

# 來源不明之栓塞型中風？ESUS的診斷及處理

李怡慧

臺北榮民總醫院神經醫學中心腦血管科、國立陽明大學腦科學研究所

## Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)的定義和診斷

目前廣為使用的缺血性腦中風分類方法，TOAST Classification<sup>1</sup>，是在1993年提出來的，根據病因分類成五種中風亞型，包含：(1) 小動脈疾病，或是lacune，約佔25%；(2) 大動脈粥樣硬化，約佔25%；(3) 原因不明的中風(cryptogenic stroke)，約佔25%；(4) 常見主要風險(major-risk)的心因性栓塞(cardioembolism)，例如來自心房震顫(atrial fibrillation, AF)，約佔20%；(5) 其它少見的特定病因，例如動脈剝離，約佔5%。後來2014年Hart等人<sup>2</sup>提出一個新分類的名詞，來源不明之栓塞性中風ESUS，類似於原因不明的中風cryptogenic stroke，但強調要有一個更明確的診斷定義。Hart等人<sup>2</sup>將cryptogenic stroke當中經過標準評估後真正不明病因的部分定義為更清楚的一種中風亞型ESUS，要排除沒有完整評估的中風或者有兩個以上的病因而無法得到結論者(圖1)。ESUS的定義可以方便記為“三不一沒有”，包括(1) 不是小血管堵塞、(2) 不是超過50%的大動脈粥樣狹窄、(3) 不是常見的心因性栓塞(即圖1附註\*主要風險的心臟栓塞來源major-risk cardioembolic sources)、以及(4) 沒有其他特定少見的病因。Hart等人<sup>2</sup>建議ESUS需要一套最基本的診斷評估(圖2)，可記為包括“HEAD”

的：(1) Head imaging：電腦斷層或是核磁共振來排除小間隙梗塞、(2) EKG：12導程心電圖和24小時連續心電圖，和Echocardiography，經胸壁心臟超音波是首選來排除心因性栓塞，而經食道心臟超音波並非必要選項、(3) Arterial imaging：進行頸部動脈超音波以及穿顱都卜勒超音波，或是磁振血管攝影，電腦斷層血管攝影，或是導管血管攝影來排除顱內外的大動脈粥樣硬化、(4) Differential diagnosis：排除其它特定病因的中風，例如高凝血狀態的疾病等<sup>3</sup>。鑑別診斷其它特定病因的中風需要進一步評估，包含動脈剝離、感染相關的血管炎、毛毛樣血管疾病(Moyamoya disease)、自體免疫疾病、偏頭痛、血管痙攣、遺傳性的顯性大腦動脈病變合併皮質下中風與腦白質病變(Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy, CADASIL)和法布瑞氏症等<sup>4</sup>。高凝血狀態則有動脈栓塞及靜脈栓塞等等(圖3)。更進階的檢驗例如血液標誌物或是遺傳基因檢測等，雖然不是診斷ESUS的必要要求，但是了解病人的病因永遠都是精準治療的前提<sup>3</sup>。

來源不明之栓塞性中風ESUS的可能潛在的栓塞來源包含心臟、異常來源和大血管來源(詳見後述)<sup>2</sup>。心臟來源<sup>5</sup>包含隱蔽未被發現的陣發型心房震顫(covert paroxysmal AF)，或是心臟結構的缺陷例如卵圓孔閉鎖不全patent foramen ovale，或者心房中隔缺損，當病人的

通訊作者：李怡慧醫師 臺北榮民總醫院 神經醫學中心腦血管科主任、國立陽明大學 腦科學研究所副教授  
E-mail: ihlee@vghtpc.gov.tw

DOI: 10.6318/FJS.201906\_1(1).0002

圖1、ESUS的定義

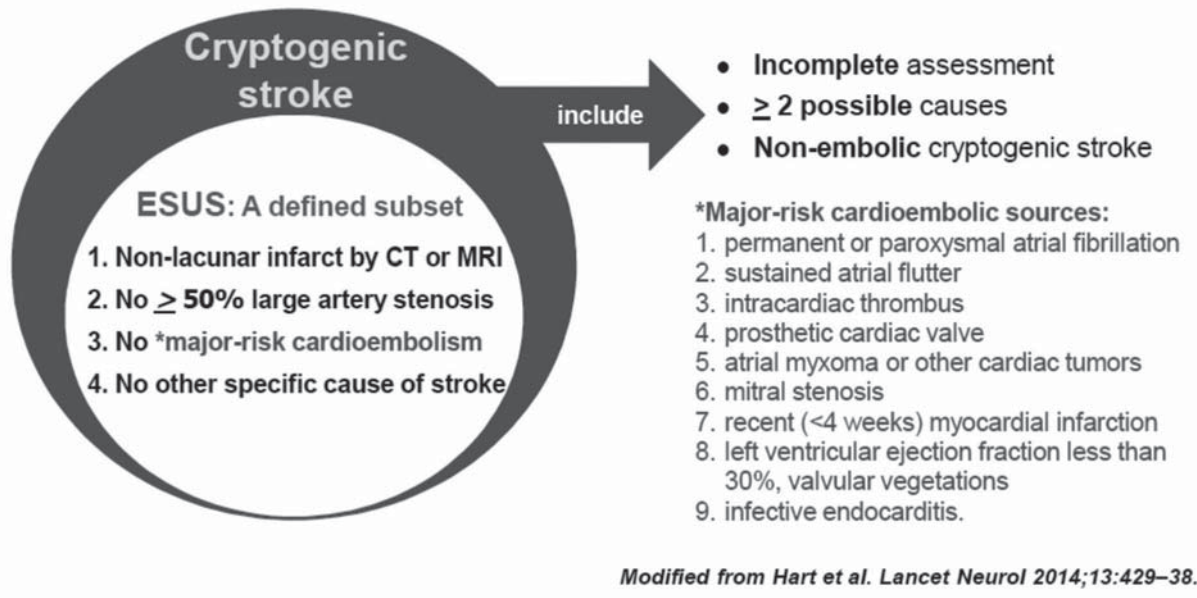
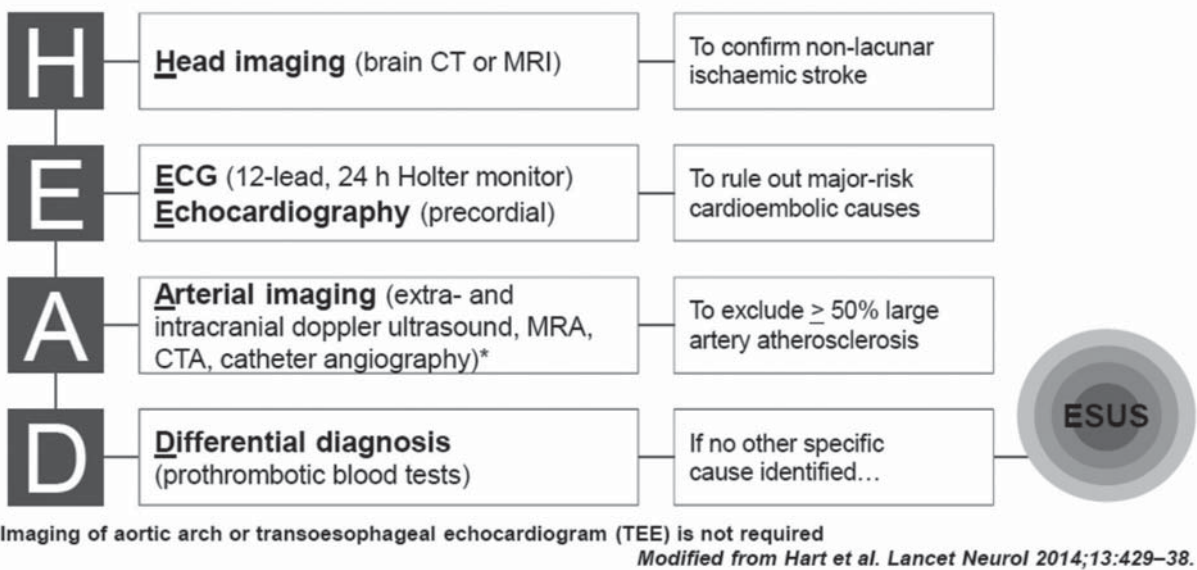


圖2、ESUS需要基本的診斷標準



**圖3、鑑別診斷其他特定病因的中風 (但進階評估非診斷ESUS的必要條件)**

Non-atherosclerotic arteriopathies	Hypercoagulable states
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dissection</li> <li>• Vasculitis</li> <li>• Moyamoya</li> <li>• Sickle cell disease</li> <li>• Dolichoectasia, severe</li> <li>• Migraine</li> <li>• Vasospasm               <ul style="list-style-type: none"> <li>• After subarachnoid haemorrhage</li> <li>• Reversible vasoconstriction syndrome</li> </ul> </li> <li>• Fibromuscular dysplasia, stenosis <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)</li> <li>• Fabry disease</li> <li>• Susac syndrome</li> </ul>	<p><b>Arterial thrombosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiphospholipid antibodies <math>\geq 100</math> GPL units, or lupus anticoagulant</li> <li>• Hyperhomocysteinaemia</li> <li>• Thrombocytosis with platelets <math>\geq 800\ 000</math></li> <li>• Disseminated intravascular coagulation</li> <li>• Malignancy</li> </ul> <p><b>Venous cerebral thrombosis</b> All of the above arterial thrombosis aetiologies, plus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protein C deficiency</li> <li>• Protein S deficiency</li> <li>• Antithrombin III deficiency</li> <li>• Prothrombin mutations</li> <li>• Activated protein C resistance</li> <li>• Factor VIII polymorphisms</li> <li>• Pregnancy</li> </ul>

Adapted from Saver. *N Engl J Med* 2016;374:2065–74 Suppl.

下肢靜脈栓塞回流心臟後，發生從右到左分流的異常栓塞paradoxical embolism造成腦中風。還有較少見次要風險的心因性栓塞(minor-risk cardioembolism詳見後述)。大血管來源<sup>6</sup>則是頭頸部大動脈小於50%的不穩定潰瘍斑塊剝落，或是不容易評估的主動脈弓粥樣斑塊aortic arch atheroma剝落等。

## ESUS的流行病學研究

Hart等人<sup>7</sup>在2017年整理了來源不明之栓塞性中風ESUS的系統分析，發現8個ESUS研究的2,045位病患年齡多在60歲以上，ESUS發生率約佔缺血性腦中風9-25% (平均17%)，六個病人中約有一個發生ESUS。這些病患的特徵是較其他中風亞型的年齡輕(平均65歲)，中風症狀較輕微(栓塞小，發病時NIHSS平均分數為5分)，長期的死亡率低但復發率高(平均每年復發率為4.5%)。因此，ESUS的辨識和預防是很重要的，尤其是60歲以上越年長，潛在的心因性栓塞也越是增加，例如隱蔽的陣發型心房震顫。多數(86%)病人是以抗血小板劑(antiplatelets)預防治療，少數則使用抗凝劑(anticoagulants)治

療。這篇分析的每年中風復發率為2-8%；如果綜合死亡和其它血管性死亡，年發病率甚至高達9%。

另一個令人印象深刻的是Ntaios等人長期追蹤雅典登錄的中風復發<sup>8,9</sup>，該研究將患者分類為不同缺血性中風亞型並追蹤約3-5年，總共追蹤了2,731名患者，其中10%為ESUS患者(275名)。發現中風復發的機率最高的兩個亞型是ESUS和心因性栓塞中風，兩者的累積中風復發率29%和26.8%類似，顯著高於其它非心因性的中風亞型，像是小間隙梗塞(lacunar)或大動脈粥樣硬化性梗塞。但是ESUS死亡率遠低於心因性栓塞中風。在275名ESUS患者中，高達44%患者後來發現有隱蔽的心房震顫極可能是潛在病因。Ntaios等人<sup>10</sup>為了預測哪些病人較容易中風復發，拿評估心房顫動的CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數來預測沒有心房顫動的中風病人，發現當閾值設定為2分並將患者分為低風險0分和高風險大於等於2分時，與0分組相比，大於等於2分那組的5年累積中風復發率高出3倍且具有統計意義，暗示沒有心房顫動的病人也可能利用CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc大於等於2分高風險來預測中風復發的機會較高。

來源不明之栓塞性中風ESUS常見在晚發型中風，但在年輕早發型(16-55歲)中風的發生率則較少研究報導。臺北榮民總醫院中風登錄(TVGH stroke registry)於2009年到2017年，年輕早發型(16-55歲)的中風病人有1,321人佔此期間所有中風人數7,809的17%，其中出血性中風(52%)比缺血性中風(48%)略多一些。出血性中風的前三大病因分類為：高血壓性腦出血、蜘蛛膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)及不明原因腦出血。而缺血性中風的前三大病因分類為：大動脈疾病、其它特定病因、及原因不明的中風(cryptogenic stroke) (佔缺血性中風20%，其中包含急性期死亡無法查明病因、和來源不明之栓塞性中風ESUS)<sup>11</sup>。其它特定病因的缺血性中風包含動脈剝離、自體免疫疾病(抗磷脂綜合徵、全身性紅斑狼瘡)以及Moyamoya disease、遺傳性的顯性大腦動脈病變合併皮質下中風與腦白質病變(Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy, CADASIL)、粒線體異常引發之肌腦病變、乳酸中毒、中風症候群(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, strokes syndrome; MELAS)、以及Fabry's disease等。所以，在早發型中風的ESUS比例可能不亞於晚發型中風的ESUS，但早發型ESUS潛在的病因更為多樣化。

## ESUS的處理指引

2008年ESO指引<sup>12</sup>中建議24小時連續心電圖足以診斷ESUS，持續至少30秒的AF是診斷AF的標準<sup>13</sup>，這也是現行的ESUS診斷要求。但是越長時間或者植入式的心律監測可能偵測到越多沒有症狀的心房顫動AF，而將中風歸因於更多心因性栓塞中風。CRYSTAL-AF試驗<sup>14</sup>納入≥40歲且24小時連續心電圖監測期間沒有AF的不明原因中風(cryptogenic stroke)患者，在中風(index event)發生後90天內進行隨機分派。比較使用植入式心臟監測器(insertable cardiac

monitor, ICM)的連續監測組和標準監測組，發現連續監測組隨著觀察的時間越長，監測到越多的無症狀的AF。到3年時，連續監測組有高達30%的患者被偵測到有無症狀的AF。另外FIND-AF試驗<sup>15</sup>納入了年齡≥60歲的急性缺血性中風、竇性心律且無AF病史的患者，隨機分派至延長監測(即基線使用10天連續心電圖監測，以及第3個月和第6個月的追蹤監測)或是標準監測組(即至少24小時的節律監測)。結果發現，大多數AF在急性中風的前10天連續心電圖被偵測到，所以急性期開始延長10天監測相較於標準24小時監測會發現更多的AF。臨床上在哪些狀況下會建議病人接受超過24小時更長時間或者植入式的心律監測呢？2014年美國心臟學會AHA / ASA指引<sup>16</sup>建議在原因不明的中風(cryptogenic stroke)發生6個月內進行長時間監測(7至30天)是合理的處置(證據等級為IIa類；C級)。2019年AHA/ACC的指引更新<sup>17</sup>更進一步指出植入式心率監測器(loop recorder)較體外心率監測器更能全時間避免遺漏地偵測到無症狀的AF(證據等級為IIa類；B級)，能提供臨床助益。但是CRYSTAL-AF和<sup>14</sup>和FIND-AF試驗<sup>15</sup>主要研究長期監測發現無症狀的AF的機率，不是改變治療或者比較療效，因此患者的存活或是中風復發沒有組間的差異，所以2018年的AHA指引<sup>18</sup>提到，長時間的心率監測還沒有證據顯示改善中風的預後或者復發(證據等級IIb類)。

目前來源不明之栓塞性中風ESUS預防治療首選是抗血小板劑(詳見本期蔡力凱醫師的撰文)。從2008年ACCP (American College of Chest Physicians)指引<sup>19</sup>就建議，預防ESUS須使用抗血小板劑。對於其它非心因性栓塞性中風，如小間隙性和大動脈粥樣硬化，抗血小板劑也是首選。而心房顫動心因性栓塞的中風(除了中重度的二尖瓣狹窄或者機械性心臟瓣膜)，預防首選則是新型口服抗凝劑(專對第IIa和第Xa凝血因子的拮抗劑)<sup>12, 16, 18-20</sup>。ESUS的可能栓塞來自於常見主要風險的心因性栓塞(covert paroxysmal AF)、較少見次要風險的心因性栓塞

**圖4、釐清ESUS的潛在病因轉為ESPS (possible), 可以有助於對症下藥選擇抗血小板劑(紫字)或者抗凝血劑(紅字)**

**Minor-risk potential cardioembolic sources**

**Mitral valve**

- Myxomatous valvulopathy with prolapse
- Mitral annular calcification

**Aortic valve**

- Aortic valve stenosis
- Calcific aortic valve

**Non-atrial fibrillation atrial dysrhythmias and stasis**

- Atrial asystole and sick-sinus syndrome
- Atrial high-rate episodes
- Atrial appendage stasis with reduced flow velocities or spontaneous echodensities

**Atrial structural abnormalities**

- Atrial septal aneurysm
- Chiari network

**Left ventricle**

- Moderate dysfunction (global or regional)
- Ventricular non-compaction
- Endomyocardial fibrosis

**Covert paroxysmal atrial fibrillation**

**Cancer-associated**

- Covert non-bacterial thrombotic endocarditis
- Tumor emboli from occult cancer

**Arteriogenic emboli**

- Aortic arch atherosclerotic plaques
- Cervico-cerebral artery mild atherosclerotic plaques with or w/o ulceration

**Paradoxial embolism**

- Patent foramen ovale
- Atrial septal defect
- Pulmonary arteriovenous fistula

*Modified from Hart et al. Lancet Neurol; 2014; Saver, NEJM 2016 and lecture in Taipei, 2018.*

(minor-risk cardioembolism)、大動脈粥樣斑塊以及異常栓塞(圖4)。未來治療的發展，是進階診斷中一旦發現潛在病因，患者將被再分類至其它可能病因，即診斷從ESUS改變成為ESPS (Embolic stroke of Possible source)，則可以對症下藥選用最佳藥物治療是抗血小板劑或抗凝血劑(圖4中分別以紫色和紅色字分別標記)。除了藥物治療外，還有其它治療選項如卵圓孔閉鎖不全(patent foramen ovale, PFO)的關閉器。在2017年的3項隨機對照試驗，Gore REDUCE、CLOSE以及RESPECT，建議嚴格選擇高風險患者(大的PFO分流和有心房間隔動脈瘤)、排除小間隙性(lacune)和其它原因引起的中風、使用較新的卵圓孔關閉器可以提供長期預防中風的優勢，效果優於對照組使用抗血小板劑或是併用抗凝血劑<sup>21</sup>。

## 結 論

- ESUS是來源不明之栓塞型中風，需要經過基本的診斷評估來排除不完全診斷或者其他中風原因。
- ESUS的診斷定義是排除小間隙性腦梗塞、排

除近端大動脈≥50%狹窄、排除常見的心因性栓塞中風、以及沒有其他特定病因的中風。

- ESUS的預防復發目前仍建議採用抗血小板劑。建議進一步釐清可能的潛在病因，針對中風病因機制來選擇抗凝劑或抗血小板劑治療及其他治療方法。

## 參考文獻

1. Adams HP, 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;24:35-41.
2. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, *et al.* Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-438. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
3. Saver JL. Clinical practice. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2065-2074. doi: 10.1056/NEJMcpl503946.
4. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S.

- Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: Implications in clinical practice. *Front Neurol* 2016;7:37. doi: 10.3389/fneur.2016.00037.
5. Diener HC, Easton JD, Granger CB, *et al.* Design of randomized, double-blind, evaluation in secondary stroke prevention comparing the efficacy and safety of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke* 2015;10:1309-1312. doi: 10.1111/ij.s.12630.
  6. Bulwa Z, Gupta A. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque. *J Neurol Sci* 2017;382:49-52. doi: 10.1016/j.jns.2017.09.027.
  7. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: A systematic review and clinical update. *Stroke* 2017;48:867-872. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414
  8. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, *et al.* Embolic strokes of undetermined source in the athens stroke registry: A descriptive analysis. *Stroke* 2015;46:176-181. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007240.
  9. 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009334.
  10. Ntaios G, Lip GY, Makaritsis K, *et al.* CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>S<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology* 2013;80:1009-1017. doi: 10.1212/WNL.0b013e318287281b.
  11. Chen CY, Syu RW, Chang LH, *et al.* Etiologies, risk factors and functional outcomes of young stroke in a Taiwanese cohort. *American Academy of Neurology Annual Meeting* 2018:2.
  12. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507. doi: 10.1159/000131083.
  13. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
  14. Sanna T, Diener HC, Passman RS, *et al.* Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-2486. doi: 10.1056/NEJMoal313600.
  15. Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, *et al.* Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (find-afrandomised): An open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:282-290. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30002-
  16. 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;45:2160-2236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.
  17. January CT, Wann LS, Calkins H, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019 Jan 28;CIR0000000000000665. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
  18. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* 2018 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* 2018;49:e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
19. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:630s-669s. doi: 10.1378/chest.08-0720.
20. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, *et al.* Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141: e601S-e636S. doi: 10.1378/chest.11-2302.
21. Ropper AH. Tipping point for patent foramen ovale closure. *N Engl J Med* 2017;377:1093-1095. doi: 10.1056/NEJMe1709637.

# What is ESUS? Diagnosis and Management

I-Hui Lee

Division of Cerebrovascular Diseases, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital.  
Institute of Brain Science, Brain Research Center, National Yang-Ming University.

## ABSTRACT

Embolic stroke of undetermined source (ESUS) is an embolic subtype of cryptogenic stroke requiring a minimum diagnostic assessment to exclude those with incomplete assessments or other stroke etiologies. The diagnostic definition of ESUS includes (1) non-lacunar infarction, (2) no > 50% severe atherosclerotic stenosis in large arteries supplying the ischemic area, (3) no major-risk cardioembolic sources, and (4) no other specific causes of stroke. Potential embolic sources of ESUS include minor-risk cardiac sources, paradoxical embolism from veins, and non-occlusive (<50%) atherosclerotic plaques in the aortic arch or cervical cerebral arteries. The frequencies of ESUS range from 9 to 25% (average 17%) of ischemic stroke and patient characteristics include mild symptoms but high recurrent rates. Hence, the identification and preventive strategies of ESUS are important. The risk of stroke recurrence and death in ESUS patients can be stratified and predicted using CHA2DS2-VASc scores. Although antiplatelets are recommended for secondary prevention of ESUS, optimal treatments, including antiplatelets, anticoagulants or nonpharmacological interventional therapies, are based on elucidation of most possible pathophysiologies, i.e. turning ESUS into ESPS (embolic stroke of possible source).

**Keywords:** ESUS, Stroke Classification, Embolism, Anticoagulants, Antiplatelets