

Cryptogenic stroke

พญ. สุภารัตน์ วิหิจปริชากุล
หน่วยประสาทวิทยา
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

Corresponding author:

Supharat Winitprichagul, MD

Division of Neurology,
Department of Medicine,
Faculty of Medicine Vajira Hospital,
Navamindradhiraj University
E-mail: ning459@yahoo.com

Abstract

Cryptogenic stroke can be found one quarter of all ischemic stroke patient. Most of cryptogenic stroke is caused by emboli in origin and defined as ESUS. Standard work up to define the cause of cryptogenic stroke should be including echocardiography, 24-hour cardiac monitoring, intracranial and extracranial vascular imaging and blood tests for hypercoagulable state. Most possible potential causes of cryptogenic stroke are occult AF, PFO and non-stenosis ulcerated atherosclerotic plaque. Currently, guideline treatment of cryptogenic stroke, including combination of antiplatelet medication and modified stroke risk factors. Long term cardiac monitoring can detect more atrial fibrillation (AF) which should be beneficial for anticoagulant therapy. However, further ongoing large RCT should give more data and will suggest how to manage in these patient groups. (*J Thai Stroke Soc. 2018; 17 (1): 19-31.*)

Keywords: Cryptogenic stroke, ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source), occult atrial fibrillation, patent foramen ovale

Cryptogenic stroke

ในปัจจุบันพบผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ตรวจไม่พบสาเหตุถึงแม้ว่าจะได้รับการตรวจวินิจฉัยอย่างครบถ้วนแล้วโดยโรคสมองขาดเลือดชนิดนี้เรียกว่า cryptogenic stroke ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 10-40¹⁻⁶ ของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดทั้งหมดอุบัติการณ์ของโรค cryptogenic stroke นั้นแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาขึ้นกับคำจำกัดความในเกณฑ์การวินิจฉัย กลุ่มอายุผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ความทันสมัยของเครื่องมือที่ใช้ตรวจในการตรวจหาสาเหตุของโรค ณ สถานพยาบาลนั้นๆ รวมไปถึงประสบการณ์ของแพทย์ผู้ดูแลเป็นต้น จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่าเมื่อเครื่องมือในการตรวจพัฒนามากขึ้นก็จะส่งผลให้อุบัติการณ์ของโรคนั้นลดลงอย่างเห็นได้ชัด กล่าวคือในปัจจุบันพบอุบัติการณ์ร้อยละ 10-15^{4,5} แต่เมื่อเทียบกับเมื่อปี ค.ศ. 1970⁷ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 40

เกณฑ์การวินิจฉัย cryptogenic stroke ได้รับการกล่าวถึงครั้งแรกใน NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) Stroke Data Bank^{8,9} และต่อมาภายหลังได้รับการแบ่งตาม TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) classification^{10,11} โดยถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มโรคสมองขาดเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุ (Ischemic Stroke of Undetermined Cause) ซึ่งในกลุ่มโรคนี้ได้รวมผู้ป่วยที่พบสาเหตุมากกว่าหนึ่งสาเหตุหรือผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุไม่ครบถ้วนอยู่ด้วย นอกจากนี้เกณฑ์ของ TOAST classification นั้นไม่ได้กำหนดว่าการตรวจค้นหาสาเหตุนั้นต้องประกอบไปด้วยอะไรบ้าง ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น cryptogenic stroke ตามเกณฑ์ของ TOAST classification จึงไม่อาจสรุปได้ว่าเป็น cryptogenic stroke อย่างแท้จริง

ในปีค.ศ. 2010 Causative Classification System (CCS)¹² ได้กำหนดเกณฑ์การตรวจค้นหาสาเหตุว่า ต้องมีภาพถ่ายรังสีสมองไม่ว่าจะเป็นการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (computed tomography brain: CT brain) หรือการตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (magnetic resonance imaging brain: MRI brain) รวมถึงภาพถ่ายหลอดเลือดสมองทั้งภายในและภายนอกกะโหลกศีรษะ (intracranial

and extracranial vascular imaging) และการตรวจการทำงานของหัวใจได้แก่ การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12 lead (electrocardiography: EKG) และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจทางหน้าอก (transthoracic echocardiography: TTE) รวมด้วย

Cryptogenic stroke สามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม คือ cryptogenic embolism และ other cryptogenic stroke

โดยกลุ่ม cryptogenic embolism ภาพรังสีวินิจฉัยหลอดเลือดสมองจะพบว่ามีหลอดเลือดอุดตันจากก้อนลิ่มเลือดโดยที่ลักษณะอื่นๆ ของผนังของหลอดเลือดปกติ ไม่พบลักษณะของคราบไขมัน (atherosclerotic plaque) เกาะที่ผนังหลอดเลือด หรือพบลักษณะของหลอดเลือดที่มีการเปิดออกได้ใหม่ (recanalization) หลังจากที่มีหลอดเลือดอุดตันจากภาพถ่ายรังสีก่อนหน้านั้น หรือพบรอยโรคที่บ่งบอกว่ามีเนื้อสมองขาดเลือดหลายตำแหน่งในเวลาใกล้เคียงกัน แต่ไม่พบความผิดปกติของหลอดเลือดสมองที่เกี่ยวข้องกับเนื้อสมองบริเวณนั้น ส่วนกลุ่มที่เรียกว่า other cryptogenic stroke คือกลุ่มที่ไม่พบลักษณะที่เข้าได้กับกลุ่ม cryptogenic embolism นั้นเอง

จากข้อมูลของ SIFAP (Stroke in Young Fabry Patients) study¹³ ในปีค.ศ. 2013 ศึกษากลุ่มผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดอายุน้อย (stroke in the young) ในช่วงอายุ 18-55 ปี มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้มากถึง 3396 รายจากข้อมูลทางคลินิกการตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (MRI brain) และการตรวจทางพันธุกรรม (molecular genetics) พบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ไม่พบสาเหตุตาม TOAST classification มีสัดส่วนมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 18-24 ปีคือ ร้อยละ 43.3 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในช่วงอายุ 45-55 ปี ที่พบได้ร้อยละ 30 โดยพบว่าการฉีกขาดของผนังหลอดเลือดแดง (arterial dissection) เป็นสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มที่ไม่มีพบคราบไขมันเกาะผนังหลอดเลือด (non-atherosclerotic arteriopathy)

ข้อมูลจากการศึกษาอื่นก็แสดงให้เห็นว่า cryptogenic stroke พบได้มากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย^{1-3,6} ที่มีความเสี่ยงทางด้านหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular risk factor) น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็น large artery atherosclerosis นอกจากนี้ยังพบโรคปวตศีรษะไมเกรนที่มี aura ร่วมด้วยได้บ่อยในผู้ป่วย cryptogenic stroke⁶

การตรวจค้นหาสาเหตุ

การวินิจฉัย cryptogenic stroke นั้นอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจค้นหาสาเหตุตามมาตรฐาน (standard evaluation) ดังตารางที่ 1 และการตรวจพิเศษเพิ่มเติม (advanced evaluation) ดังตารางที่ 2 หากตรวจครบถ้วนแล้วยังหาสาเหตุของภาวะสมองขาดเลือดไม่พบ ผู้ป่วยก็จะได้รับการวินิจฉัยเป็น cryptogenic stroke^{6,14}

ตารางที่ 1 การตรวจหาสาเหตุตามมาตรฐาน

การตรวจสมอง - ภาพถ่ายรังสีสมองและหลอดเลือดสมองด้วยคอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า(CT brain/MRI brain /CTA or MRA brain and Neck) - Carotid duplex ultrasonography and transcranial doppler ultrasonography(CDUS and TCD)
การตรวจหัวใจ - 12 lead Electrocardiography - Transthoracic or transesophageal Echocardiography (TTE or TEE) - Inpatient cardiac telemetry or 24-hour Holter monitoring
การตรวจเคมีในเลือด - Blood glucose - Serum electrolytes, renal function test - Complete blood count - Prothrombin time, International Normalized Ratio (INR) - Activated partial thromboplastin time - Marker of cardiac ischemia
การตรวจอื่นๆ - Oxygen saturation

Vessels - Arterial wall imaging - Catheter angioplasty - Transcranial Doppler monitoring for emboli - Vasculitis test เช่น ESR, CRP, ANA	• Occult atherosclerosis - nonstenosing but unstable plaques - intracranial - cervical sites - aortic atheroma - stenosing plaques at - thoracic common carotid - thoracic vertebral arteries • Non atherosclerotic arteriopathies - dissection - vasculitis
Cardiac source - Rhythm - Holter monitor / Prolong outpatient telemetry (2-4 weeks) - Prolong (1-3 years) out patient loop recording - Structural - TEE (with saline bubble test) - Cardiac CT, MRI	• Occult paroxysmal atrial fibrillation or flutter - Right to left shunt (PFO, ASD) - left atrial thrombus - atrial septal aneurysm - dilated left atrium - spontaneous echo contrast - endocarditis - regional myocardial wall dysfunction - Others
Hypercoagulable state: coagulogram, protein C, protein S, antithrombin III, antiphospholipid antibodies (anticardiolipin, Lupus anticoagulant, Beta-2 Glycoprotein1 antibodies), homocysteine, factor V leiden, prothrombin gene - Arterial hypercoagulability test (all patients) - Venous hypercoagulability test (if right to left shunt) - Work up for occult cancer Genetic test - MELAS - CADASIL - others Others - CSF examination - Detailed autoimmune evaluation - Brain biopsy	คัดแปลลงจาก - Saver JL, cryptogenic stroke, <i>NEJM</i>. 2016; 374: 2065-74 - Yaghi S, Elkind MS, A diagnostic challenge cryptogenic stroke. <i>Neurol Clin.Pract.</i> 2014; 4: 386-393

โดยทั่วไปข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจค้นหาสาเหตุตามมาตรฐานจะสามารถบอกสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดได้บางส่วนยกตัวอย่างเช่น

- ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับบาดเจ็บและมีอาการปวดที่บริเวณคอหรือปวดศีรษะสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดอาจเกิดจากการฉีกขาดของหลอดเลือดแดง carotid หรือ vertebral

- ผู้ป่วยที่มีประวัติมีไข้ หรือมีการติดเชื้อในร่างกาย ใช้สารเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือด หรือการตรวจร่างกายมีเสียงลิ้นหัวใจผิดปกติ สาเหตุของโรคสมองขาดเลือดอาจเกิดจากโรคลิ้นหัวใจอักเสบ (endocarditis)

- ผู้ป่วยมีอาการโรคสมองขาดเลือดหลังจากนั่งเครื่องบินเป็นระยะเวลานานหรือมีอาการหลังจากไอจาม เบ่ง (Valsalva maneuver) อาจมีสาเหตุมาจาก paradoxical embolism

- การตรวจร่างกายพบความแตกต่างของชีพจร และความดันโลหิตระหว่างแขนทั้งสองข้าง coarctation of aorta, aortic dissection, Takayasu's arteritis หรือ premature atherosclerosis อาจเป็นสาเหตุของโรคสมองขาดเลือด

- การตรวจร่างกายพบอาการแสดงของหลอดเลือดดำที่ขาอุดตันสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดอาจเกิดจากภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (hypercoagulable state) หรือ paradoxical embolism

- ลักษณะภาพถ่ายรังสีสมองที่แสดงให้เห็นว่ามีเนื้อสมองขาดเลือดในหลายตำแหน่งที่เลี้ยงโดยหลอดเลือดสมองที่แตกต่างกันบ่งชี้ถึงลิ่มเลือดที่มาจากส่วนต้นของหลอดเลือดหรือจากหัวใจ (proximal aortocardiac sources)

- พบรอยโรคของโรคสมองขาดเลือดที่เกิดขึ้นในระยะเวลาแตกต่างกัน แต่เป็นตำแหน่งที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดสมองเส้นเดียวกันบ่งชี้ถึงลิ่มเลือดที่มาจากส่วนต้นของหลอดเลือดนั้น (artery to artery emboli)

- พบรอยโรคของโรคสมองขาดเลือดที่บริเวณรอยต่อของหลอดเลือดสมอง (watershed area) อาจมี

สาเหตุมาจากภาวะความดันโลหิตต่ำ (systemic hypotension)

- พบตำแหน่งรอยโรคของโรคสมองขาดเลือดขนาดเล็กที่อยู่ในเนื้อสมองชั้นใน (white matter) อาจมีสาเหตุมาจากภาวะหลอดเลือดแดงเล็กในสมองตีบตัน (intrinsic small vessel disease)

การตรวจเพื่อหาสาเหตุของลิ่มเลือดปลิวไปอุดหลอดเลือดในสมองนั้นผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งการตรวจนั้นมี 2 แบบด้วยกันคือ (1) การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจทางหน้าอก จะสามารถตรวจการทำงานและโครงสร้างของหัวใจได้ดีโดยเฉพาะหัวใจห้องล่าง (ventricles) และ (2) การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจทางหลอดอาหาร (transesophageal echocardiography: TEE) จะสามารถตรวจหัวใจห้องบน (atria) และหลอดเลือดแดงใหญ่หัวใจ (aortic arch) ได้ดีกว่าในผู้ป่วย non-lacunar infarction ที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของหัวใจห้องล่างจากการตรวจด้วย TTE จึงแนะนำให้ตรวจ TEE เพิ่มเติม นอกจากนี้การตรวจ TEE ยังสามารถตรวจพบความผิดปกติจากการทำ saline bubble test ได้ถึงร้อยละ 50-70 ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดอายุน้อยที่ไม่พบสาเหตุ^{18,19}

การตรวจพิเศษเพิ่มเติมดังแสดงในตารางที่ 2 จะพิจารณาทำการตรวจในผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติ ประวัติครอบครัว และอาการแสดงที่ผิดปกติจากการตรวจร่างกายจะเห็นได้ว่าการวินิจฉัย cryptogenic stroke นั้น หากมีการพัฒนาเครื่องมือเทคโนโลยีต่างๆเพื่อใช้ในการตรวจค้นหาสาเหตุให้มีประสิทธิภาพ และผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการบริการได้มากขึ้น ย่อมทำให้ผู้ป่วย cryptogenic stroke มีจำนวนที่ลดลงความสามารถในการตรวจค้นหาสาเหตุที่แตกต่างกันในแต่ละสถานพยาบาลจึงเป็นข้อจำกัดสำคัญที่ทำให้อุบัติการณ์ของโรค cryptogenic stroke นั้นแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่

ข้อมูลปัจจุบันได้มีการกล่าวถึงภาวะที่อาจเป็นสาเหตุของโรคสมองขาดเลือด²⁰ ได้แก่

- Non-stenosis complicated atherosclerotic plaques^{15,16} เกิดจากลิ่มเลือดที่แตกออกจากคราบไขมันที่เกาะตามผนังหลอดเลือดแดง

ส่วนต้น (aortic arch หรือ carotid artery) นั้นปลิวไปอุดหลอดเลือดแดงที่อยู่ส่วนปลายกว่า (artery to artery emboli) โดยลักษณะของคราบไขมันที่มีความเสี่ยงสูง (unstable/ulcerative plaque) จะพบมี hemorrhage thrombus หรือ fibrous cap rupture โดยที่คราบไขมันดังกล่าวนี้ไม่ได้หนาตัวจนทำให้เกิดการตีบตันของหลอดเลือดแดง

- Branch occlusive disease plaque ใน intracranial artery ที่อุดตันรูเปิดแขนงของหลอดเลือด
- สาเหตุบางอย่างที่เกิดขึ้นชั่วคราวแล้วหายไป เช่น ภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะเป็นครั้งคราว (paroxysmal atrial fibrillation: PAF), ลิ่มเลือดขนาดเล็ก (microemboli) จาก atheroma, ภาวะหลอดเลือดหดตัว (vasospasm) เป็นต้น

ถ้าอยู่ในสถานพยาบาลที่มีบุคลากรและเครื่องมือพร้อม ผู้ป่วย cryptogenic stroke ควรได้รับการตรวจหาสาเหตุเหล่านี้ด้วย

ต่อไปขอกล่าวถึงหัวข้อที่ได้รับความสนใจและมีข้อมูลใหม่จากการศึกษาในผู้ป่วย cryptogenic stroke ได้แก่ Embolic Stroke of Undetermined Source, occult atrial fibrillation และ patent foramen ovale

Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)^{6,22-25}

แนวคิดที่ว่า emboli เป็นสาเหตุหนึ่งของ cryptogenic stroke นั้นเป็นหัวข้อที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษากันมาอย่างต่อเนื่อง คำจำกัดความของ ESUS ได้ถูกคิดขึ้นและนำมาใช้ในปี ค.ศ. 2014²² โดยหมายถึงผู้ป่วยในกลุ่ม non-lacunar cryptogenic ischemic stroke ที่คาดว่าจะมีสาเหตุการอุดตันของหลอดเลือดสมองจากลิ่มเลือดแต่ยังไม่สามารถตรวจพบแหล่งที่มาของลิ่มเลือดนั้นได้หลังจากได้รับการตรวจทางหัวใจและหลอดเลือดแล้ว

เกณฑ์การวินิจฉัย ESUS^{22,25-26}

1. Non-lacunar infarct (ทั้งนี้ lacunar infarct หมายถึง subcortical infarct ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 1.5 ซม. โดย CT หรือไม่เกิน

2 ซม. โดย MRI diffusion และอยู่ในสมองส่วนที่เลี้ยงด้วย penetrating branch arteries)

2. ไม่พบการตีบของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ไปเลี้ยงสมองส่วนที่ขาดเลือดมากกว่าร้อยละ 50 ไม่พบภาวะหลอดเลือดแดงทั้งในและนอกกะโหลกศีรษะที่ตีบอย่างน้อยร้อยละ 50 จาก atherosclerosis ที่ทำให้เนื้อสมองส่วนที่หลอดเลือดนั้นไปเลี้ยงเกิดการขาดเลือด

3. ไม่พบ major cardioembolic source เช่น permanent or paroxysmal AF, sustained atrial flutter, ลิ่มเลือดในช่องหัวใจ, ลิ้นหัวใจเทียม, atrial myxoma หรือเนื้องอกในช่องหัวใจ, ลิ้นหัวใจไม่ทึบ, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายใน 4 สัปดาห์, left ventricular ejection fraction น้อยกว่าร้อยละ 30, ลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อ

4. ไม่พบสาเหตุอื่นของโรคสมองขาดเลือด

Systematic review ในปี ค.ศ. 2017²⁵ พบความชุกของ ESUS ประมาณร้อยละ 7-42 ของโรคสมองขาดเลือดทั้งหมด²⁵ และพบประมาณร้อยละ 80-90 ของ cryptogenic stroke⁶ ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่ม ESUS จะมีอายุน้อยกว่าและพบปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ใช่ ESUS^{3,27,28}

ข้อมูลจาก ESUS Global Registry investigators ในปี ค.ศ. 2016²⁹ พบกลุ่มผู้ป่วย ESUS มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดกลุ่มอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการตรวจแล้วว่าไม่มี AF และข้อมูลจาก 3 การศึกษาพบว่า PFO เป็นสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดร้อยละ 25²⁹, 28³⁰ และ 58³¹ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ESUS ในตอนแรก และได้รับการตรวจ TEE ในภายหลัง

ข้อมูลติดตามการรักษาจาก systematic review ในปี ค.ศ. 2017²⁵ ผู้ป่วย ESUS 1,605 ราย มีร้อยละ 86 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด และร้อยละ 13 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด เมื่อติดตามผลการรักษาพบว่าอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำต่อปีเฉลี่ยร้อยละ 4.5 ระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตาม 2.7 ปี อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัด เพราะเป็นการศึกษาแบบ retrospective และมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่ได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่อง อีกทั้ง

ไม่ได้พิจารณาเรื่องการเลือกใช้อายรวมถึงการรักษาร่วมอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ด้วย การศึกษาอื่นอีก 2 การศึกษา^{28,32} พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ESUS มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ ESUS โดยอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วย ESUS นั้นแตกต่างกันไปขึ้นกับอายุ โรคร่วมอื่นๆของผู้ป่วยและต้นเหตุของลิ่มเลือดที่ยังอาจตรวจไม่พบ

ข้อมูลที่มีความเกี่ยวข้องกันของ ESUS ใน cryptogenic stroke

หลักฐานทางจุลพยาธิวิทยาของลิ่มเลือดที่ได้จากการทำหัตถการทางหลอดเลือด (endovascular treatment) ในกลุ่มผู้ป่วย ESUS พบว่าส่วนประกอบของลิ่มเลือดเป็น erythrocyte rich 13% หรือ mix composition 80% และพบ platelet rich 8%³² และพบว่าลิ่มเลือดเหล่านี้มีส่วนประกอบที่คล้ายคลึงกับลิ่มเลือดที่มาจากหัวใจ (cardioembolic) มากกว่าลิ่มเลือดที่ไม่ได้มาจากหัวใจ³³ แหล่งที่มาของลิ่มเลือดในผู้ป่วย ESUS จึงมีลักษณะที่เข้าได้กับลิ่มเลือดขนาดเล็ก (microemboli) ที่เกิดขึ้นชั่วคราวอย่างที่เราพบในภาวะ occult AF, PFO, mild left ventricular dysfunction, mitral annular calcification, มาจากหลอดเลือดแดง cervical, intracranial atherosclerotic ulcerative plaque, หรือ aortic arch atheroma เป็นต้น มากกว่าที่จะเป็นลิ่มเลือดขนาดใหญ่ที่มาจากห้องหัวใจหรือลิ่มเลือดที่เกิดจากภาวะหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะต่อเนื่อง (sustained AF) ซึ่งสามารถตรวจพบได้ง่ายจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจ

Occult Atrial Fibrillation

AF เป็นสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดได้ถึงร้อยละ 25 และเป็นสาเหตุมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่ม cardioembolic stroke ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดจะมีประวัติ AF นำมาก่อน ในขณะที่กลุ่ม AF ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่มีประมาณร้อยละ 8 ซึ่งพบได้จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและอีกร้อยละ 5 พบได้จากการตรวจ cardiac telemetry หรือการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมงด้วยเครื่อง

Holter³⁴⁻³⁶ ในผู้ป่วย cryptogenic stroke เมื่อได้รับการตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องสามารถพบ PAF ได้ถึงร้อยละ 16 ภายในเดือนแรกและจะพบเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 ในทุกปีที่ติดตามไป³⁷⁻³⁸ ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วย cryptogenic stroke อาจยังตรวจไม่พบ PAF ในช่วงแรก³⁸

ข้อมูลจากการศึกษา EMBRACE³⁷ กลุ่มผู้ป่วย cryptogenic stroke หรือ TIA จำนวน 572 ราย อายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไปที่ได้รับการตรวจด้วยการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมงด้วยเครื่อง Holter เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยนอกที่ได้รับการตรวจด้วย non-invasive EKG event-triggered monitor 30 วัน พบว่า สามารถตรวจพบ AF ในกลุ่มผู้ป่วยนอกที่ได้รับการตรวจด้วย EKG event-triggered monitor มากกว่ากลุ่มที่ตรวจด้วยเครื่อง Holter 24 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (16.1% กับ 3.2%, $p < 0.001$)

ข้อมูลจากการศึกษา CRYSTAL-AF³⁸ กลุ่มผู้ป่วย cryptogenic stroke หรือ TIA ที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไปจำนวน 441 รายที่ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องด้วย Insertable Cardiac Monitor (ICM) เปรียบเทียบการตรวจตามมาตรฐานเมื่อวัดผลที่ 6 เดือน พบ AF ร้อยละ 8.9 ในกลุ่ม ICM เทียบกับร้อยละ 1.4 ในกลุ่มที่ได้รับการตรวจตามมาตรฐาน (hazard ratio 6.4, 95% CI 1.9–21.7; $p < 0.001$) และตรวจพบ AF มากขึ้นในกลุ่ม ICM ที่ได้รับการติดตามเป็นระยะเวลาที่นานขึ้นเมื่อวัดผลที่ 3 ปี (hazard ratio 8.8, 95% CI 3.5–22.2; $p < 0.001$)

ข้อมูลจากการศึกษา FIND-AF³⁹ กลุ่มผู้ป่วย cryptogenic stroke ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปจำนวน 398 รายทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องด้วย Holter เป็นระยะเวลานาน 10 วันต่อครั้ง โดยตรวจที่เวลา 3 เดือนและ 6 เดือนเปรียบเทียบกับการตรวจตามมาตรฐานวัดผลที่ 6 เดือน พบ AF ร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ตรวจอย่างต่อเนื่อง เมื่อเทียบกับร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ตรวจตามมาตรฐาน (95% CI 3.4–14.5, $p = 0.002$, number needed to screen=11) จากทั้ง 3 การศึกษาเป็นหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ายังทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องนานขึ้น ยังเพิ่มโอกาสในการตรวจพบ AF เมื่อเทียบกับการตรวจปกติอย่างชัดเจน

ใน AHA/ASA (American Heart Association/ American Stroke Association) 2014 Guideline⁴⁰ ได้แนะนำให้ทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจประมาณ 30 วันในช่วง 6 เดือนแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคสมองขาดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cryptogenic stroke (Class IIa; Level of evidence C) แต่ในทางปฏิบัติตามความเห็นของผู้เขียน การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่องนานๆ หรือการตรวจบ่อยครั้งยังมีข้อจำกัดทั้งเรื่องความร่วมมือของผู้ป่วยที่จะติดเครื่องบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจติดตัวไว้นานๆ รวมถึงขีดความสามารถและจำนวนเครื่องมือที่จำกัดในแต่ละโรงพยาบาลโดยเฉพาะการตรวจ ICM ซึ่งต้องทำโดยแพทย์ผู้มีความชำนาญและอาจมีภาวะแทรกซ้อนเรื่องการติดเชื่อบริเวณที่ติดเครื่องได้ การตรวจที่นานขึ้นย่อมหมายถึงค่าใช้จ่ายสูงขึ้นซึ่ง ICM จัดเป็นเครื่องมือที่มีราคาสูง ดังนั้นสำหรับโรงพยาบาลที่มีข้อจำกัดในการตรวจด้วย Holter หรือ ICM การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาอยู่ในหอผู้ป่วย เช่น stroke unit อาจช่วยให้แพทย์ได้ข้อมูลเพิ่มเติมได้

แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ยืนยันถึงความสัมพันธ์ของ PAF กับสาเหตุของลิ่มเลือดอุดตัน รวมถึงประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด⁴¹⁻⁴² ผู้ป่วยที่มี PAF ก็ยังมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคสมองขาดเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี AF⁴³ เมื่อติดตามผู้ป่วยที่มีการเกิด AF หนึ่งครั้งทีนานกว่า 1 ชั่วโมง ไปเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า⁴⁴

นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของ left atrial cardiopathy⁴⁵ ที่ทำให้เกิด left atrial thromboembolism ได้โดยไม่ต้องมี AF ลักษณะที่บ่งชี้ว่า atrial cardiopathy นี้มีความสัมพันธ์กับโรคสมองขาดเลือด^{43,44,46} ได้แก่ left atrial enlargement and reduce emptying fraction, left atrial appendage size and morphology, frequent PACs (Premature atrial contractions), p-wave dispersion on EKG, and elevate serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) แนวทางการดูแลรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงต้องรอข้อมูลการศึกษาในอนาคตต่อไป

Patent Foramen Ovale (PFO)

Paradoxical embolism เกิดจากลิ่มเลือดที่ไหลจากระบบหลอดเลือดดำเข้าระบบหลอดเลือดแดงทางช่องทางที่ผิดปกติ (right-to-left shunt) เช่น ผู้ป่วยที่มี atrial หรือ ventricular septal defect หรือ pulmonary arterio-venous fistula โดย PFO เป็นสาเหตุของ right-to-left shunt ที่พบบ่อยที่สุด

ปกติช่องระหว่าง atrium ที่เรียกว่า foramen ovale จะปิดลงในช่วงเวลาสามเดือนหลังคลอดแต่บางครั้งก็ช่องนี้ยังคงอยู่เรียกว่า PFO โดยพบได้ร้อยละ 15-25 ในประชากรทั่วไปและพบประมาณร้อยละ 50 ในผู้ป่วย cryptogenic stroke^{47,48} เส้นผ่านศูนย์กลางของ PFO พบเฉลี่ยที่ 4.9 มิลลิเมตร ซึ่งเส้นผ่านศูนย์กลางนี้มีขนาดใหญ่พอที่จะทำให้เกิด right-to-left shunt และลิ่มเลือดปลิวไปอุดตันหลอดเลือด middle cerebral artery ซึ่งปกติมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3 มิลลิเมตร และหลอดเลือด major cortical branch ซึ่งมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1 มิลลิเมตร นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่พบ atrial septal aneurysm ร่วมกับ PFO จะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคสมองขาดเลือดมากขึ้น⁴⁹

ข้อมูลจาก 12 การศึกษาพบว่าผู้ป่วย cryptogenic stroke ที่ตรวจพบ PFO นั้นมีเพียงครึ่งหนึ่งที่ PFO เป็นสาเหตุของโรคสมองขาดเลือด⁵⁰ ประวัติที่บ่งบอกว่า PFO อาจเป็นสาเหตุของ cryptogenic stroke ได้แก่ ผู้ป่วยอายุน้อย, มีประวัติไอ จาม เบ่งขณะเกิดอาการของโรคสมองขาดเลือด, มีประวัตินั่งเครื่องบินหรือโดยสารยานพาหนะเป็นระยะเวลานานก่อนเกิดอาการโรคสมองขาดเลือด, มีลิ่มเลือดดำอุดตันที่ขาหรือในช่องเชิงกราน, มีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ, มี atrial septal aneurysm, มีประวัติปวดศีรษะ migraine ที่มี aura, พบลักษณะเนื้อสมองขาดเลือดหลายตำแหน่งที่สมองส่วนนอก (cortical lesions), หรือหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่อุดตันโดยไม่มีโรคความดันโลหิตสูง เบาหวานหรือสูบบุหรี่ร่วมด้วย เป็นต้น⁴⁸

การวินิจฉัย PFO ทำได้โดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจทางหน้าอก (TTE) ร่วมกับการฉีด agitated saline เข้าทางหลอดเลือดดำและ/หรือร่วมกับการทำ valsalva maneuver การตรวจด้วยวิธีนี้จะพบ PFO ได้ประมาณร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับการตรวจด้วย

คลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจทางหลอดเลือดอาหาร (TEE) การตรวจหาลิ่มเลือดด้วย transcranial Doppler ultrasonography (TCD) สามารถทำได้เช่นกัน แต่จะไม่สามารถระบุได้ว่าลิ่มเลือดนั้นมาจากหัวใจหรือมาจากหลอดเลือดเช่น aortic arch atherosclerosis แต่อย่างไรก็ตาม TCD จะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจทางหลอดเลือดอาหารได้และได้รับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจทางหน้าอกแล้วไม่พบสาเหตุ

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ case control⁴⁸ พบว่า PFO เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคสมองขาดเลือด แต่จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ทั้ง 3 การศึกษาไม่พบว่าการรักษาด้วยการปิด PFO นั้นจะสามารถลดการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำได้

กล่าวโดยสรุป AHA/ASA 2014 Guideline⁴⁰ แนะนำให้ยาต้านเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ตรวจพบ PFO และให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่ตรวจพบลิ่มเลือดที่มาจากหลอดเลือดดำ สำหรับผู้ป่วยโรค cryptogenic stroke ที่มี PFO แต่ไม่มีลิ่มเลือดจากหลอดเลือดดำ ยังไม่แนะนำให้ทำการรักษาด้วยการปิด PFO

การพยากรณ์โรค

Cryptogenic stroke มักมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าโรคสมองขาดเลือดที่ตรวจพบสาเหตุแล้ว⁵¹ อัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วย cryptogenic stroke อยู่ในระดับต่ำโดยพบประมาณร้อยละ 3-9 ในปีแรก^{49,52,53} การศึกษาที่ใหญ่ที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 18-55 ปี ที่เป็น cryptogenic stroke และได้รับการรักษาด้วยยา aspirin พบว่ามีการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำอยู่ที่ร้อยละ 1.9 ในปีแรกและร้อยละ 0.8 ในปีที่ 2-4 และผู้ป่วยอายุน้อยที่มี PFO ที่ได้รับการรักษาด้วย aspirin มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำน้อยที่สุดอยู่ที่ประมาณร้อยละ 0.5-1 ต่อปี⁴⁹

การดูแลรักษาผู้ป่วย

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นแม้ว่าผู้ป่วย cryptogenic stroke ที่ยังไม่พบสาเหตุที่แน่ชัดส่วนหนึ่งอาจมีสาเหตุจากลิ่มเลือดขนาดเล็ก (microemboli) การดูแลรักษาจึงมุ่งเน้นการค้นหาสาเหตุ แต่ก็จะมีข้อ

จำกัดในเรื่องของขีดความสามารถ ความพร้อมของเครื่องมือ บุคลากร รวมถึงความคุ้มค่ากับค่าใช้จ่ายในแต่ละสถานพยาบาล ตามความเห็นของผู้เขียนในบริบทของประเทศไทยอย่างน้อยการตรวจสืบค้นมาตรฐาน (ตารางที่ 1) ยังสามารถทำได้โดยส่วนหนึ่งต้องอาศัยความรู้ความสามารถของแพทย์ผู้ดูแลรักษาที่จะคิดถึงโรคหรือสาเหตุที่เป็นไปได้และเลือกส่งต่อผู้ป่วยเพื่อให้ได้รับการตรวจวิเคราะห์ตามความเหมาะสมเพิ่มเติมในสถานพยาบาลที่สามารถทำการตรวจได้

ส่วนการตรวจค้นพิเศษเพิ่มเติม (ตารางที่ 2) ต้องใช้ความสามารถของผู้ตรวจ เครื่องมือ งบประมาณ และความร่วมมือของผู้ป่วยค่อนข้างมาก ซึ่งอาจทำได้ในสถานพยาบาลบางแห่งเท่านั้น เช่น โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ เป็นต้น จึงต้องเลือกส่งต่อผู้ป่วยในรายที่มีความสงสัยโดยอาศัยข้อมูลจากการ อาการแสดง ภาพเอ็กซเรย์สมองเบื้องต้นที่ชี้แนะ ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยอายุน้อย ผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด หรือผู้ป่วยที่มีอาการของโรคสมองขาดเลือดซ้ำทั้งที่ได้รับการรักษากินยาสม่ำเสมอและควบคุมปัจจัยเสี่ยงได้ดีแล้ว และยังไม่สามารถบอกสาเหตุได้แน่ชัดถึงแม้ผู้ป่วยได้รับการตรวจตามมาตรฐานแล้ว

ปัจจุบันการป้องกันการเป็นซ้ำในผู้ป่วย cryptogenic stroke ยังเป็นการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดร่วมกับควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองเช่น การควบคุมระดับไขมันในเลือด ระดับความดันโลหิต การเลือกรับประทานอาหารให้เหมาะสม การออกกำลังกายสม่ำเสมอ การงดสูบบุหรี่ เป็นต้น

จากข้อมูลของการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เปรียบเทียบการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดกับยาละลายลิ่มเลือดในการรักษาผู้ป่วย cryptogenic stroke ยังไม่สามารถแสดงผลการรักษาว่ายาละลายลิ่มเลือดได้ผลในการป้องกันการเป็นสมองขาดเลือดซ้ำได้ดีกว่ายาต้านเกล็ดเลือด^{40,54,55} ดังนั้นการติดตามอย่างต่อเนื่องเพื่อตรวจหา AF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นสิ่งสำคัญ เพราะเป็นสิ่งเดียวที่มีข้อมูลแน่ชัดว่าได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด

อย่างไรก็ตามยาละลายลิ่มเลือดอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วย cryptogenic stroke ที่สงสัยว่าอาจมีสาเหตุจาก emboli (ESUS) ซึ่งยังต้องติดตามผลการศึกษา

ต่อไป ปัจจุบันมีการศึกษาแบบ RCT โดยเปรียบเทียบยาในกลุ่ม Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant (NOAC) อยู่ 3 การศึกษา คือ ยา Dabigatran (RE-SPECT ESUS), Rivaroxaban (NAVIGATE ESUS) และ Apixaban (ATTICUS) เทียบกับ aspirin ในกลุ่มผู้ป่วย ESUS ดูผลเรื่องการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของสมองขาดเลือด⁵⁶⁻⁵⁸ และในปี ค.ศ. 2017 บริษัทผู้ผลิตยาได้ยุติการศึกษา phase III ของยา Rivaroxaban (NAVIGATE ESUS) เนื่องจากพบว่าประสิทธิภาพของยา rivaroxaban ไม่ได้เหนือกว่าการให้การรักษาด้วยวิธีตามมาตรฐาน ส่วนอีก 2 การศึกษานั้น ยังคงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

สรุป

โรคสมองขาดเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุพบได้ประมาณหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดทั้งหมด โดยผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจมีสาเหตุของโรคสมองขาดเลือดมาจากลิ่มเลือดที่เรียกว่า ESUS โดยแหล่งที่มาของลิ่มเลือดอาจมาจากหัวใจ จากคราบไขมันที่หลุดลอยมาตามหลอดเลือดส่วนต้น หรือระบบหลอดเลือดดำ ที่ผ่านเข้าระบบเลือดแดงอย่างผิดปกติ (right-to-left shunt) การสืบค้นสาเหตุจึงมุ่งเน้นไปที่ (1) ความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ หรือจังหวะการเต้นของหัวใจที่อาจจะทำให้เกิดลิ่มเลือดได้ (2) การตรวจหาความผิดปกติภายในหลอดเลือดไม่ว่าจะเป็น atherosclerosis หรือ non- atherosclerosis ก็ตาม และ (3) ภาวะเลือดแข็งตัวผิดปกติ

PFO พบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของ cryptogenic stroke และพบได้ประมาณหนึ่งในสี่ในบุคคลทั่วไป ดังนั้นจึงต้องอาศัยข้อมูลอื่นๆ ประกอบด้วยว่า PFO นั้นเป็นสาเหตุของสมองขาดเลือดในผู้ป่วยรายนั้นๆ จริงหรือไม่

การทำ long-term cardiac monitoring โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุค่อนข้างมาก จะช่วยให้สามารถตรวจพบ occult PAF ได้มากขึ้น

กล่าวโดยสรุป การรักษาในปัจจุบันยังใช้ยาต้านเกล็ดเลือดเป็นหลัก ร่วมกับการควบคุมปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด แนวทางการค้นหาสาเหตุและรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำยังคงต้องรอข้อมูลจากผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, 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, 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, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015; 14:903–913.
4. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol*. 2013; 70(1):51–7.
5. Wolf ME, Grittner U, Böttcher T, et al. Phenotypic ASCO Characterisation of Young Patients with Ischemic Stroke in the Prospective Multicentre Observational sifap1 study. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40(3–4):129–35.
6. Saver JL. Clinical practice: Cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2016; 374(21):2065–74.
7. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989; 25(4):382–90.
8. Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, et al. The pilot Stroke Data Bank: definition, design, and data. *Stroke*. 1984; 15(4):740–6.
9. Foulkers MA, Wolf PA, Price TR, et al. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988; 19(5):547–54.
10. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, 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*. 1993; 24(1):35–41.
11. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, et al. Interobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006; 15(6):266–72.
 12. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology*. 2010; 75(14):1277–84.
 13. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patient study. *Stroke*. 2013; 44(2):340–9.
 14. Jauch EC, Sever JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3):870–947.
 15. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(4): 397–405.
 16. Coutinho JM, Derkatch R, Potvin AR, et al. Nonstenotic carotid plaque on CT angiography in patients with cryptogenic stroke. *Neurology*. 2016; 87(7):665–72.
 17. Yaghi S, Elkind MS. Cryptogenic stroke: A diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract*. 2014; 4(5):386–393.
 18. Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:15.
 19. Rus Mansilla C, Mesa Rubio D, Suárez de Lezo Cruz Conde J, et al. Utility of transesophageal echocardiography in young patients with cryptogenic stroke and low cardiovascular risk. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(7): 241–5.
 20. Ferry JM, Massaro AR and Mas JL. Aetiology diagnosis of ischemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2010; 9(11):1085–96.
 21. Bang OY, Ovbiagele B and Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke*. 2014; 45(4):1186–94.
 22. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014; 13(4):429–38.
 23. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al. Embolic strokes of undetermined source : prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016; 11(5):526–33.
 24. Ntaios G, Lip G, Vemmos K, et al. Age- and sex-specific analysis of patients with embolic stroke of undetermined source. *Neurology*. 2017; 89(6):532–539.
 25. Hart RG, Catanese L, Perera K, et al. Embolic Strokes of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017; 48(40):867–872.
 26. Keandoungchun J. Embolic Strokes of Undetermined Source. *J Thai Stroke Soc*. 2017; 16(1):16–22.
 27. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke*. 2015; 46(1):176–81.
 28. Putaala J, Nieminen T, Haapaniemi E, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern—a common phenotype with high early recurrence risk. *Ann Med*. 2015; 47(5):406–13.
 29. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al.

- Embololic strokes of unde-termined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016; 11(5):526–33.
30. Katsanos AH, Bhole R, Frogoudaki A, et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology*. 2016; 87(10):988–95.
 31. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka R, et al. Emerging Risk Factors for Recurrent Vascular Events in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2016; 47(11):2714–2721.
 32. Gratz PP, Gralla J, Mattle HP, et al. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014; 13(10):967.
 33. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2016; 47(7):1864–71.
 34. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Atrial fibrillation in patients with first-ever stroke: frequency, antithrombotic treatment before the event and effect on clinical outcome. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(6): 1218–23.
 35. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(4): 377–87.
 36. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabha-karan S. Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21(2): 89–93.
 37. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014; 370(26):2467–77.
 38. Sunna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014; 370(26):2478–86.
 39. Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF RANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(4): 282–290.
 40. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(7):2160–236.
 41. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014; 129(21):2094–9.
 42. 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(6):801–7.
 43. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366(2):120–9.
 44. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J*. 2014;35(8):508–16.
 45. Kamel H, Okin PM, Longstreth WT, Jr, et al. Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol*. 2015;11(3):323–31.
 46. Thijs V. Atrial Fibrillation Detection :Fishing for An Irregular Heartbeat Before and After

- Stroke. Stroke. 2017; 48(10):2671–2677.
47. Saver JL. Cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale. Curr Atheroscler Rep. 2007;9(4):319–25.
48. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic?. Stroke. 2009; 40(7): 2349–55.
49. 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(24): 1740–6.
50. 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(7): 619–25.
51. Scullen TA, Monlezun DJ, Siegler JE, et al. Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogeneous ischemic subtype. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015; 24(5): 993–9.
52. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation. 2002; 105(22): 2625–31.
53. Bang OY, Lee PH, Joo SY, et al. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. Ann Neurol. 2003; 54(2):227–234.
54. 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(1):4–12.
55. 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(2):115–24.
56. Clinical trials. (2017). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239120>. Accessed 1 January 2017.
57. Clinical trials. (2017). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02313909>. Accessed 1 January 2017.
58. Clinical trials. (2017). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02427126>. Accessed 1 January 2017.

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุพบได้ประมาณหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดทั้งหมดและผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้มีแนวโน้มสาเหตุมาจากลิ่มเลือดอุดตันซึ่งต้องทำการตรวจสอบสืบค้นทั้งตามมาตรฐานและการตรวจสอบสืบค้นพิเศษเพิ่มเติมในผู้ป่วยเฉพาะรายไปโดยตรวจวิเคราะห์ทั้งทางด้านหัวใจ หลอดเลือดและการแข็งตัวของเลือด เพื่อค้นหาสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ทั้ง occult AF, PFO, non-stenosis ulcerated atherosclerotic plaque การรักษาในปัจจุบันยังใช้ยาต้านเกล็ดเลือด การตรวจติดตามทางหัวใจโดยใช้ระยะเวลาที่นานขึ้นจะทำให้มีโอกาสตรวจพบ AF ได้มากขึ้น ซึ่งเป็นความผิดปกติกลุ่มเดียวในขณะนี้ที่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด แนวทางการสืบค้นและการรักษาเพื่อป้องกันการเป็นซ้ำของหลอดเลือดสมองยังคงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุ, โรคหลอดเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือดที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด, ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วซ่อนเร้น, รูรั่วของผนังหัวใจห้องบนซ้ายและห้องบนขวา