ventricular ejection fraction <30%, valvular vegetation's หรือ infective endocarditis

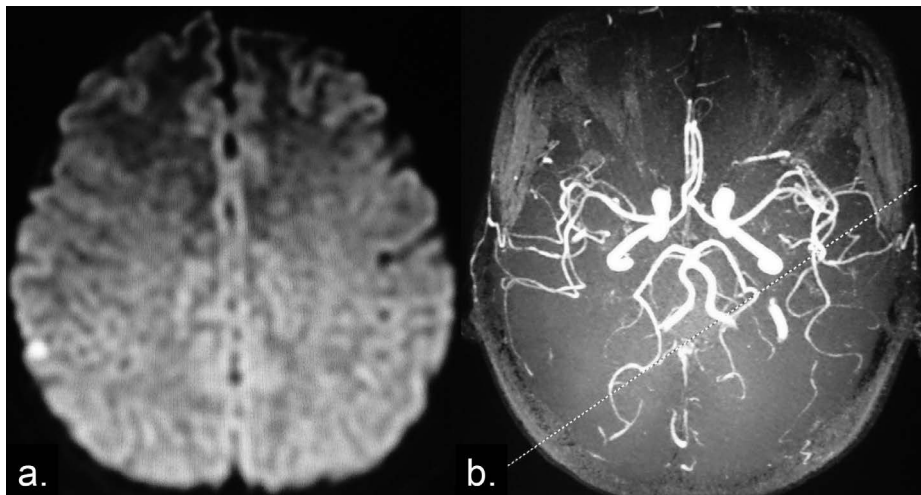
4. ไม่พบสาเหตุอื่นของโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด เช่น หลอดเลือดแดงฉีกขาด (dissection), หลอดเลือดแดงอักเสบ (arteritis), ไมเกรนที่มีภาวะแทรกซ้อน, หลอดเลือดแดงหดเกร็ง (vasospasm), การใช้สารเสพติดหรือภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เป็นต้น

การสืบค้นสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ใน ESUS

อย่างน้อยที่สุดจะต้องประกอบไปด้วย brain CT, MRI, EKG 12 leads, precordial echocardiography, cardiac monitoring อย่างน้อย 24 ชั่วโมงโดย automated rhythm detection (cardiac telemetry ไม่เพียงพอ) และภาพถ่ายรังสีของหลอดเลือดแดงทั้งในและนอกกะโหลกศีรษะที่ไปเลี้ยงบริเวณสมองที่ขาดเลือด (arteriography, MRA, CTA, cervical and transcranial Doppler ultrasonography) ดังแสดงในรูป 1 ส่วนการทำ transesophageal echocardiography หรือภาพถ่ายรังสีของ aortic arch ส่วนต้น ยังไม่มีความจำเป็น, การตรวจเลือดเพื่อค้นหาภาวะ prothrombotic stage จะทำเมื่อมีประวัติส่วนตัวหรือประวัติครอบครัวที่เกี่ยวข้องกับโรคเลือดแข็งตัวผิดปกติ หรือมีอาการแสดงที่ผิดปกติทางระบบต่างๆที่เกี่ยวข้อง

สาเหตุที่เป็นไปได้ของ ESUS

Atrial Fibrillation (paroxysmal) ถึงแม้ว่ามีการตรวจ Holter หรือ EKG monitoring นานกว่า 24 ชั่วโมง แต่ก็ยังพบ paroxysmal AF ได้ถึง 16% ของผู้ป่วย cryptogenic stroke ภายในเดือนแรกหลังจากที่ Holter cardiac monitoring ตรวจไม่พบ และเพิ่มขึ้น 10% ทุกปี^{6,7} จากการศึกษาระยะยาว EMBRACE⁶ ในผู้ป่วยจำนวน 572 คนที่เป็น cryptogenic stroke หรือ TIA และทำ standard Holter monitor 24 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับ outpatient event-triggered monitor 30 วัน พบว่ามีการพบ AF ในผู้ป่วยที่ทำ outpatient event-triggered



รูป 1: ตัวอย่างผู้ป่วย ESUS จากการตรวจภาพ MRI/A brain (ตรวจหัวใจไม่พบความผิดปกติ)
a. small right cortical infarction, b. normal MRA brain

monitor 30 วัน สูงกว่ากลุ่ม Holter monitor 24 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (16.1 vs. 3.2%, $P < 0.001$) และในการศึกษา CRYSTAL-AF⁷ ในผู้ป่วย cryptogenic stroke หรือ TIA จำนวน 441 คนและทำ long-term monitoring ด้วย REVEAL implantable cardiac monitor (ICM) เทียบกับ standard of care พบว่ามีอัตราการพบ AF 8.9% ในกลุ่ม ICM group เปรียบเทียบกับ 1.4% ในกลุ่มควบคุม (hazard ratio 6.4, 95% CI 1.9–21.7; $P < 0.001$) และอัตราการตรวจพบจะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา monitor ที่นานขึ้นโดยมี hazard ratio 8.78 (3.47–22.19) ที่ 3 ปี จะเห็นได้ว่าทั้ง 2 การศึกษาพบว่า อัตราตรวจพบ AF เพิ่มขึ้น หาก monitor นานขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับ standard of care จึงเป็นหลักฐานสนับสนุนการทำ outpatient cardiac monitoring เพื่อเพิ่มอัตราการ detection ของ AF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ดี เป็นไปได้ยากที่จะติด monitor EKG นานๆหรือตรวจ EKG ซ้ำๆ รวมทั้งการฝัง loop recorders ก็ยังมีราคาแพง นอกจากนี้ยังไม่ชัดเจนที่จะบอกว่า AF episodes สั้นๆ เป็นสาเหตุที่แท้จริงของ embolic stroke^{8, 9} และจาก hospital-based registry, Athens, Greece รายงานว่า ประมาณ 10% ของผู้ป่วยที่มาด้วยโรคหลอดเลือดสมองเป็นครั้งแรก เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย ESUS¹⁰ ในการศึกษานี้ พบ AF ถึง 29.1% ของผู้ป่วย ESUS อัตราการของการเป็น AF ที่ยังตรวจไม่พบ ยังเป็นคำถามใน registry อื่นๆ³

Right-to-left cardiac shunt ในผู้ป่วย cryptogenic stroke อาจตรวจพบ right-to-left cardiac shunt ได้มากถึง 58% โดยพบเป็น patent foramen ovale (PFO), atrial septal defect หรือ pulmonary arterio-venous fistula¹¹, right-to-left cardiac shunt ตรวจพบได้ง่ายโดยใช้ transcranial Doppler sonography ภายหลังการฉีด agitated saline เข้าทางหลอดเลือดดำ¹² หรือโดย transthoracic echocardiography แต่วิธีการตรวจวินิจฉัยภาวะดังกล่าวได้ดีที่สุดคือการทำ transesophageal echocardiography และ/หรือร่วมกับการทำ Valsalva โดยสามารถบอกลักษณะ, ขนาดของ PFO และความสัมพันธ์กับ atrial septal aneurysm อย่างไรก็ดีตามความจำเป็นในการทำ transesophageal echocardiography ในผู้ป่วย cryptogenic stroke ทุกรายยังคงเป็นที่ถกเถียงกัน และยังไม่มี evidence based ในเรื่องคำแนะนำการรักษา^{11,13} ถึงแม้ว่า PFO เพิ่มความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองในการศึกษาแบบ case-control หลายการศึกษา¹⁴, แต่พบว่าเป็นจาก paradoxical embolism แค่ส่วนน้อยของผู้ป่วยทั้งหมด, ปัจจุบันยังไม่แนะนำการรักษาโดยการปิด PFO ผ่านการใส่สายสวนหลอดเลือดในผู้ป่วย cryptogenic stroke เนื่องจากในการศึกษา 3 RCT ยังไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนและยังพบมีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำก่อนข้างน้อย^{15–17} แต่ดูเหมือนจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วย

cryptogenic stroke ที่อายุน้อย และไม่มีปัจจัยเสี่ยงด้านหัวใจและหลอดเลือดอื่น¹⁸, มีการใช้ paradoxical embolism score โดยการรวบรวมข้อมูลจากหลายๆ การศึกษาโดยการสังเกต เพื่อนำมาคำนวณความน่าจะเป็นที่ PFO จะเป็นสาเหตุของ cryptogenic stroke ในผู้ป่วยรายนั้นๆ¹⁹ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกถึงประโยชน์จากการใช้ paradoxical embolism score มาใช้ในการเลือกการรักษา

Minor cardioembolic sources ถึงแม้ว่าคำจำกัดความดังกล่าวของ ESUS ได้ตัด major cardioembolic source ออกไป แต่ผู้ป่วยที่มี minor cardioembolic risk ซึ่งได้แก่ mitral valve myxomatous valvulopathy with prolapse, mitral annular calcification, aortic valve stenosis, aortic valve calcification, atrial asystole และ sick sinus syndrome, atrial flutter (บางครั้งก็นับเป็น major cardioembolic source), atrial high-rate episodes, atrial appendage stasis with reduced flow velocities หรือ spontaneous echodensities, atrial septal aneurysm, Chiari network, left ventricular moderate systolic หรือ diastolic dysfunction (global, regional), left ventricular noncompaction และ endomyocardial fibrosis ยังไม่ถูกตัดออกจาก ESUS เพราะความผิดปกติของหัวใจเหล่านี้ตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไปสามารถตรวจพบได้ในถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด รวมถึงความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและความคุ้มค่าในการรักษายังไม่ชัดเจน ดังนั้นถึงแม้ว่า minor risk source อาจเป็นหนึ่งในสาเหตุของ ESUS ได้แต่มันมักพบเป็นเหตุร่วมมากกว่าที่จะสามารถระบุให้แน่นอนว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย minor cardioembolic sources⁵

Nonsignificant atherosclerotic stenosis เช่น หลอดเลือดแดงบริเวณ aortic arch หรือ carotid ที่มี atherosclerosis โดยที่หลอดเลือดยังไม่ตีบมาก (ไม่เกิน 50%) ซึ่งในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่หลอดเลือดตีบจาก atherosclerosis plaque มากกว่า 50 % จะทำให้สมองบริเวณที่ถูกเลี้ยงด้วยหลอดเลือดเส้นนั้นเกิดการขาดเลือดได้จากปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมองลดลงหรืออาจเกิดจาก arterio-arterial embolism จาก thrombus ที่เกิดขึ้น

ในหลอดเลือดแดงได้ อย่างไรก็ตาม พบความสัมพันธ์ระหว่าง nonstenotic ulcerated plaque ของหลอดเลือดแดง carotid กับการขาดเลือดของเนื้อสมองปลายทางอาจเนื่องจาก thromboembolism²⁰⁻²² และมักจะพบ aortic arch atheroma ที่บริเวณ ascending และ proximal descending aorta อย่างไรก็ตามการวินิจฉัย emboligenic plaque (ulcerative หรือ unstable plaque) ต้องอาศัยความเชี่ยวชาญและความชำนาญของผู้ตรวจทำให้ยังถือว่า emboligenic plaque ยังเป็นสาเหตุที่ไม่แน่ชัดของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดรวมถึง ESUS ด้วย

Other Potential Causes เช่น hypercoagulable states, complicated migraine, genetic causes และอื่นๆ จะไม่ลงรายละเอียดในบทความนี้

ความชุกและการพยากรณ์โรค

จาก hospital-based registry, Athens, Greece รายงานว่า ประมาณ 10% ของผู้ป่วยที่มาด้วยโรคหลอดเลือดสมองที่เป็นครั้งแรก เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย ESUS¹⁰ และพบอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำใน 1 ปีที่ 11.3% ของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การศึกษาในกลุ่มประชากร หรือ hospital-based registry อื่นๆ ได้รายงานอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำอยู่ในระดับต่ำในผู้ป่วย cryptogenic stroke ที่ 3 ถึง 9% ในปีแรก และผู้ป่วย cryptogenic stroke อายุน้อยที่มี PFO มีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำน้อยที่สุด คือประมาณ 0.5-1% ต่อปี ขณะที่ได้รับการรักษาด้วย aspirin²³, ในขณะที่อัตราการเป็นซ้ำจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มที่อายุมากกว่า¹⁹

การป้องกันการเป็นโรคสมองขาดเลือดซ้ำ

ในผู้ป่วย cryptogenic stroke อาจได้รับประโยชน์จากการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำเหมือนกับผู้ป่วยที่พบสาเหตุอื่น ได้แก่ การควบคุมความดันโลหิต การรักษาดัวยยาลดไขมัน statin การหยุดบุหรี่ การออกกำลังกายสม่ำเสมอ และการทานอาหารแบบ Mediterranean diet จากข้อมูล subgroup analysis ในการศึกษา Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study ไม่พบประโยชน์จากการใช้ยา low-dose warfarin [international normalized ratio (INR) 1.4–2.8] เปรียบเทียบกับ aspirin 325 mg ต่อวันในผู้ป่วย 576 คน

ระหว่างอายุ 30–85 ปี ที่มาด้วย cryptogenic ischemic stroke ภายใน 30 วัน²⁴, โดยพบอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำหรือเสียชีวิตภายใน 2 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin 15% และพบในผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin 16.5% [hazard ratio (HR) 0.92, 95% confidence interval (CI) 0.6–1.4], แต่ในผู้ป่วย cryptogenic stroke ที่มี embolic pattern จาก brain imaging (338 คน) พบอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำหรือเสียชีวิตภายใน 2 ปีในรายที่ได้รับ warfarin ลดลงอยู่ที่ 12% แต่ในรายที่ได้รับ aspirin เป็น 18% (HR 0.66, 95% CI 0.4–1.2), ในการศึกษา medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of arterial origin trial (ESPRIT) ได้สุ่มผู้ป่วยจำนวน 1068 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็น arteriogenic ischemic stroke และได้รับ oral vitamin K antagonist (INR โดยเฉลี่ย 2.6) เทียบกับ aspirin²⁵ พบว่าในรายที่ได้รับ anticoagulant สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำลงได้ 24 % (95% CI 0.51–1.15), ส่วนในการศึกษา Aortic Arch Related Cerebral Hazard (ARCH) ได้เปรียบเทียบการให้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel กับการให้ warfarin (INR 2–3) ในผู้ป่วย ischemic stroke, transient ischemic attack หรือ peripheral embolism ที่มี plaques ใน thoracic aorta มากกว่า 4 มม. และไม่พบ embolic source อื่น พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม และได้หยุดการศึกษาลงก่อนเวลาหลังจากรวบรวมผู้ป่วยได้ 349 คน²¹

การศึกษาดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่าการใช้ยา anticoagulant เปรียบเทียบกับ aspirin ถึงแม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองที่ไม่ทราบสาเหตุหรือในกลุ่มที่สงสัยสาเหตุจาก emboli อย่างไรก็ตามคงต้องรอผลการศึกษาในขณะนี้ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย ESUS เพื่อดูประสิทธิภาพของยา nonvitamin K-antagonist oral anticoagulants (NOAC) เปรียบเทียบกับยา aspirin ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trials ของยา dabigatran (RE-SPECT ESUS), rivoroxaban (NAVIGATE ESUS) และ apixaban (ATTICUS) ว่าอาจจะได้ผลในการป้องกันการกลับเป็นโรคสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วย ESUS เนื่องจากประสิทธิภาพและ

ความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ เทียบเคียงหรือดีกว่า warfarin²⁶⁻²⁸

สรุป

โรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุ หรือ ESUS หมายถึงโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ใช่ lacunar stroke จากผลตรวจ CT หรือ MRI brain และน่าจะมีสาเหตุจากลิ่มเลือดแต่ตรวจไม่พบแหล่งที่มาของลิ่มเลือดนั้นหลังได้รับการตรวจทางหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ปัจจุบันการศึกษาเพื่อหาสาเหตุในผู้ป่วย ESUS และการหาแนวทางการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำกำลังดำเนินการอยู่ทั้งใน hospital based และ randomized controlled trials เพื่อผลการรักษาที่ดีขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* (2001) 32(11):2559–66.
2. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry. *Stroke* (2009) 40(4):1195–203.
3. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *The Lancet Neurology* (2015) 14(9):903–13.
4. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24 (1993) 1:35–41.
5. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* (2014) 13(4):429–38.

6. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370:2467–2477.
7. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478–2486.
8. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014; 129:2094–2099.
9. Sposato LA, Cipriano LE, Riccio PM, et al. Very short paroxysms account for more than half of the cases of atrial fibrillation detected after stroke and TIA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2015; 10:801–807.
10. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: an outcome analysis. *Stroke* 2015; 46:2087–2093.
11. McGrath ER, Paikin JS, Motlagh B, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic ischemic stroke: a systematic review. *Am Heart J* 2014; 168:706–712.
12. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490–496.
13. Kraywinkel K, Gortler M, Haass AH, et al. Diagnostic benefit of transesophageal echocardiography after TIA and ischemic stroke. *Aktuelle Neurol* 2005; 32:129–135.
14. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40:2349–2355.
15. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366:991–999.
16. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:1092–1100.
17. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368:1083–1091.
18. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(8):907–17.
19. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81: 619–625.
20. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:397–405.
21. Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014; 45:1248–1257.
22. Wehrum T, Kams M, Strecker C, et al. Prevalence of potential retrograde embolization pathways in the proximal descending aorta in stroke patients and controls. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38:410–417.
23. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345:1740–1746.
24. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL, et al. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin–Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:4–12.
25. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6:115–124.
26. Clinical trials. (2017). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239120>. Accessed 1 January 2017.
27. Clinical trials. (2017). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02313909>. Accessed 1 January 2017.
28. Clinical trials. (2017). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427126>. Accessed 1 January 2017.

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดเป็นโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เป็นแบบ lacune และน่าจะมีสาเหตุจากลิ่มเลือดอุดตันแต่ตรวจไม่พบแหล่งที่มา ของลิ่มเลือดนั้นหลังได้รับการตรวจทางหัวใจและหลอดเลือดแล้ว, ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่กำลังมีการศึกษาเพื่อหาแนวทางป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ที่เหมาะสม

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด