



# Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.2, May-August, 2015

Electronic file

ENTER

**สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย**

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 7 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ  
เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

**Epilepsy Society of Thailand**

7th floor, Royal Golden Jubilee Building, Soi Soonvijai, New Petchburi Road,  
Huaykwang, Bangkok, Thailand 10310

Tel. (662) 716-5114 Fax. (662) 716-6004

E-mail: [Epilepsy09@gmail.com](mailto:Epilepsy09@gmail.com) [www.thaiepilepsysociety.com](http://www.thaiepilepsysociety.com)

เรียนท่านสมาชิกสมาคมโรคลมชักฯ และท่านผู้สนใจทุกท่าน

**Epilepsy Digest** เล่มที่ 2 ของปี 2015 นี้ ถือว่าเป็นฉบับแรกที่จะมีการเปลี่ยนแปลงจากรูปแบบเก่าซึ่งเดิมพิมพ์ในรูปแบบกระดาษมาเป็นรูปแบบของ electronic file ดังนั้นทางทีมกองบรรณาธิการทุกท่านจึงได้พยายามคัดสรรและเลือกบทความที่คาดว่าจะมีประโยชน์และสามารถนำไปปรับใช้กับการดูแลผู้ป่วยของเราค่ะ electronic file นี้ จะได้จัดส่งไปยัง email ของสมาชิกทุกท่านทั้งที่เป็นสมาชิกของสมาคมโรคลมชักฯ รวมถึงสมาชิกของสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย นอกจากนี้ Epilepsy digest ทุกๆฉบับของเราก็ยังได้เก็บไว้ใน website ของสมาคมโรคลมชักฯ [www.thaiepilepsysociety.com](http://www.thaiepilepsysociety.com) ในส่วนของ “ความรู้วิชาการสำหรับแพทย์” สามารถเลือกอ่านย้อนหลังได้ตามความสนใจค่ะ

เนื้อหาฉบับนี้ประกอบไปด้วย Hot topic ด้วยกัน 2 บทความคือ Catamenial epilepsy ของอาจารย์พาสีรี สิทธิ-นามสุวรรณ และ Update in infantile seizure ของอาจารย์สรวิศ วีรวรรณ นอกจากนี้ส่วนของ Continuum นั้นก็จะมี 2 บทความเช่นกันโดยเป็นเรื่องโรคลมชักจากภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ ของอาจารย์ชูศักดิ์ ลิ้มทัย และเรื่องคำแนะนำในการใช้ยา valproate สำหรับการรักษาโรคลมชักสำหรับเด็กผู้หญิงและหญิงวัยเจริญพันธุ์ ของอาจารย์ศศิวิมล โฆษซุณหนันท์ นอกจากนี้ยังมี Highlight from International conference ซึ่งเป็น topic ต้อนรับ electronic version ของเราค่ะ เป็นบทความสรุปจากการไปประชุมวิชาการที่ต่างประเทศในหัวข้อที่สำคัญเกี่ยวกับเรื่องลมชัก นำเสนอโดยอาจารย์อัจฉราพร เมฆศิริน ค่ะ

ในส่วนของ EEG quiz เป็น case ที่มีความน่าสนใจมากส่งมาจากอาจารย์อภิสิทธิ์ บุญเกิด ส่วนใน part ของ epilepsy fellow นั้นประกอบไปด้วย Interesting case จากทางฝั่งของร.พ. จุฬา และ Journal watch จากทางฝั่งของสถาบันประสาทกวม ค่ะ และเราจะปิดท้าย Epilepsy Digest เล่มนี้ด้วย Photo Gallery ซึ่งเป็นภาพถ่ายบางส่วนจากงานประชุมวิชาการประจำปีเมื่อเดือนกรกฎาคม 2558 ที่ผ่านไปค่ะ

เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงครั้งแรกในรูปแบบของ electronic file หากแพทย์ผู้สนใจท่านใดมีข้อเสนอแนะ สามารถ email ข้อคิดเห็นมาได้ที่ email address ของทางสมาคมที่ [epilepsy09@gmail.com](mailto:epilepsy09@gmail.com)

## รายนามชื่อคณะกองบรรณาธิการ Epilepsy Digest

**บรรณาธิการ:** พ.ญ. กมรวรรณ กัตัญญวงค์

**ผู้ช่วยบรรณาธิการ:** พ.ญ. กนกวรรณ บุญญพิศิษฐ์

### กองบรรณาธิการ

พ.ญ. อาภาศรี ลุสวัสต์

น.พ. ชูศักดิ์ ลิ้มทัย

พ.ญ. กาญจนา อ้นวงศ์

น.พ. ชัยยศ คงคติธรรม

พ.ญ. พาสีรี สิทธินามสุวรรณ

น.พ. สรวิศ วีรวรรณ

พ.ญ. ศศิวิมล โฆษซุณหนันท์

น.พ. กฤษณชัย ชมโท

น.พ. คณิตพงษ์ ปราบพาล

น.พ. ชาคร จันทรสกุล

ด้วยความปรารถนาดีค่ะ  
พ.ญ. กมรวรรณ กัตัญญวงค์  
บรรณาธิการ





# Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.2, May-August, 2015

## CONTENTS



บรรณาธิการแถลง	พ.ญ. กมรวรรณ กัตถ์ญวงค์	1
Hot topic 1: Catamenial epilepsy	พ.ท.พ.ญ. พาสิริ สิทธินามสุวรรณ	2
Hot topic 2: Update in infantile seizure	ผ.ศ.น.พ. สรวิศ วีรวรรณ	5
Continuum in epilepsy 1: โรคลมชักจากภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ	น.พ. ชูศักดิ์ ลิ้มทัย	8
Continuum in epilepsy 2: คำแนะนำในการให้ยา valproate ในการรักษาโรคลมชักในเด็กผู้หญิงและหญิงวัยเจริญพันธุ์	พ.ญ. ศศิวิมล โฆษขุนพันธ์	11
Highlight from International conference: Sleep disorders in children with epilepsy	สรุปการบรรยายโดย พ.ญ. อัจฉราพร เมฆศิขริน	16
EEG Quiz	น.พ. อภิสสิทธิ์ บุญเกิด	20
Interesting case	พ.ญ. ปณัชชา น้อยวงศ์ และ น.พ. ชูศักดิ์ ลิ้มทัย	24
Journal watch	น.พ.ชลภวิวัฒน์ ตริพงษ์ และพ.ญ.กาญจนา อ้นวงศ์	30
Photo Gallery: ภาพจากการประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคลมชัก 2558		32
ประชาสัมพันธ์ท้ายเล่ม		34



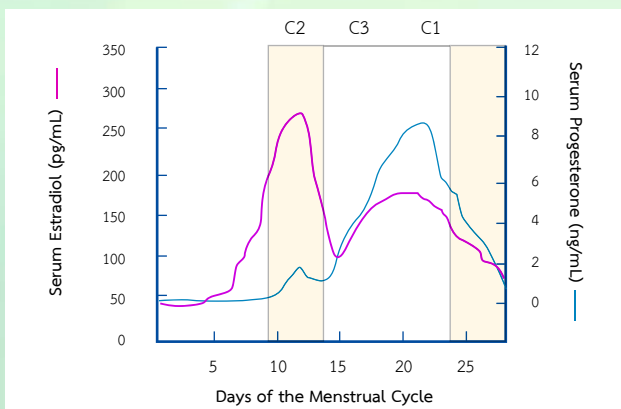
## Catamenial epilepsy

พญ.พัลลวิ สัทธินามสุวรรณ แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นิยามของโรคลมชักคือเป็นโรคที่มีภาวะชักเกิดขึ้นซ้ำๆ<sup>(1)</sup> แต่นิยามของภาวะ catamenial epilepsy คือภาวะที่เกิดในเพศหญิงที่ป่วยเป็นโรคลมชักพบว่ามี ความชุกของอาการชักที่เพิ่มขึ้นในบางระยะ เมื่อเทียบกับระยะอื่นๆ ของรอบประจำเดือน (menstrual cycle)<sup>(2)</sup>

### กลไกการเกิดโรค (Pathophysiology)

ฮอร์โมน Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) หลังจาก hypothalamus เพื่อกระตุ้นให้ต่อมใต้สมอง (pituitary) หลั่งฮอร์โมน gonadotropin, luteinizing hormone (LH), และ follicle-stimulating hormone (FSH) จากนั้น FSH จะกระตุ้นให้เกิด ovarian follicle ในระยะ follicular phase ซึ่งเป็นครั้งแรกของ menstrual cycle ทำให้มีการสร้างฮอร์โมน estrogen จากรังไข่ ในระยะตกไข่ (ovulatory cycles) จะมีการหลั่งฮอร์โมน LH อย่างมาก (LH surge in midcycle) ซึ่งมีผลทำให้ไข่ตก และเกิด corpus luteum ซึ่งจะสร้างฮอร์โมน progesterone ในระยะครึ่งหลังของรอบเดือน (luteal phase) เมื่อไม่มีการปฏิสนธิ follicle จะฝ่อไปและหยุดการหลั่งฮอร์โมน progesterone ทำให้เกิดประจำเดือน ในกรณีที่ไม่มีรังไข่ตกไข่ (anovulatory cycles) ก็จะไม่มีการตกไข่ ทำให้ฮอร์โมน estrogen มีระดับสูง และระดับ progesterone จะต่ำตลอดรอบเดือน (รูปที่ 1.)

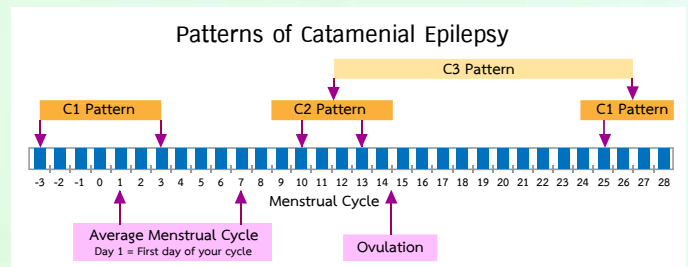


รูปที่ 1. แสดงระยะของรอบเดือนในคนปกติ

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2

ผู้ป่วยลมชักเพศหญิงเหล่านี้จะพบว่ามี ความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในร่างกาย โดยการชักจะเกี่ยวข้องกับ ระดับฮอร์โมน estradiol และ progesterone และ ratio<sup>(2)</sup> ซึ่งสามารถทำการบันทึกปฏิทินรอบเดือนแล้วพบความชุกของการชักที่มีลักษณะค่อนข้างคงที่ในแต่ละรอบเดือน (รูปที่ 2.)

ฮอร์โมนที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดลมชักในการเกิดรอบเดือนคือ gonadal hormone, estrogen, progesterone และ testosterone ซึ่งสร้างจากหลายๆ อวัยวะในร่างกายได้แก่ รังไข่ ต่อมหมวกไต ตับ ไชมันไต ผิวหนัง และสมอง มีความเชื่อว่า ฮอร์โมน estrogen เป็น proconvulsant ขณะที่ progesterone เป็น anticonvulsant<sup>(3,4)</sup>



รูปที่ 2. รูปแบบของ catamenial epilepsy

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2

### US: เภน (classification of catamenial epilepsy)

catamenial epilepsy คือการพบความถี่หรือ ความรุนแรงของการชักเกิดขึ้นบ่อยในระยะเวลาหนึ่งของรอบเดือน<sup>(5)</sup> สามารถแบ่งเป็น 3 ประเภท<sup>(6)</sup> คือ Perimenstrual (C1), Periovulatory (C2) และ Luteal (C3) (รูปที่ 2.) ระยะดังกล่าวมี ค่า serum estradiol:progesterone ratio ที่แตกต่างกัน คนปกติรอบเดือนจะมีประมาณ 24-34 วัน ให้นับเริ่มจากวันที่ 1 เป็นวันแรกของการมีประจำเดือน และวันตกไข่เป็นวันที่ 14 ก่อนการมีประจำเดือน จากการศึกษาเมื่อใช้แบบนี้พบว่ามีผู้ป่วยลมชักเพศหญิงถึงหนึ่งในสามเข้าได้กับ catamenial epilepsy

## ระยะ: Perimenstrual “C1”

Perimenstrual classification หรือ menstrual phase (M) เป็นรูปแบบที่พบบ่อยที่สุด โดยคนที่มีรอบเดือนปกติ ระยะนี้ตรงกับวันที่ -3 ถึง 3 ของการมีประจำเดือน นิยามคือพบความสัมพันธ์กับการเกิดชักในระยะนี้บ่อยเป็น อย่างน้อย 2 เท่า เมื่อเทียบกับระยะ follicular (F) และ luteal (L) phases โดยระยะ M นี้เป็นระยะที่มีการลดลง ของระดับฮอร์โมน progesterone (perimenstrual progesterone withdrawal effect) ก่อให้เกิดค่า estradiol: progesterone ratio สูงมาก ซึ่งการลดลงของฮอร์โมน progesterone ทำให้เกิดการลดลงของ protective effect พบว่าผู้ป่วยลมชักที่มี C1 pattern of catamenial epilepsy มีระดับฮอร์โมน progesterone ต่ำกว่าคนปกติในระยะ M phase<sup>(7)</sup>

## ระยะ: Perioovulatory “C2”

Perioovulatory classification หรือ O (ในคนที่มี รอบเดือนปกติ ระยะนี้ตรงกับวันที่ 10 ถึง 13) พบความสัมพันธ์กับการเกิดชักรุนแรงมากขึ้นในระยะนี้อย่างน้อย 2 เท่าเมื่อเทียบกับระยะ F และ L ซึ่งระยะ O นี้จะพบการ เพิ่มขึ้นของฮอร์โมน estrogen แบบอย่างมาก (surge) ก่อน การเกิด ovulation ขณะที่ในช่วงก่อนตกไข่จะยังไม่มีการ เกิด progesterone surge ซึ่งจะเกิดเมื่อไข่ตกแล้ว จึงมี การชักเพิ่มขึ้นระยะก่อนไข่ตกเนื่องจากเป็นอีกระยะที่มี high estrogen/progesterone ratio

## ระยะ: Luteal “C3”

Luteal classification (ในคนที่มีรอบเดือนปกติ ระยะนี้ตรงกับวันที่ 10 ถึง +3) พบความสัมพันธ์กับการเกิด ชักในระยะนี้รุนแรงขึ้นอย่างน้อย 2 เท่า เมื่อเทียบกับระยะ O, F หรือ M ในผู้ป่วยที่ไม่มีไข่ตก จะไม่มี mid-cycle surge of progesterone แต่จะยังมี a surge in estrogen ซึ่งทำ ให้มีระดับฮอร์โมน progesterone ต่ำทั้งระยะ O, L และ M และไม่ว่าไข่จะตกหรือไม่ก็ตามผู้ป่วยประเภทนี้จะมีระดับ ฮอร์โมน progesterone ต่ำกว่าคนปกติในระยะ L ของรอบ เดือน<sup>(7)</sup>

## Catamenial epilepsy กับสภาวะเปลี่ยนแปลงฮอร์โมน

### Menopause

ระยะ perimenopause มีการเปลี่ยนแปลงของ ระดับฮอร์โมนอย่างมาก โดยมีการลดลงของระดับฮอร์โมน estrogens, progesterone และ testosterone และระดับ มีการแกว่งไปมาแบบไม่แน่นอน จนรังไข่หยุดการสร้าง estrogen ในที่สุดเมื่อเข้าสู่ระยะ menopause มีผู้วิจัยพบว่า ผู้ป่วยจะมีการโอกาสชักเพิ่มมากขึ้นในระยะ perimenopause แต่ชักจะลดลงมากเมื่อเข้าสู่ระยะ menopause ไปแล้ว<sup>(8)</sup>

ผู้ป่วยลมชักเพศหญิงที่เป็น catamenial epilepsy มาก่อนจะมีความเสี่ยงในการชักชัดเจนในระยะ perimenopause ขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่เป็น catamenial epilepsy มาก่อน อาจมีการชักที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงก็ได้ ซึ่งคาดเดาไม่ได้<sup>(9)</sup>

### ผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนเสริม

#### [hormone replacement therapy (HRT)]

ในผู้ป่วยที่เป็น catamenial epilepsy มักพบ อาการชักแย่ลงเมื่อรักษาด้วยฮอร์โมน แต่ข้อมูลนี้พบชัดเจน ในสัตว์ทดลอง<sup>(10)</sup>

### การรักษา

การรักษาเริ่มจากการพยายามนำ synthetic progesterone เช่น progestagens (สารตามธรรมชาติ) และ orprogesterins (สังเคราะห์) มาใช้ แต่ปัญหาคือการเกิด drug interaction กับยากันชัก และผลเสียต่างๆ ได้แก่ การ เกิด vaginal dryness, dyspareunia, osteoporosis และ cardiovascular disease<sup>(11)</sup>

จนถึงปัจจุบันยาที่เป็น first-line ในการรักษาภาวะ catamenial seizures ยังคงเป็นยากันชัก และ adjunctive therapy คือการใช้ carbonic anhydrase inhibitors หรือ hormonal therapy

ยา acetazolamide (หรือ Diamox) เป็น weak carbonic anhydrase inhibitor และ mild diuretic actions และ anticonvulsant properties อาจได้ประโยชน์ใน catamenial seizures ผลเสียของยา คือ mild and transient metabolic acidosis ขนาดที่ใช้ 250 ถึง 1,000 mg แบ่งให้ 2 ครั้ง ยานี้มีผล tolerance จึงไม่ควรให้ตลอดรอบเดือน นิยมให้ 10-14 วันให้ครอบคลุมช่วงที่มีอาการชัก แล้วหยุดไป จากนั้นใช้ยาอีกครั้งในช่วงเวลาเดียวกันของรอบเดือนถัดไป ยานี้ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์

ฮอร์โมน progesterones และ antiestrogens มีการศึกษาถึงประสิทธิผลในการรักษาภาวะ hormone-associated seizures แต่จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการรักษาด้วย synthetic oral progestins ไม่ได้ประโยชน์<sup>(11)</sup> มีรายงานการฉีด parenteral medroxyprogesterone (Depo-Provera) ในขนาดค่อนข้างสูงจนทำให้ไม่มีประจำเดือนมีผลทำให้ชักลดลงในผู้ป่วยบางราย<sup>(12,13)</sup> แต่การรักษาด้วยฮอร์โมนควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ สำหรับ Antiestrogens ได้แก่ ยา clomiphene พบรายงานว่ามีรายงานลดอาการชักในผู้ป่วยหญิงบางคนที่เป็น intractable partial epilepsy แต่ยานี้มีผลข้างเคียงคือ hot flashes, polycystic ovaries, และ unplanned pregnancy<sup>(12)</sup> ซึ่งการรักษาด้วยยานี้จำเป็นต้องศึกษาเพิ่มต่อไป

1. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy "Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy" *Epilepsia* 1993;34 (4): 592-6.
2. Backstrom T (1976). "Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle". *Acta neurologica Scandinavica* 54 (4): 321-47.
3. Scharfman HE, MacLusky NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures and epilepsy in the female. *Epilepsia* 2006;47 (9): 1423-40.
4. Reddy DS, Rogawski MA. Neurosteroids — Endogenous Regulators of Seizure Susceptibility and Role in the Treatment of Epilepsy (2012). In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
5. Duncan S, Read CL, Brodie MJ (1993). "How common is catamenial epilepsy?". *Epilepsia* 1993;34 (5): 827-31.
6. Herzog AG, Klein P. "Three patterns of catamenial epilepsy". *Epilepsia* 1997;38 (10): 1082-8.
7. El-Khayat HA, Soliman NA, Tomoum HY, Omran MA, El-Wakad AS, Shatla RH. "Reproductive hormonal changes and catamenial pattern in adolescent females with epilepsy". *Epilepsia* 2008;49 (9): 1619-26.
8. Rościszewska D. "Menopause in women and its effects on epilepsy". *Neurol Neurochir Pol* 1978;12 (3): 315-19.
9. Røste LS, Taubøll E, Svalheim S, Gjerstad L. "Does menopause affect the epilepsy?". *Epilepsia* 2008;17 (2): 172-5.
10. Harden CL. Hormone replacement therapy: Will it affect seizure control and AED levels? *Seizure* 2007;17 (2): 176-80.
11. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfe BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984;34:1255-1258
12. Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32(suppl 6):527-533
13. Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995; 45:1660-1662



## Update in infantile seizure

ว.ศ.น.ว.สว.วิศ. วิธรรณ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

ภาวะชักในทารกมีความแตกต่างจากในเด็กโตและในผู้ใหญ่ ทั้งในด้านลักษณะอาการชัก สาเหตุและการรักษา อาการชัก ความชุกของอาการชักในวัยทารกมีประมาณ 70 ต่อ 100,000 ราย<sup>(1)</sup> อาการชักที่พบได้บ่อยที่สุดในวัยทารก ได้แก่ epileptic spasms

International League Against Epilepsy (ILAE) ได้มีคำแนะนำเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะชักในทารก ในปีพ.ศ.2558<sup>(2)</sup> โดยมี ข้อสรุปประเด็นสำคัญดังนี้

**1. ลักษณะและประเภทของอาการชัก** ที่พบบ่อยแบ่งได้ตามกลุ่มใหญ่ๆดังนี้

**1.1 Epileptic spasms** แต่เดิมเรียกว่า infantile spasms มีอาการผวาและค้างอยู่ประมาณ 2-3 วินาที เกิดขึ้นเป็นชุดๆ 20-40 ครั้งต่อชุด มักพบได้ในช่วงอายุ 1-12 เดือน แต่อาจพบได้หลังจาก 12 เดือนได้เช่นกัน ลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography; EEG) ส่วนใหญ่เป็น hypsarhythmia

**1.2 Dravet syndrome** อาการเริ่มก่อนอายุ 1 ปี มักมีประวัติภาวะชักจากไข้ที่นาน เมื่ออายุมากขึ้นอาจมีอาการชักได้หลายแบบ เช่น myoclonic, atypical absence seizure เป็นต้น ผู้ป่วยจะมีพัฒนาการปกติก่อนชักครั้งแรก มักพบพัฒนาการที่ช้าที่อายุประมาณ 2 ปี ส่วน EEG ในช่วงแรกจะปกติ ต่อมาจึงจะพบลักษณะ generalized spike-wave หรือ multifocal epileptiform discharges

**1.3 Focal seizure** อาการชักขึ้นกับตำแหน่งของเนื้อสมองที่มีความผิดปกติ

**1.4 Myoclonic seizure** พบได้ในกลุ่มอาการโรคลมชักหลายชนิด ที่พบบ่อยได้แก่<sup>(3)</sup>

- Benign infantile epilepsy อาการชักเริ่มก่อนอายุ 1 ปี มักมีประวัติครอบครัวที่มีอาการชักเช่นเดียวกัน มีพัฒนาการปกติ ตรวจ EEG ปกติ มีการพยากรณ์โรคที่ดี

- Epilepsy of infancy with migrating focal seizures อาการชักเริ่มก่อนอายุ 6 เดือน มีอาการชักเฉพาะที่ ที่เปลี่ยนตำแหน่งไปมาหลายตำแหน่ง ตรวจพบได้จาก ictal EEG มีพัฒนาการช้า มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

- Myoclonic epilepsy in infancy อาการชักแบบ myoclonic เริ่มประมาณอายุ 4 เดือน - 3 ปี ตรวจ EEG พบ generalized spike waves ร่วมกับ myoclonic jerk ตรวจร่างกายปกติ และมักมีการพยากรณ์โรคค่อนข้างดี

### 2. Febrile seizure

- การให้ยาลดไข้ ไม่ได้มีผลต่อโอกาสเกิดภาวะชักจากไข้ซ้ำในอนาคต

- ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการให้ยากันชักระยะยาวในผู้ป่วย simple febrile seizure

- การตรวจ EEG ในผู้ป่วย complex febrile seizure ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน

- ภาวะชักจากไข้อาจเป็นอาการเริ่มต้นของกลุ่มอาการโรคลมชักอื่นๆ เช่น Dravet syndrome, febrile seizure plus เป็นต้น

### 3. แนวทางการส่งตรวจเพิ่มเติมใน infantile seizure

**3.1 EEG** ในผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยว่ามีอาการชัก แต่ยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยและผลการตรวจ EEG ไม่สามารถบอกสาเหตุของอาการที่สงสัยได้ แนะนำให้ตรวจ video-EEG monitoring เพื่อหาสาเหตุ โดยเฉพาะในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป

**3.2 Neuroimaging** แนะนำให้ส่งตรวจในทารกทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชัก โดยในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ แนะนำให้ตรวจ MRI ส่วนสถานพยาบาลระดับต่ำกว่านั้น อาจตรวจ CT scan ก็ได้

**3.3 Metabolic testing** แนะนำให้พิจารณาส่งตรวจในทารกที่มีอาการชัก และมีประวัติ อากาโร/อาการแสดง ที่พบร่วมด้วย เช่น

- ประวัติครอบครัวเป็นโรคลมชัก
- ประวัติ consanguinity
- failure to thrive
- developmental delay, regression
- myoclonic seizure
- encephalopathic episodes
- macrocephaly
- kinky hair, skin eczema
- hepato/splenomegaly
- abnormal movement, ataxia

การส่งตรวจทาง metabolic ที่แนะนำ จะขึ้นกับโรค หรือกลุ่มโรคที่สงสัย โดยแนะนำให้พิจารณาส่งตรวจตามความเหมาะสมเป็นรายๆ ไปดังนี้

- การส่งตรวจเบื้องต้น (สถานพยาบาลระดับต่ำกว่าตติยภูมิ) ได้แก่ glucose, electrolytes, liver function tests, ammonia, arterial blood gases, urine analysis, CSF and plasma lactate, CSF glucose (ส่งพร้อมกับ blood glucose)

- การส่งตรวจเพิ่มเติม สำหรับสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป ได้แก่ plasma amino acid, urine organic acid, specific enzymatic studies เป็นต้น

**3.4 Genetic testing** ควรได้รับการตรวจในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป และควรได้รับการ counseling ก่อนเสมอ โดยอาจพิจารณาส่งตรวจในรายที่สงสัย Dravet syndrome, epileptic encephalopathy ประเภทต่างๆ หรือ mitochondrial disease เป็นต้น

## 4. แนวทางการรักษา infantile seizure

- คำแนะนำในการเลือกใช้ยากันชักในทารกที่มีอาการชัก โดยได้ข้อมูลสรุปมาจากการศึกษาวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>(2)</sup>

- การให้ยากันชักใน infantile epileptic encephalopathy ควรเพิ่มขนาดยาให้เร็วขึ้นกว่าปกติ

- ยังไม่มีข้อมูลที่มีหลักฐานชัดเจนถึงระยะเวลาในการให้ยากันชัก ควรพิจารณาตามความเหมาะสมในอาการชักแต่ละชนิด

- ทารกที่แข็งแรงดี และมีอาการชักโดยไม่มีไข้ครั้งแรก สามารถสังเกต และเฝ้าติดตามอาการโดยไม่ต้องให้ยากันชักได้

- ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากันชักตัวแรก ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป เพื่อไม่ให้เกิดความล่าช้าในการให้การดูแลรักษา

## 5. Drug resistant epilepsy (medically refractory epilepsy)

คำจำกัดความของโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชัก คือ ผู้ป่วยยังคงมีอาการชักอยู่ หลังให้การรักษาด้วยยากันชักชนิดที่เหมาะสม ทนต่อผลข้างเคียงได้ รวมถึงให้ด้วยขนาดที่เหมาะสมตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป โดยอาจเป็น monotherapy หรือ combination ก็ได้<sup>(4)</sup>

- ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคลมชักที่มีอาการก่อนอายุ 3 ปี จะไม่ตอบสนองต่อยากันชัก โดยชนิดของอาการชักที่พบบ่อยที่สุดคือ epileptic spasm

- โรคลมชักที่เกิดจากความผิดปกติเฉพาะที่ หรือสมองทั้งซีก จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด drug resistant epilepsy

การรักษาอื่นๆในผู้ป่วย drug resistant epilepsy ที่แนะนำมีดังนี้

### 5.1 Ketogenic diet

เป็นการรักษาที่แนะนำในโรค glucose transporter 1 deficiency syndrome และ pyruvate dehydrogenase deficiency และอาจพิจารณาเลือกใช้ใน epileptic encephalopathy บางชนิด

### 5.2 Epilepsy surgery

ทารกที่มีอาการชักเฉพาะที่ และไม่ตอบสนองต่อยากันชักตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป โดยเฉพาะในรายที่มีพยาธิสภาพในสมองข้างเดียว ควรส่งผู้ป่วยไปพบแพทย์เฉพาะทางด้านโรคลมชัก เพื่อทำการประเมินก่อนผ่าตัด ในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป



### 5.3 Vagal nerve stimulation ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะบอกลถึงประโยชน์ของการทำ VNS ในทารกที่มีอาการชัก

## 6. Epileptic spasm

- การวินิจฉัย อาศัยจากรูปแบบอาการชักที่จำเพาะ ร่วมกับการตรวจ EEG พบลักษณะ hypsarrhythmia หรือสามารถบันทึกอาการชักได้

- EEG ที่เหมาะสมในการส่งตรวจคือ 24-hour video-EEG monitoring ในสถานที่ที่มีความพร้อม หรืออย่างน้อยก็ควรส่ง prolonged EEG study ที่สามารถบันทึก EEG ได้นาน 3-12 ชั่วโมง เพื่อให้ได้ข้อมูลทั้งขณะตื่น หลับ และช่วงตื่นใหม่ ๆ ทำให้สามารถบันทึกความผิดปกติต่างๆได้ครบ

- MRI brain แนะนำส่งตรวจในทุกรายที่สงสัยว่ามีความผิดปกติเฉพาะที่ จากอาการชัก เช่น มีอาการชักแบบ spasm ช้างเดียว หรือคลื่นไฟฟ้าสมองพบความผิดปกติจุดใดจุดหนึ่ง หรือข้างใดข้างหนึ่ง เป็นต้น นอกจากนี้ในโรงพยาบาลที่มีความพร้อม อาจส่งตรวจ MRI ในทารกทุกรายที่มี epileptic spasm เพื่อหาความผิดปกติในสมองได้

- การรักษา ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาได้แก่ ACTH, oral steroid ส่วน vigabatrin พบว่าอาจมีผลการรักษาที่ดี โดยเฉพาะในรายที่เป็นโรค tuberous sclerosis การเริ่มให้การรักษาเร็วหลังจากเริ่มมีอาการชัก อาจส่งผลที่ดีต่อพัฒนาการและอาการทางระบบประสาทในระยะยาว โดยเฉพาะในรายที่ไม่ทราบสาเหตุ

Seizure type	AED Recommendation		
	Effective	Possibly effective	Ineffective
Focal seizure	Levetiracetam (S)	Vigabatrin	Topiramate
			Lamotrigine
			Gabapentin
			Oxcarbazepine
Generalized seizure		Levetiracetam	
		Valproate	
		Lamotrigine	
		Topiramate	
		Clobazam	
Benign Infantile Convulsion		Carbamazepine	
		Phenobarbital	
		Valproate	
Epileptic spasm		Low dose ACTH (S)	
		High dose ACTH (S)	
		Prednisolone	
		Vigabatrin (TSC)	
Dravet syndrome	Stiripentol <sup>#</sup> (S)	Topiramate	Lamotrigine (Ex)(S)
		Zonisamide	Carbamazepine (Ex)(S)
		Valproate	Phenytoin (Ex)(S)
		Ketogenic diet	
Benign Myoclonic Epilepsy of Infancy		Valproate	
		Topiramate	
		Lamotrigine	
		Clonazepam	
Ohtahara syndrome		Conventional AED (Po)	
		Topiramate (Po)	
		ACTH, prednisone (Po)	
		Pyridoxine (Po)	

### ◀ ตารางที่ 1 คำแนะนำในการเลือกใช้ยากันชักในทารกที่มีอาการชัก

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2

## เอกสารอ้างอิง

1. Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RF, et al. A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia* 2013 Mar;54(3): 437-445.
2. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Kollencheri Puthenveetil Vinayan, Tsuchida TN, Plouin P, Patrick Van Bogaert, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015 Aug;56(8):1185-97.
3. Leppik IE. Classification of the myoclonic epilepsies. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 11:2-6.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010 Jun;51(6):1069-1077.

Ex, exacerbate; Po, poorly effective; S, strong level of evidence; TSC, tuberous sclerosis complex

# ให้ยาร่วมกับ valproate และ clobazam

## โรคลมชักจากภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ (Autoimmune epilepsy)

uw. ชุภักดิ์ ลิ้มภัย ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักครบวงจร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ในช่วง 5-6 ปีที่ผ่านมา เริ่มมีการใช้คำว่า “Auto immune epilepsy” มากขึ้น เนื่องจากมีการรายงานการค้นพบภูมิคุ้มกันต่อระบบประสาทที่ผิดปกติในผู้ป่วยโรคลมชักมากขึ้น โดยเฉพาะโรคลมชักที่ดื้อต่อยาระงับอาการชัก<sup>[1-3]</sup> ปัจจุบันถึงแม้จะมียาระงับอาการชักรุ่นใหม่มากขึ้นรวมแล้วกว่า 15 ชนิด แต่พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 ที่ดื้อต่อยาระงับอาการชัก<sup>[4]</sup> ผู้ป่วยส่วนหนึ่งในจำนวนนี้พบว่าตอบสนองต่อการรักษาด้วยการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) ในช่วงแรกที่มีการค้นพบ autoantibodies ในผู้ป่วยที่มีอาการชักนั้น พบว่าเป็นการรายงานในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเข้าได้กับ limbic encephalitis และตรวจพบ autoantibodies ต่อ intracellular antigens ในผู้ป่วยมะเร็ง ปัจจุบันมีหลักฐานมากขึ้นที่บ่งชี้ว่าอาการแสดงของ autoimmune epilepsy นั้นอาจจะมีทั้งผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเข้าได้กับ limbic encephalitis หรือ ที่มาด้วยอาการแสดงอื่นๆ ที่ไม่สามารถจัดให้เข้ากับกลุ่มโรคใดๆได้ แต่มาด้วยโรคลมชักที่ดื้อต่อยาระงับอาการชัก (medically intractable epilepsy)<sup>[5]</sup> การรู้ถึงอาการแสดงที่ทำให้ต้องสงสัย autoimmune epilepsy จะช่วยให้สามารถส่งตรวจและวินิจฉัย autoimmune epilepsy ได้เร็ว และให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันได้รวดเร็วขึ้น ซึ่งการให้การรักษาที่เร็วจะช่วยให้ผลตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันที่ดีกว่าหากเทียบกับการรักษาที่ล่าช้า<sup>[6]</sup>

### ลักษณะของโรคลมชักที่ทำให้สงสัย autoimmune epilepsy<sup>[7]</sup>

1. อาการชักที่เกิดขึ้นแบบ acute to subacute onset ที่มีความถี่ของอาการชักมากโดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรกหลังจาก onset
2. มีชนิดของอาการชักหลายแบบ (multiple seizure types) หรือ มีรูปแบบอาการชักแบบ faciobrachial dystonic seizures
3. ดื้อต่อยาระงับอาการชักเร็ว
4. มีประวัติของตนเองหรือญาติ (first-degree relative) เป็นโรคภูมิคุ้มกันต่อตัวเอง (autoimmune diseases)
5. มีประวัติเนื้องอก
6. มีอาการของ viral prodrome
7. มีหลักฐานของการอักเสบในระบบประสาทส่วนกลาง
  - น้ำไขสันหลัง: มีการเพิ่มขึ้นของโปรตีน, เซลล์เม็ดเลือดขาว, Oligoclonal bands, CSF index
  - ภาพ MRI: พบมี T2 hyperintensity ที่บริเวณ mesial temporal area หรือที่ brain parenchyma
  - PET scan: พบ hypermetabolism area
8. ตรวจพบ neural autoantibody

## อาการแสดงที่สงสัย autoimmune epilepsy และ autoantibodies ที่พบร่วมด้วย

ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 8

	Most likely antibodies
<b>Typical syndromes</b>	
- Limbic encephalitis, in part resulting in hippocampal sclerosis	- LGI1, GAD65
- Faciobrachial dystonic seizures	-LGI1
- Encephalopathy with seizures, that is, seizures in the context of multifocal, even multi-level involvement of the CNS, manifests as rapidly evolving cognitive impairment, partly with additional myoclonus, neuropsychiatric features, or focal neurological deficits	-NMDAR, LGI1
<b>Demographic features, personal or family history</b>	
- New-onset epilepsy in young females	-NMDAR
- Early AED resistance	-Several
- Personal or family history of autoimmunity	-Several
<b>Seizure types or patterns</b>	
- Recurrent temporal lobe seizures with onset in adult life without obvious reason for an acquired cause	-LGI1, GAD65
- New-onset status epilepticus or extraordinary high seizure frequency from beginning	-Several
- Multifocal seizures from beginning	-NMDAR
- Pilomotor seizures	-VGKC complex (probably LGI1)
<b>Paraclinical findings</b>	
- MRI: encephalitic lesions	-Several (except NMDAR)
- EEG pattern "Extreme delta brush"	-NMDAR
- CSF: elevated cell count, unmatched oligoclonal bands	-Several (LGI1 antibodies often detected without CSF abnormalities)
- Histopathology : "chronic encephalitis"	-Several

LGI1 = leucine-rich glioma inactivated 1; NMDAR = N-methyl-D-aspartate receptor; GAD65 = glutamic acid decarboxylase 65; VGKC = voltage-gated potassium channels

**กลไกการทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบประสาทของ autoantibodies** Autoantibodies มีสองประเภทที่สำคัญคือ

1) Antibodies targeting to plasma membrane proteins โครงสร้างที่เป็นเป้าหมายคือ neurotransmitter receptors, ion channels, water channels และ channel-complex proteins: autoantibodies ในกลุ่มนี้ได้แก่ antibody ต่อ NMDA, GABA<sub>B</sub>, AMPA receptors, LGI1, contactin-associated protein-like 2 (CASPR2), mGluR5 เป็นต้น ลักษณะร่วมกันของ autoantibodies ในกลุ่มนี้คือ

- มีหลักฐานว่าตัวของ autoantibodies เป็นสาเหตุทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาท (pathogenic) เนื่องจาก autoantibodies สามารถเข้าถึงและทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของเป้าหมาย (target) ของมันได้ เช่น ไปเปลี่ยนแปลงการทำงานของ ion channels, neurotransmitter receptors เป็นต้น



- ตอบสนองดีต่อยาคุมภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents)

- มักไม่พบเนื้ออกร่วมด้วย

2) Antibodies targeting to intracellular antigens โครงสร้างที่เป็นเป้าหมายได้แก่ nuclear และ cytoplasmic enzymes, transcription factors และ RNA binding proteins: autoantibodies ในกลุ่มนี้คือ autoantibodies ที่เป็น paraneoplastic antibodies เช่น ANNA-1 (Anti-Hu), Ma1, Ma2, CRMP-5, Amphiphysin, GAD65 เป็นต้น ลักษณะร่วมกันของ autoantibodies ในกลุ่มนี้คือ

- ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถเข้าถึง intracellular antigens ได้ แต่ peptides ที่อยู่ภายในเซลล์จะถูกแสดงที่ผิวเซลล์ผ่านระบบของ major histocompatibility complex (MHC) class-I molecules ซึ่งจะกระตุ้นการทำงานของ cytotoxic T cells และพบว่า cytotoxic T cells เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบประสาท ไม่ใช่ autoantibodies

- ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่ดีต่อยาคุมภูมิคุ้มกัน

- มักพบร่วมกับเนื้องอก

## แนวทางการให้การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการแสดงที่สงสัย autoimmune epilepsy

จากการศึกษาของ Mayo clinic ที่เมือง Rochester ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งรูปแบบการศึกษาเป็นแบบ retrospective descriptive study และเป็น Class IV evidence<sup>[7,9]</sup> เพื่อดูผลการตอบสนองต่อยาคุมภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่สงสัย autoimmune epilepsy เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษามีดังต่อไปนี้

1) มีอาการชักเป็นอาการนำ หรือมีอาการชักเป็นลักษณะเด่น

2) สงสัย autoimmune epilepsy จากอาการแสดงและ/หรือความผิดปกติของ CSF และ/หรือ MRI และ/หรือตรวจพบ neural autoantibody ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 18 จาก 29 ราย (62%) ตอบสนองดีต่อยาคุมภูมิคุ้มกัน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 10 ราย (34%) ที่ไม่มีอาการชักเลยหลังจากได้ยาคุมภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่ได้รับยาคุมภูมิคุ้มกันแบบระยะยาวและมีการเฝ้าติดตามต่อเนื่องมากกว่า 6 เดือน พบว่า 11 ราย (85%) ยังคงตอบสนองดีต่อยาคุมภูมิคุ้มกัน การศึกษานี้ได้เสนอการให้การรักษานี้ที่สงสัย autoimmune epilepsy ดังต่อไปนี้

- ให้ intravenous methylprednisolone (IVMP) 1000 mg daily for 3-5 days จากนั้นให้สัปดาห์ละครั้งอีก 4-6 สัปดาห์ หรือให้ intravenous immunoglobulin (IVIg) 0,4 g/kg for 3-5 days จากนั้นให้สัปดาห์ละครั้งอีก 4-6 สัปดาห์ หรือ ทำ plasma exchange หากไม่ตอบสนองต่อ IVMP และ/หรือ IVIg

- หากอาการชักลดลงมากกว่า 50% ให้ถือว่าตอบสนองต่อยาคุมภูมิคุ้มกัน และยืนยันได้ว่าผู้ป่วยเป็น autoimmune epilepsy ให้พิจารณาให้ยาคุมภูมิคุ้มกันแบบรับประทานในระยะยาว ได้แก่ mycophenolate mofetil หรือ azathioprine

นอกจากนี้การศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อยาคุมภูมิคุ้มกันมีระยะตั้งแต่เริ่มต้นอาการชักจนถึงช่วงที่ให้การรักษาสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง (ค่ามัธยฐาน 9.5 และ 22 เดือนตามลำดับ)

## เอกสารอ้างอิง

- [1] Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3: 18-22.
- [2] Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2011;24: 146-53.
- [3] Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol* 2010;23: 144-50.
- [4] Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365: 919-26.
- [5] Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, Schott JM, Armstrong RJ, A SZ, Bleasel A, Somerville ER, Smith SM, Vincent A. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011;69: 892-900.
- [6] Quek AM, Britton JW, McKeon A, So E, Lennon VA, Shin C, Klein C, Watson RE, Jr., Kotsenas AL, Lagerlund TD, Cascino GD, Worrell GA, Wirrell EC, Nickels KC, Aksamit AJ, Noe KH, Pittock SJ. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69: 582-93.
- [7] Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AM, So E, Worrell GA, Cascino GD, Klein CJ, Lagerlund TD, Wirrell EC, Nickels KC, Pittock SJ. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014;82: 1578-86.
- [8] Bien CG. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 2: 48-55.
- [9] Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune Epilepsy. *Semin Neurol* 2015;35: 245-58.

## คำแนะนำในการใช้ยา Valproate ในการรักษาโรคลมชัก สำหรับเด็กผู้หญิงและหญิงวัยเจริญพันธุ์

เรียบเรียงโดย พ.ญ. ศศิวิมล โขจรกุลหนันท์ สถาบันประสาทวิทยา เชียงใหม่

บทความนี้เป็นข้อมูลจาก Epilepsia 56(7):1006–1019, 2015 Torbjorn Tomson, Anthony Marson, Paul Boon, Maria Paola Canevini, Athanasios Covanis, Eija Gaily, Reetta Kalviainen, and Eugen Trinka

ซึ่งเป็นแนวปฏิบัติในการใช้ยา Valproate ในเด็กผู้หญิงและหญิงวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งเป็นการสรุปจากการประชุม CEA-ILAE, EANF โดยคำนึงถึงผลเสียที่อาจเกิดขึ้นต่อเด็กทารก (risk of malformation and developmental problems) ในหญิงที่ใช้ยา Valproate นอกจากนี้ยังคำนึงถึงประโยชน์และโทษของการควบคุมการชักเมื่อใช้ยาตัวนี้ โดยบทความช่วงแรกจะกล่าวถึงประโยชน์และโทษที่จะเกิดจากการใช้ยา valproate รวมทั้งข้อแนะนำ ส่วนในช่วงหลังจะเป็นเรื่องเกี่ยวกับผลการเกิด teratogenic เทียบกับยากันชักตัวอื่น ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นในกรณีที่เปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นในการควบคุมการชัก

### ข้อแนะนำหลักในการใช้ยา Valproate

1. คำนึงถึงความจำเป็นของการเลือกยาตัวนี้ว่าเหมาะสมไหม ถ้าไม่จำเป็นควรหลีกเลี่ยง
2. ก่อนการใช้ยาควรมีการทำความเข้าใจเกี่ยวกับยาและมีการพูดคุยกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย โดยต้องคำนึงถึงผลดีผลเสียที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยา โอกาสของการควบคุมอาการชักและชนิดของอาการชักที่เหมาะสมกับยา
3. แม้ว่า Valproate จะเหมาะสมกับชนิดของอาการชักแต่อย่างไรก็ตาม ควรมีทางเลือกอื่นให้ผู้ป่วยพิจารณาร่วมด้วย
4. ไม่ควรเลือกยาตัวนี้ในกรณีผู้ป่วยมีโรคลมชักชักรูปแบบ focal epilepsy หากหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีการชักแบบ focal epilepsy แนะนำให้เปลี่ยนเป็นยาตัวอื่น
5. สามารถใช้ยาตัวนี้ได้กับผู้ป่วยที่เป็น primary generalized syndrome associated with tonic-clonic seizure
6. หญิงที่ใช้ยาตัวนี้ควรได้รับการตรวจอย่างสม่ำเสมอถึงขนาดยาที่เหมาะสมที่ใช้โดยขนาดไม่ควรเกิน 500-600 mg/day
7. หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ใช้ Valproate ควรได้รับคำแนะนำเรื่องการควบคุมกำเนิดที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ที่ไม่ได้คาดหมาย (unplanned pregnancy)
8. โดยทั่วไปไม่แนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยากันชักตัวอื่น ในกรณีที่ทราบภายหลังว่าเกิดการตั้งครรภ์ในขณะที่ใช้ยา Valproate
9. ควรแจ้งให้หญิงที่ตั้งครรภ์ทราบถึงการตรวจความผิดปกติของทารก (prenatal screening) นั้นมีข้อจำกัดซึ่งสามารถตรวจพบได้เพียงบางความผิดปกติ แต่อาจจะไม่สามารถทราบถึงผลกระทบเรื่อง IQ หรือพัฒนาการทางสมองของทารกในครรภ์

เนื่องจาก Valproate มีผลมากต่อการตั้งครรถังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้อยาตัวนี้ในเด็กหญิงและหญิงวัยเจริญพันธุ์ หากกรณีจำเป็นต้องใช้ควรต้องการตัดสินใจร่วมกันระหว่างผู้ป่วย ผู้ปกครอง ผู้ดูแลและแพทย์ โดยแพทย์จะให้ข้อมูลเรื่อง ประโยชน์และโทษของยา รวมทั้งการควบคุมการชักด้วย

อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ยาตัวนี้เป็นยาตัวแรกในผู้ป่วย focal epilepsy ในกรณีที่ใช้อยาตัวนี้มาก่อนให้พิจารณา เปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นโดยคำนึงถึงผลดี ผลเสียที่จะเกิดขึ้น หรือในกลุ่มผู้ป่วย unclassified seizure ก็เช่นกันถ้าไม่มีข้อห้ามจาก การใช้อยาตัวอื่นก็ควรพิจารณาตัวอื่นก่อนการใช้ Valproate

การรักษาโรคลมชักกลุ่ม idiopathic (genetic) generalized epilepsy นั้น ถ้าเป็น primary generalized tonic-clonic seizures (GTC) มียาหลายตัวให้เลือกเช่น Lamotrigine, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramate และ Valproate อย่างไรก็ตามประเทศทางแถบยุโรปในปัจจุบันจะไม่มี Phenobarbital และ Phenytoin

กลุ่มโรคลมชักอื่นๆ เช่น Juvenile myoclonic epilepsy (JME) ยาที่ดีที่สุดคือ Valproate ดังนั้นต้องให้ผู้ป่วยตัดสินใจเองระหว่างผลดี ผลเสียที่จะเกิดขึ้น โดยผลเสียในแง่ teratogenic อาจจะไม่มากแต่ผลด้าน cognitive จะมากกว่า ในขณะที่หากจะเปลี่ยนไปใช้อยาตัวอื่นแทน ต้องพิจารณาผลดีผลเสียของยาตัวที่จะมาใช้แทนด้วยเช่น Topiramate จะทำให้เกิด major congenital malformations ได้สูงแต่ไม่มีผลเรื่อง cognitive development

### ข้อแนะนำการใช้ยา Valproate

#### 1. ผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็นโรคลมชัก

- ไม่แนะนำให้ยา Valproate ใน focal seizures
- พิจารณาให้ใน generalized epilepsies เช่น JME , juvenile absence โดยพิจารณาผลดี ผลเสียในกรณีที่ยังไม่วางแผนการตั้งครรถัง
- สามารถใช้ยา Valproate ในบาง seizures or epilepsy ซึ่งคาดว่าจะ in remission ก่อนเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์
- สามารถใช้ยา Valproate ในบาง seizures or epilepsy ซึ่งผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพหรือมีโรคอื่นที่รุนแรงร่วมด้วย โดยที่ผู้ป่วยมีโอกาสตั้งครรถังน้อยมาก
- ต้องมีการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพเมื่อตัดสินใจใช้ยา Valproate

#### 2. ผู้หญิงที่เป็นโรคลมชักและสามารถควบคุมการชักได้ดีด้วย Valproate และผู้หญิงที่สามารถใช้ยาตัวอื่นในการควบคุมชักรอกจาก Valproate

- Valproate ยังเป็นยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาตัวอื่น และในกรณีที่การชักแบบ generalized epilepsies (JME, juvenile absence epilepsy)
- ผู้ปกครองหรือผู้ดูแลผู้ป่วยควรได้ทราบถึงผลดี ผลเสียที่อาจเกิดขึ้นแก่ทารกกรณีที่เกิดการตั้งครรถังและการควบคุมการชักจากการใช้ยา
- หากจำเป็นต้องใช้ยาควรใช้ยาในขนาดที่ต่ำ 500-600 mg ต่อวัน



### 3. ผู้หญิงที่ควบคุมชักได้ด้วย Valproate และยังมีแผนการตั้งครรภ์

- หากพบว่าผู้ป่วยมีโรคลมชักแบบ focal epilepsy ให้พิจารณาหยุด Valproate และเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นที่เหมาะสม
- ถ้าทั้งแพทย์และผู้ป่วยเห็นพร้อมกันว่าประโยชน์จากการได้ยา Valproate มากกว่าโทษให้พิจารณาคงยาไว้
- ถ้าผู้ป่วยต้องการใช้ยา Valproate แต่กังวลเรื่องผลเสียให้พยายามใช้ยาในขนาดต่ำ 500-600 mg ต่อวัน ถ้าสามารถทำได้
- ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นเพื่อควบคุมการชักได้ ให้ใช้ Valproate ต่อไป
- หากผู้ป่วยสามารถควบคุมการชักได้ด้วย Valproate ในเวลาที่เหมาะสม (in remission) ให้พิจารณาหยุดยา Valproate โดยระมัดระวังการเกิดชักซ้ำ
- หากผู้ป่วยสามารถคุมการชักได้แต่ไม่เต็มที่ควร พิจารณาเปลี่ยนยากันชักเป็นตัวอื่น
- ต้องมีการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพเพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ตั้งใจ (unplanned pregnancy)

### 4. ผู้หญิงที่ควบคุมชักได้ด้วย Valproate และมีแผนการตั้งครรภ์

- พิจารณาแผนการรักษาอย่างละเอียดอีกครั้งก่อนพิจารณาการตั้งครรภ์
- หากพบว่าผู้ป่วยมีโรคลมชักแบบ focal epilepsy ให้พิจารณาหยุด Valproate และเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นที่เหมาะสม
- การเปลี่ยนแปลงการรักษาควรกระทำก่อนการตั้งครรภ์ และควรให้ยาขนาดต่ำที่สุดไม่ว่าจะใช้ยากันชักตัวใด
- หากผู้ป่วยสามารถควบคุมการชักได้ด้วย Valproate ในเวลาที่เหมาะสม (in remission) ให้พิจารณาหยุดยา Valproate โดยระมัดระวังการเกิดชักซ้ำ
- หากผู้ป่วยสามารถคุมการชักได้แต่ไม่เต็มที่ควร พิจารณาเปลี่ยนยากันชักเป็นตัวอื่น
- หากผู้ป่วยสามารถคุมชักได้ดีด้วย Valproate และยังคงต้องใช้ยาตัวนี้ ควรใช้ยาในขนาดต่ำ 500-600 mg ต่อวัน ในกรณีจำเป็นต้องใช้ในขนาดที่สูงให้แจ้งผู้ป่วยเรื่องความเสี่ยงของการตั้งครรภ์และการตรวจความผิดปกติของทารกในครรภ์

### 5. ผู้หญิงที่ใช้ยา Valproate ระหว่างตั้งครรภ์ และตั้งครรภ์โดยไม่ได้ตั้งใจ

- ให้ใช้ยา Valproate ต่อไปในขณะที่ตั้งครรภ์
- การพิจารณาหยุดยาสามารถทำได้ในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมการชักได้ดี หากพบว่าการใช้ยาต่อไปจะเกิดความเสี่ยงทั้งต่อมารดาและทารกในครรภ์
- การลดขนาดของยาจะสามารถทำได้หากผู้ป่วยยอมรับและพบว่าการใช้ยาเดิมมีขนาดที่สูงเกินไป
- ไม่แนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นระหว่างตั้งครรภ์การผู้ป่วยสามารถคุมการชักได้ดีด้วยยา Valproate

### กรณีผู้ป่วยที่ใช้ยา Valproate และวางแผนการตั้งครรภ์ในขณะที่ใช้ยาตัวนี้

1. ให้ใช้ยาในขนาดที่ต่ำที่สุดที่สามารถควบคุมการชักได้
2. ควรให้ยาโดยแบ่งเป็นขนาดเล็กๆ หลายครั้งต่อวันและควรใช้ยาแบบ prolonged -release
3. ให้ folate ร่วมด้วยเพื่อลดการเกิด neural tube defects

## หลักฐานการเกิดความผิดปกติแก่ทารกในครรภ์ของหญิงที่ใช้ยา Valproate

### 1. Teratogenicity

จากการศึกษา meta-analysis ตั้งแต่ปี ค.ศ 1996 ถึง 2007 พบว่าอุบัติการณ์การเกิด MCM ( major congenital malformation) ในผู้ป่วยหญิงโรคลมชักที่ตั้งครรภ์และใช้ Valproate เท่ากับ 10.7 % เทียบกับ 7.1 % ในผู้ป่วยหญิงโรคลมชักทั่วไป (83% ที่ใช้ยากันชัก) และ 2.3% ในผู้หญิงปกติ อย่างไรก็ตามโอกาสเกิด MCM จาก Valproate monotherapy จากการศึกษาที่ผ่านมาเฉลี่ยประมาณ 6.7 -9.7 % และความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดสูง ขนาดยาที่ปลอดภัยจะประมาณ 500 mg ต่อวัน เมื่อเทียบกับยากันชักตัวอื่นเช่น Carbamazepine (2.6-5.6%), Lamotrigine (1.9- 2.9%), Levetiracetam (0.7-2.45%), Topiramate (4.2-7.7%), Phenytoin(2.9-6.7%) และ Phenobarbital (5.5-7.4%) พบว่ามี MCM ต่ำกว่า Valproate

### 2. Adverse effects และ behavioral development

จาก Cochrane review พบว่าเด็กที่เกิดจากมารดาที่ได้ Valproate นั้นจะมี IQ ที่ลดลงเมื่อเทียบกับเด็กที่มารดาใช้ยา Carbamazepine และเด็กที่มารดาปกติ ซึ่ง IQ ที่ลดลงนี้จะมีผลกระทบต่อการศึกษาและอาชีพในอนาคต โดยเด็กที่มารดาใช้ Valproate ที่มากกว่า 800 mg นั้น จำเป็นต้องมีการดูแลเป็นพิเศษมากกว่าเด็กปกติ แต่ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลของยากันชักตัวอื่น โดยเฉพาะยากันชักตัวใหม่ๆ ในแง่พัฒนาการพบว่าเด็กที่มารดาใช้ยา Valproate ระหว่างตั้งครรภ์จะเกิด ADHD, autism, autistic spectrum disorder สูงกว่าเด็กปกติ

## หลักฐานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ Valproate ในการรักษาการชักชนิดต่างๆ

ตั้งแต่ปี ค.ศ 1970 -1980 ที่เริ่มมีการรู้จัก Valproate นั้น ข้อบ่งชี้หลักคือใช้ผู้ป่วย idiopathic (generalized) epilepsies และ กลุ่ม epileptic syndromes

### 1. Absence seizures

ยากันชักที่สามารถใช้ได้ ใน children/juvenile absence epilepsy มีดังนี้ Valproate, Ethosuximide, Lamotrigine ไม่มีความแตกต่างในการคุมการชักระหว่าง Valproate กับ Ethosuximide จาก RCT trial

### 2. Primary generalized tonic-clonic seizures

จาก systematic review and meta-analysis เปรียบเทียบ Valproate และ Carbamazepine ไม่พบความแตกต่าง ในการควบคุมชัก แต่จริงๆ อาจจะมีข้อผิดพลาดในการแบ่งชนิดของอาการชักตั้งแต่แรก ทำให้ผลออกมาไม่แตกต่าง อย่างไรก็ตาม Valproate จะมีประสิทธิภาพมากกว่าในกรณีผู้ป่วยอายุน้อยและเป็น primary generalized epilepsy จริงๆ นอกจากนี้ยังพบว่า Valproate จะดีในกลุ่ม unclassified epilepsy มากกว่า Topiramate และ Lamotrigine และ extended release Valproate ไม่แตกต่างจาก Levetiracetam

### 3. Myoclonic seizures

ใน JME นั้นจากการศึกษา เปรียบเทียบ Valproate กับ Lamotrigine และ Topiramate นั้นพบว่าไม่มีความแตกต่าง การให้ adjuvant therapy ด้วย Levetiracetam จะทำให้ประสิทธิภาพการรักษา JME ดีขึ้น

### 4. Specific idiopathic (genetic) generalized epilepsy syndromes

ยังไม่มีข้อมูลใหม่ๆ มาใช้เปรียบเทียบกับยากันชักใน idiopathic (genetic) generalized epilepsy

## 5. Efficacy, limitations, and risks of alternatives to Valproate as initial monotherapy in genetic (idiopathic) generalized epilepsy

- Absence** : Ethosuximide ควรเป็นยาตัวแรกแต่ข้อจำกัดคือ Ethosuximide ไม่สามารถใช้ใน GTC และ JME ซึ่งมักเกิดร่วมกับ absence
- : Topiramate และ Lamotrigine คุม absence ไม่ดีเท่า Valproate ต้องระวังการใช้ Lamotrigine ซึ่งอาจจะกระตุ้น myoclonic seizure
- GTC** : เป็นการชักที่อันตรายมากที่สุด ซึ่ง Valproate เป็นยาที่ดีที่สุด ดังนั้นการจะเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นจะทำให้ควบคุมการชักได้ช้าลงดังนั้นควรต้องตัดสินใจให้แน่ชัด

## 6. Epilepsies and syndromes with focal seizures

จาก meta-analysis เปรียบเทียบ Valproate กับ Carbamazepine พบว่า Carbamazepine ดีกว่า Valproate ในการรักษา focal seizure แต่เมื่อเปรียบเทียบ Valproate กับ Phenytoin พบว่า ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ใน Valproate ยังเป็นข้อบ่งชี้ในการรักษา focal seizures associated with childhood epilepsy syndromes เช่น epilepsy with continuous spike-waves during sleep (CSWS or electric status epilepticus in sleep [ESES] syndrome), atypical benign focal epilepsy and Dravet syndrome เนื่องจากยากันชักกลุ่ม sodium channel blockers เช่น Carbamazepine, Oxcarbazepine อาจกระตุ้นการชักและมีผลต่อ cognitive dysfunction

การเปลี่ยนยากันชักจาก Valproate ไปเป็นยาตัวอื่นก่อนการตั้งครรภ์นั้นต้องพิจารณาหลายปัจจัยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ควบคุมการได้ดีอยู่เดิม ในกลุ่ม GTC นั้นมีโอกาสเกิดอุบัติเหตุสูงและเพิ่มความเสี่ยงต่ออัตราตายสูงขึ้น แต่ในผู้ป่วยที่ควบคุมการชักไม่ได้ดีมากนั้นจะตัดสินใจเปลี่ยนยาได้ง่ายกว่า

การพิจารณาหยุด Valproate ในผู้ป่วยกลุ่มที่ควบคุมอาการชักได้ (in remission) นั้น มีความเสี่ยงต่อการเกิดการชักซ้ำ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการชักแบบ GTC, myoclonic และมี EEG ที่ผิดปกติ มีการศึกษาหนึ่งพบว่าการชักกลับเป็นซ้ำในกลุ่มผู้ป่วย idiopathic (genetic) generalized epilepsy ถึง 80 % และในกลุ่ม JME ถึง 94%

## สรุป

ผลของ Valproate ต่อการเกิดความผิดปกติ (teratogenic risks, adverse effects , cognitive and behavioral development) แก่ทารกในครรภ์นั้นขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาตัวนี้ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ แต่อย่างไรก็ตามยังมีโรคลมชักบางชนิดที่สามารถควบคุมได้ด้วยยาตัวนี้ ดังนั้นก่อนจะพิจารณาการใช้ยา ควรจะได้มีการตกลงทำความเข้าใจถึงผลดีผลเสียที่อาจเกิดขึ้น ระหว่างผู้ป่วย ผู้ปกครอง ผู้ดูแลและแพทย์ผู้ทำการรักษา



## Sleep disorders in children with epilepsy

บรรยายโดย W.ศ.อุ.พ. กายาก ดิสุจิต

ในการประชุมวิชาการ The 13<sup>th</sup> Asian and oceanian congress of child neurology ณ ประเทศไทย

สรุปการบรรยายโดย W.ณ. อัจฉราพร เมษศิริ

ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ มทว.

### Prevalence of sleep disorders in the epilepsy population

- ในปี 2013 Stores และคณะ ได้ทำการศึกษา ปัญหาการนอนหลับในผู้ป่วยเด็กวัยเรียนที่เป็นโรคลมชัก จำนวน 79 ราย เทียบกับเด็กวัยเรียนที่ปกติจำนวน 73 ราย ด้วยการให้บิดามารดาตอบแบบสอบถาม พบว่าผู้ป่วยกลุ่มโรคลมชักมีปัญหาด้านการนอนหลับมากกว่ากลุ่มเด็กปกติ โดยเฉพาะคุณภาพในการนอน (Quality of sleep) และความวิตกกังวล(anxiety) ก่อนการเข้านอน นอกจากนี้ยังพบว่าความถี่ของการชักสัมพันธ์กับความวิตกกังวลก่อนการเข้านอนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- การศึกษาของ Cortesi และคณะ ได้ทำการศึกษา เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัญหาการนอนหลับและปัญหาพฤติกรรมในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักแบบไม่มีสาเหตุ (idiopathic epilepsy) เปรียบเทียบกับญาติที่ปกติ พบว่ากลุ่มที่มีโรคลมชักหรือมีอาการชักบ่อยมีโอกาสเกิดปัญหาด้านการนอนหลับมากกว่ากลุ่มที่ปกติ

- ข้อมูลที่ได้จากการรวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับ ปัญหาการนอนหลับด้วย polysomnography ในในเด็กและผู้ใหญ่ในปี 2011 Esther และคณะ พบว่า

1. ผู้ป่วยโรคลมชักทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ เกิดปัญหาด้านการนอนหลับมากกว่ากลุ่มปกติ 2-3 เท่า โดยเฉพาะ excessive daytime sleepiness และ sleep maintenance insomnia หลังจกตื่นนอน
2. ปัญหาการนอนหลับในผู้ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับพัฒนาการทางระบบประสาท เป็นความผิดปกติส่วนหนึ่งที่พบร่วมกับโรคลมชัก
3. ความผิดปกติของการนอนหลับในผู้ป่วยโรคลมชักส่งผลให้การควบคุมการชักและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัวแย่ลง

4. Obstructive sleep apnea (OSA) เป็นโรคที่พบร่วมที่สำคัญต่อการเกิดความผิดปกติของการนอนในผู้ป่วยโรคลมชักทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

5. การรักษาความผิดปกติของการนอนหลับในผู้ป่วยโรคลมชักสามารถลดจำนวนการชักลงทำให้ควบคุมการชักได้ และทำให้พฤติกรรมและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น เช่น การรักษาภาวะ OSA โดยการใส่ continuous positive airway pressure (CPAP) ในผู้ใหญ่ หรือการผ่าตัด adenotonsillectomy ในเด็ก ส่งผลให้สามารถควบคุมอาการชักได้ดีขึ้น

### Effect of epilepsy on sleep children with epilepsy

- ในปี 2003 Nunes และคณะ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการชัก/โรคลมชักกับการนอนหลับ พบว่าระยะเวลาในการนอน (total time in bed) และระยะในการนอนหลับสนิท (total sleep time) ในผู้ป่วยโรคลมชักลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าการ loss of stage shift ของวงจรการนอนหลับ (sleep cycle) เป็นสาเหตุให้ชักมากขึ้น

สรุปผลการศึกษาได้ว่า การชักมีผลให้เกิดการรบกวนการนอนหลับ ซึ่งมีผลทั้งด้านคุณภาพ (quality) ปริมาณ (quantity) และ รูปแบบการนอนหลับ (sleep architecture) คือ

- o มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนและระยะเวลาของการตื่นระหว่างการนอนหลับ
- o การนอนมีประสิทธิภาพลดลง
- o มีการลดลงของ K Complexes และ sleep spindles
- o มีการลดลงของ Rapid Eye Movement (REM) sleep รวมถึงมีลักษณะการนอนเป็น fragment และมีการเพิ่มขึ้นของ stage shifts ตลอดการนอนหลับ

- ปี 2003 Becker และคณะ ได้ทำการศึกษาเรื่อง sleep disturbance in children with epilepsy พบว่าการชักตอนกลางคืน (seizure night) มีผลรบกวน sleep wake cycle และส่งผลให้เกิด nocturnal insomnia และ excessive daytime sleepiness หลังจากตื่นนอน นอกจากนี้การพบ interictal epileptiform discharge อาจเป็นสาเหตุของการรบกวนการนอนหลับและมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะของการนอนหลับด้วย ในการศึกษาดังกล่าวยังพบการเปลี่ยนแปลงของ total sleep time, sleep latency และ spontaneous arousals ในผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ generalized seizures มากกว่าในกลุ่ม complex partial seizures/ simple partial seizures และพบว่าการลดลงของการนอนแบบ REM sleep ถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่มี primary generalized tonic clonic seizures

- จากการศึกษาในปี 2002 Bazil และคณะ และปี 2004 Vaughn และคณะ พบว่าโรคลมชักมีผลต่อการนอนหลับดังนี้

- o Total sleep time (TST) ลดลง
- o REM sleep ลดลง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ชักกลางคืนระหว่างนอนหลับ ส่งผลให้อาการชักระหว่างวันเพิ่มขึ้น

- ปี 1991 การศึกษาของ Touchon และคณะ พบว่าระยะเวลาของ REM sleep แปรผกผันกับจำนวนการชัก นั่นคือหากระยะเวลาของ REM sleep เพิ่มขึ้น ส่งผลให้อาการชักลดลง

- ปี 2000 Bazil และคณะ ทำการศึกษา REM sleep ด้วยการตรวจ polysomnography ในผู้ป่วย temporal lobe epilepsy จำนวน 37 ราย พบว่า กลุ่มที่มีอาการชักในช่วงกลางวัน (daytime seizure) มี REM sleep ของช่วงการนอนหลับในคืนถัดไปลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอาการ (18 VS 12%) แต่ไม่มีผลต่อ sleep stage และ sleep efficiency ส่วนกลุ่มที่มีอาการชักช่วงกลางคืน (night seizure) มี REM sleep ลดลงมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอาการ (16 VS 7%) และพบว่าการเพิ่มขึ้นของ stage I sleep ร่วมกับการลดลงของ sleep efficiency

จากการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่า REM sleep และ total sleep time ลดลง และมีการเปลี่ยนแปลงของ circadian pattern คือ onset ในการนอนหลับช้าลงในผู้ป่วยที่มีอาการชัก ดังนั้น การชักของผู้ป่วยอาจมีผลโดยตรงต่อ REM sleep และยากันชักอาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ REM sleep จึงทำให้อาการชักดีขึ้น

- Anna Serafini และคณะ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงการนอนหลับและลักษณะ sleep architecture ในผู้ป่วย mesial temporal lobe epilepsy ก่อนและหลังผ่าตัด temporal lobectomy ที่ 1 และ 2 ปี ด้วยการทำ hypnogram พบว่า

1. REM sleep ลดลงในระหว่างการนอนหลับในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด เช่นเดียวกับการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมา
2. มีการเพิ่มขึ้นของ total sleep time และ REM sleep อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการชักหลังผ่าตัด 1 ปี เมื่อเทียบกับก่อนผ่าตัด
3. มีการเพิ่มขึ้น total sleep time และการมี REM sleep ในช่วงเช้าใกล้รุ่งเพิ่มขึ้น ร่วมกับการมี sleep architecture ดีขึ้น หลังผ่าตัด 2 ปี อย่างไรก็ตาม ผลการเปลี่ยนแปลงหลังผ่าตัดที่ 1 และ 2 ปี ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบทางสถิติ

สรุปได้ว่า การผ่าตัด temporal lobectomy สามารถเปลี่ยนแปลงให้ sleep macrostructure ในผู้ป่วยดีขึ้น โดยการลดจำนวนการชักและ interictal epileptiform discharge และเป็นหลักฐานยืนยันว่าโรคลมชักหรืออาการชักมีผลต่อกระบวนการการนอนหลับ (sleep organization)

## Mechanisms influencing sleep and epilepsy

### • ช่วงการนอนหลับแบ่งได้ออกเป็น 2 stages ได้แก่ NREM และ REM sleep

1. NREM sleep เป็นการนอนหลับที่เกิดจากการ synchronization ของก้านสมอง, reticular activating system, thalamus และ สมองส่วน cortex

การนอนหลับลึกใน NREM sleep ทำให้เกิด hyperpolarization ของ thalamo-cortical neurons ซึ่งเป็นผลจากการทำงานที่ลดลงของ Acetylcholine เมื่อมีระดับ hyperpolarization ที่มากขึ้นส่งผลเหนี่ยวนำให้เกิด interictal epileptiform discharges และชักตามมา ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับช่วงอายุ epileptic syndrome หรือ ชนิดของ specific seizures เช่น Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES)/ Continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) ซึ่งจะพบว่ามีการชักหรือ epileptiform discharge ในช่วง stage III-IV ของ NREM sleep แต่ไม่พบในช่วง REM sleep

2. REM sleep เป็นภาวะที่ brain-activated behavioral stages เช่นเดียวกับภาวะตื่น (wakefulness) และเกิด desynchronization จากการยับยั้งกระบวนการ synchronization ของ thalamocortical system ผลที่ได้คือ พบ desynchronization EEG pattern และยับยั้งการ spreading ของ epileptiform discharges ในผู้ป่วยโรคลมชัก จึงทำให้อาการชักดีขึ้น

- การศึกษาหลายการศึกษาที่ผ่านมาได้แก่ Wirrell EC, 1998; Bazil CW, 2004; Malow BA, 1997 และ Ferrillo F, 2000 พบว่า sleep stage transitions มีผลต่ออาการชักและ interictal epileptiform discharge แต่ยังไม่สามารถสรุปกระบวนการที่ชัดเจนได้ ดังกรณี ผู้ป่วย OSA มีปัญหาการนอนไม่เพียงพอ เกิด fragment sleep ส่งผลให้ชักมากขึ้น เมื่อมีการรักษาด้วยยากันชัก พบว่าอาการชักดีขึ้น สมมุติฐานคือ ยากันชักอาจจะมีผลทางอ้อมในการควบคุมและปรับสมดุลการนอนหลับ รวมถึงลดภาวะ sleep transitions

- การศึกษาของ Touchon และคณะในปี 1991 พบว่าการมีภาวะ arousal ในระหว่างการนอนหลับมีผลให้ชักมากขึ้น เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงระดับ hyperpolarization ส่งผลกระตุ้นให้เกิด interictal epileptiform discharges และ อาการชักตามมา อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคลมชักที่มีการนอนต่อเนื่องน้อย และมี sleep fragmentation จำนวนมาก ไม่ได้เกิดอาการชักทุกราย ซึ่งทางผู้ทำการศึกษาคิดว่ายังมีการดำเนินการของกระบวนการการเปลี่ยนแปลงในสมองต่อไปโดยยังไม่แสดงอาการชักออกมาให้เห็น

- Miano และคณะ พบว่า อาการชักเกิดมากขึ้นในช่วงการนอนหลับที่มี Cyclical alternating pattern (CAP) ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ใน sleep fragmentation จากการทำ sleep lab monitoring

#### • สารที่มีความเกี่ยวข้องกับการนอนหลับ ได้แก่ GABA, adenosine, melatonin และ การลดลงของ hypocretin-1 ในน้ำไขสันหลัง

ปัจจุบัน กระบวนการในกระตุ้นให้เกิดการชักจากการอดนอน ยังมีข้อมูลหรือหลักฐานไม่ชัดเจน อาจเกี่ยวข้องกับ GABA modulation หรือ offset of adenosine ในช่วงเริ่มต้นของการนอนหลับ

ในที่นี้วิทยากร กล่าวถึงเฉพาะ adenosine, melatonin และ hypocretin-1 Adenosine, adenosine kinase และ adenosine receptor antagonist

- Adenosine (AD) ในร่างกายเป็นสารที่ทำให้เกิดการนอนหลับ หรือ endogenous sleep promoting substance การมี adenosine หรือ adenosine agonist เพิ่มขึ้น มีผลให้นอนหลับมากขึ้น และพบ slow wave activity มากขึ้น นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติต่อต้านการชัก (antiepileptogenic agent) adenosine ถูกควบคุมโดย astrocyte และเอนไซม์ adenosine kinase (ADK) ซึ่งเป็นสารก่อให้เกิดการชัก (pro-epileptogenic agent)

- Adenosine receptor antagonist หรือ caffeine เป็นสารที่มีคุณสมบัติตรงข้ามกับ adenosine คือทำให้เกิดการตื่นตัว และลด sleep slow wave activity ใน Electroencephalography ในมนุษย์และหนูทดลอง และมีคุณสมบัติก่อให้เกิดการชัก (pro-epileptogenic agent)

- ปี 2009 Boison และคณะ พบว่าระดับ adenosine ในสมองเพิ่มขึ้นหลังจากตื่นเป็นระยะเวลาสั้น และพบว่าระดับ ADK มากขึ้นเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงจากการตื่นเข้าสู่การนอน (transitional state) ส่งผลให้ threshold ต่อการชักลดลง ทั้งนี้จากสมมุติฐานว่า ADK มีคุณสมบัติ epileptogenesis การเกิด astrogliosis บริเวณ hippocampus ส่งผลให้มีการทำงานของ ADK เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด



การชัก/โรคลมชัก ดังนั้นจึงมีแนวคิดถึงความเป็นไปได้ที่จะนำ adenosine agonist หรือ ADK มารักษาโรคลมชัก อย่างไรก็ตามต้องทำการศึกษาต่อไป

## Melatonin

- Melatonin ในขนาดที่สูง ทำให้เกิด hippocampal excitability ซึ่งมีคุณสมบัติก่อให้เกิดการชัก (pro-convulsant) ดังการศึกษาของ Stewarts และคณะ ปี 2005 และจากการศึกษาของ Munos และคณะ เมื่อปี 1998 พบว่า melatonin ในขนาดที่ต่ำกว่า จะมีคุณสมบัติต่อต้านการชัก (anti-epileptic properties) ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังเป็นที่ถกเถียงในเรื่องการให้ melatonin ในผู้ป่วยโรคลมชัก

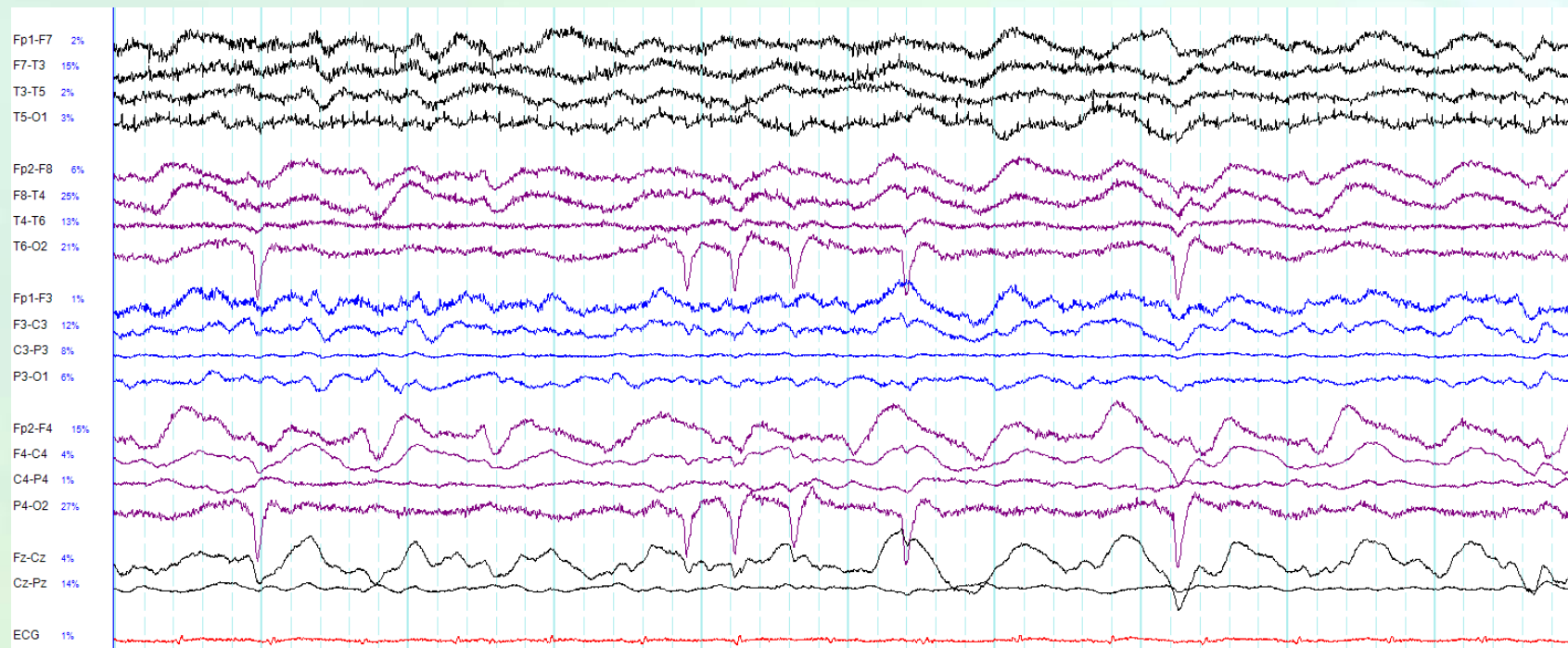
- ปี 2009 Rejdak และคณะ ได้ทำการศึกษาการรักษาด้วย Ramelteon ซึ่งเป็น selective melatonin receptor agonist ในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคลมชัก พบว่า Ramelteon มีคุณสมบัติต่อต้านการชักในสัตว์ทดลองที่เป็นโรคลมชักเรื้อรัง

## Hypocretin-1

- จากการศึกษา Rejdak และคณะในปี 2009 พบการลดลงของ hypocretin-1 ในผู้ป่วยที่มี repetitive generalized seizures (GTC) หรือ status epilepticus และการขาด hypocretin-1 อาจมีส่วนทำให้เกิดอาการง่วงซึม หลังจากชักแบบ GTC อย่างไรก็ตามกระบวนกรที่แท้จริงยังไม่ชัดเจน

## คำถาม

1. EEG technician นำ EEG ของผู้ป่วยชายอายุ 50 ปี มาปรึกษาแพทย์ เพื่อทำการแปลผล EEG ท่านไม่ทราบประวัติของผู้ป่วย จงแปลผล EEG (รูปที่ 1)



รูปที่ 1

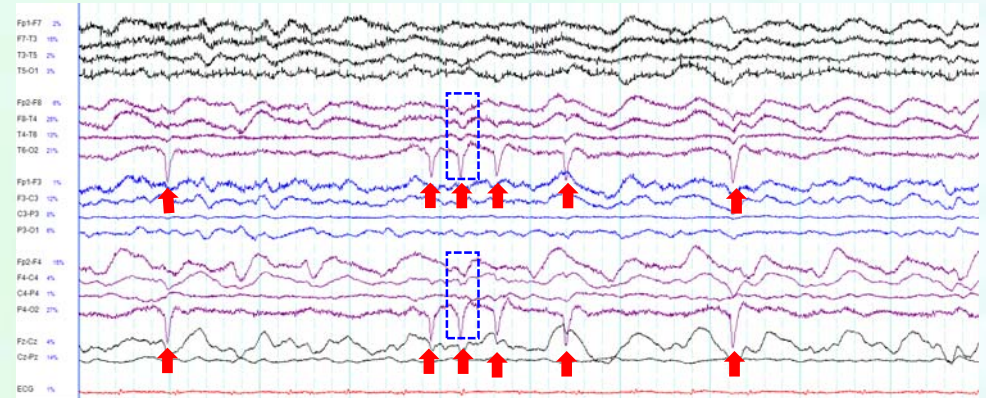
## คำตอบ :

EEG ในผู้ป่วยรายนี้เป็น abnormal EEG โดยลักษณะความผิดปกติของ EEG ที่พบ มีดังนี้

1. EEG background asymmetry คือ EEG background มีลักษณะไม่สมมาตรกัน คือ frequency ของ right cerebral hemisphere (1-3Hz) จะมีความถี่ที่ช้ากว่า frequency ที่พบใน left cerebral hemisphere (1-5Hz) โดยพบว่า amplitude ของ right cerebral hemisphere บริเวณ right posterior head regions (T6, O2) จะมีค่าที่น้อยกว่าบริเวณเดียวกันใน left cerebral hemisphere และ ความแตกต่างของ amplitude ดังกล่าวมีค่า มากกว่า 50%

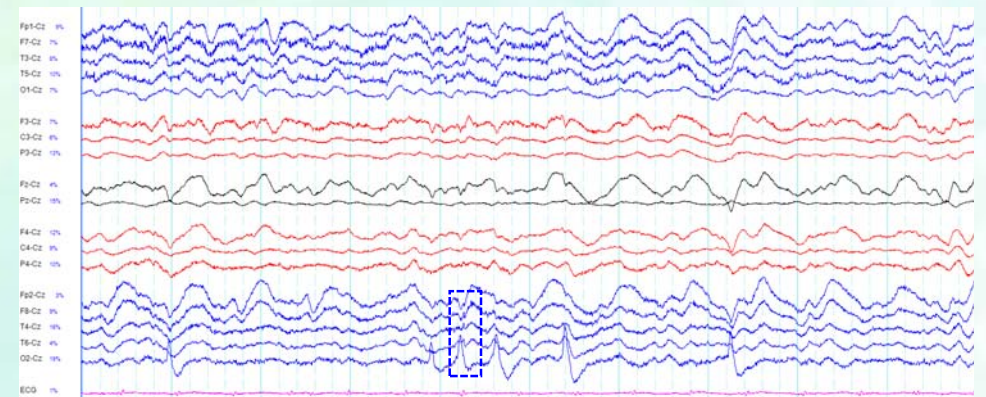
สรุปผลจากการแปลผล EEG background ผู้ป่วยรายนี้น่าจะมีภาวะ severe diffuse encephalopathy และอาจมีความผิดปกติของ right cerebral hemisphere โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณ right temporo-occipital lobe

2. right occipital sharp waves (O2) สังเกตวินาที ที่ 1, 4, 5, 6, และ 8 (รูปที่ 2) จะพบลักษณะ sharply-contoured waveforms โดยมีทิศทางของเข็มชี้ลง (positive pen deflection) ในทุก EEG channels ของ right cerebral hemisphere สิ่งผิดปกติที่พบคือ right occipital sharp waves (O2) หากเลือก electrical EEG event ที่สนใจนำมาทำการวิเคราะห์ electrical fields ที่เกิดขึ้น (กรอบสี่เหลี่ยม) จะพบว่า electrical fields ที่เกิดขึ้นพบเฉพาะในสมองซีกขวา สังเกตว่าทิศทางของเข็ม EEG มีลักษณะชี้ลงหมด (positive pen deflection) เนื่องจากใน EEG ภาพนี้ เป็น bipolar montage ดังนั้น ขั้นตอนการอ่าน EEG ต่อไป คือ ดูว่ามี phase reversal หรือไม่ ซึ่งพบว่าไม่มี phase reversal เกิดขึ้นใน bipolar montage ดังนั้นตามหลักของ localization ของ EEG ถ้าไม่มี phase reversal ใน bipolar montage แปลว่า maximum negativity หรือ minimum positivity เกิดขึ้นในบริเวณ electrode ที่อยู่ปลายสุดของสาย (the end of the chain) ซึ่งก็คือ right occipital electrode (O2)



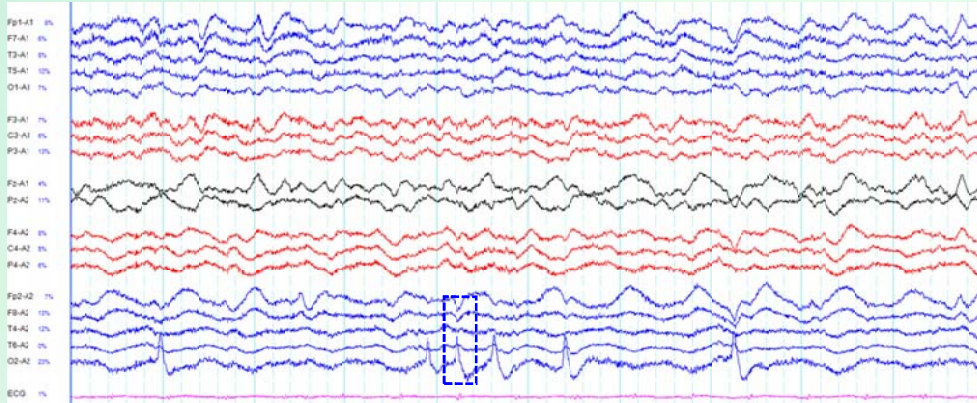
รูปที่ 2.

หากต้องการทดสอบสมมุติฐาน แนะนำให้ทำการวิเคราะห์ electrical field ใน reference EEG montage ด้วย เช่น Cz (รูปที่ 3) และ ear reference montage (รูปที่ 4) จะพบว่า electrical event ดังกล่าวมี amplitude สูงสุดที่ O2 electrode



รูปที่ 3. Cz reference montage พบว่ามี maximum negativity ที่ O2

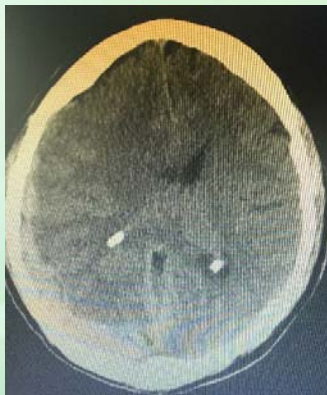




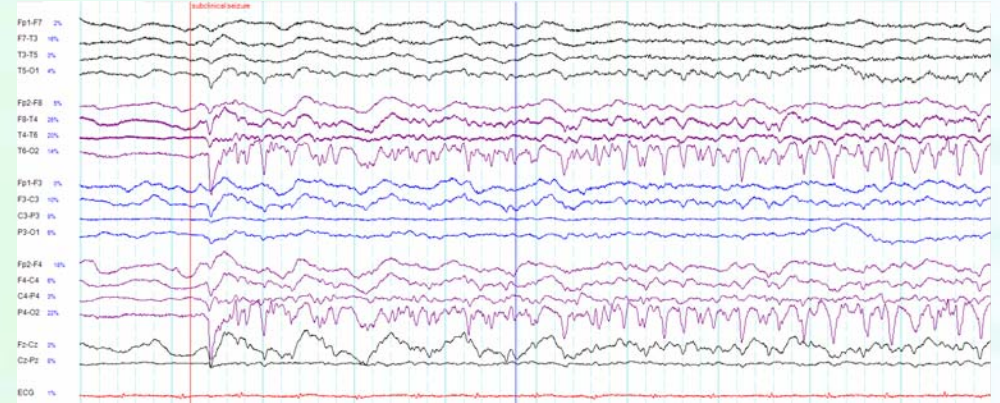
รูปที่ 4. Ear reference montage พบว่ามี maximum negativity ที่ O2

สรุปประวัติ เป็นผู้ป่วยชายมาด้วยอาการเจ็บหน้าอก หลังจากนั้นผู้ป่วยล้มหมดสติ ศีรษะกระแทกพื้น มา 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

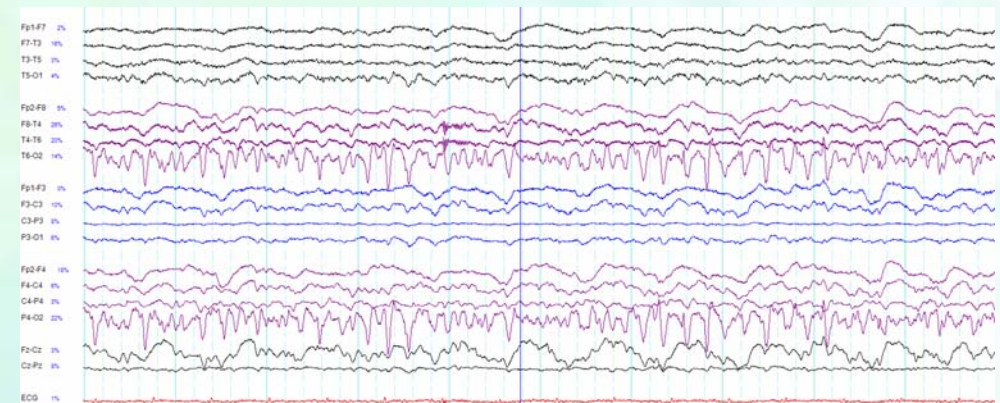
CT brain (รูปที่ 5) พบ subdural hematoma หลังผ่าตัด พบว่าผู้ป่วยมีอาการ ชี้อ่อน จึงได้รับการทำ EEG อีกครั้ง พบว่ามี subclinical EEG status ตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการทำ EEG เป็นระยะเวลา 30 นาที โดย subclinical EEG status (รูปที่ 6.1-6.5) มาจากสมองข้างขวาบริเวณ right occipital lobe



รูปที่ 5. CT brain พบ acute subdural hematoma along right fronto-temporo-parieto-occipital lobe

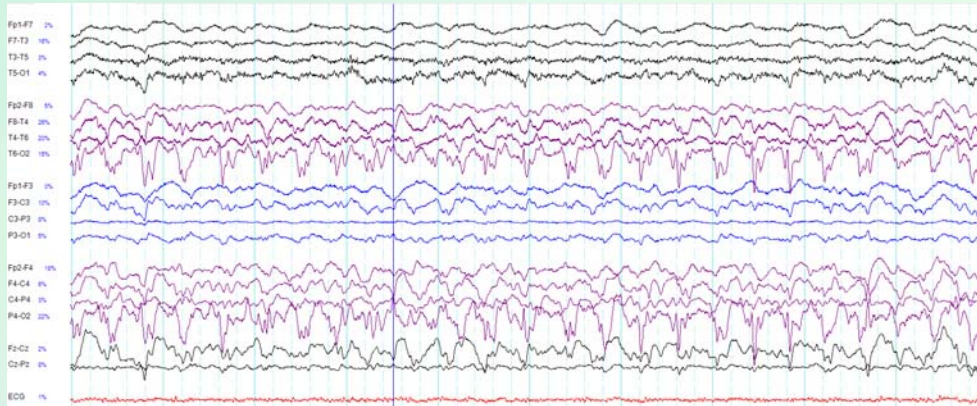


รูปที่ 6.1. subclinical EEG status สังเกต evolution in amplitude and frequency ของ EEG ใน right cerebral hemisphere

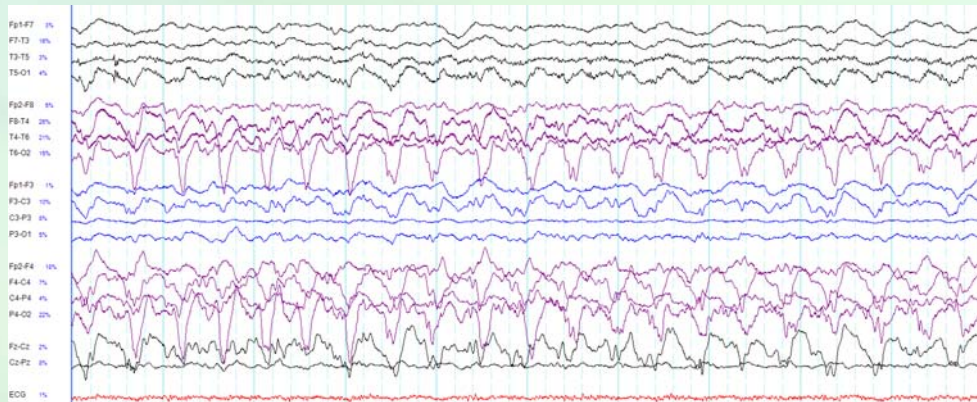


รูปที่ 6.2. subclinical EEG status 2 นาที ต่อมา

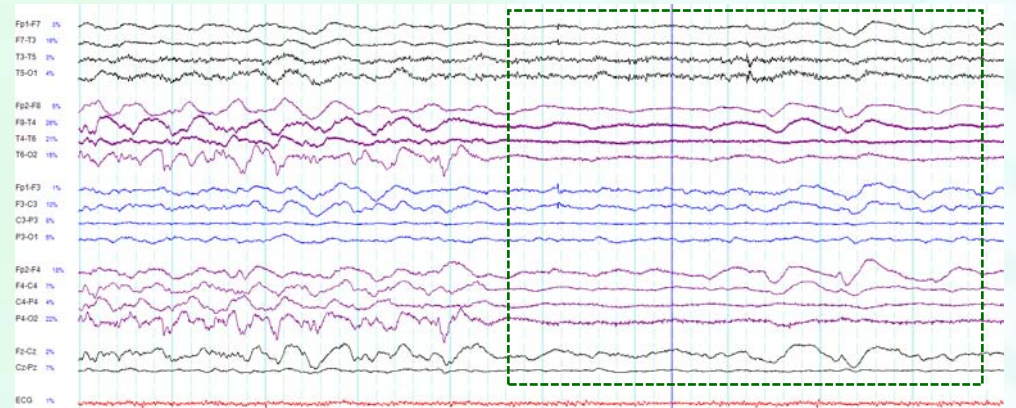




รูปที่ 6.3. subclinical EEG status 5 นาที ต่อมา



รูปที่ 6.4. subclinical EEG status 10 นาที ต่อมา



รูปที่ 6.5. subclinical EEG status 12 นาที ต่อมา พบว่า EEG status สิ้นสุดลง สังเกตเปรียบเทียบระหว่าง amplitude และ frequency ของ EEG ในสมองซีกขวาและซีกซ้าย มีความแตกต่างกันชัดเจน คือ frequency ของ right cerebral hemisphere ดูช้ากว่า และมีลักษณะของ EEG background suppression ใน right cerebral hemisphere (สีเหลี่ยม)

### สรุป abnormal EEG findings

1. EEG background asymmetry
2. continuous slow
3. right occipital sharp waves
4. subclinical EEG status arising from right cerebral hemisphere

## Medically intractable epilepsy with multiple independent spike foci (MISF) after suspected cerebral malaria

Panutchaya Noivong MD,<sup>1,2</sup> Chusak Limotai MD., M.Sc., CSCN (C)<sup>1,2</sup>

1. Chulalongkorn Comprehensive Epilepsy Center of Excellence (CCEC), King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society.
2. Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

A 44-year-old left-handed gentleman was diagnosed as focal epilepsy suspected secondary to cerebral malaria. He noted that he suffered from cerebral malaria at age 18 years where at the time he presented with high-grade fever, diffuse headache, and alteration of consciousness. He was hospitalized in Hospital for Tropical Diseases. Prior to this event, he had experienced another twice episodes of malarial infection but with milder symptoms, not requiring hospitalization. Three years later at age 21 years, he began having epilepsy with three different types of seizure. These consisted of 1) isolated cephalic aura; 2) cephalic aura with secondarily generalized tonic clonic seizure; and 3) cephalic aura with orolimentary automotor seizure. Magnetic resonance imaging (MRI) performed on January 10<sup>th</sup>, 2013, revealed left hippocampal sclerosis and few tiny areas of increased signal intensity on T2WI and FLAIR sequences at subcortical white matter of bilateral frontal lobes (Figure 1). Despite being tried on several antiepileptic drugs (AEDs) including phenytoin, phenobarbital, valproic acid, levetiracetam, and lamotrigine, his seizure has remained. Since he was considered to be medically intractable focal epilepsy, a scalp video-EEG recording was arranged to assess whether he is a surgical candidate. This was performed during June 17<sup>th</sup> through 30<sup>th</sup>, 2015. Interictal findings revealed MISF over bilateral cerebral hemispheres with two most active epileptic foci over right anterior temporal (F8FT10) and right occipital region (O2). Less frequent epileptic foci were noted over left anterior temporal (F7FT9), right mid-to-posterior temporal regions (T4>T6) and left posterior temporo-occipital regions (T5>O1) (Figure 2 A-E). Six typical seizures were captured. Five out of six seizures arose from the left temporal region in the form of a build up of medium-amplitude rhythmic theta activity followed by generalized or left cerebral hemispheric voltage attenuation with subsequent rhythmic higher amplitude sharply contoured delta activity over the left cerebral hemisphere (Figure 3). Semiologically, he perceived cephalic aura and then exhibited dyscognitive seizure followed by minimal orolimentary automatism with or without subsequent right arm tonic seizure. One seizure showed independent contralateral ictal EEG onset arising from the right temporal region in the form of medium-amplitude rhythmic theta activity with intraictal switch of lateralization to the left temporal region (Figure 4). During this seizure, he once again perceived cephalic aura but with ensuing left hand tonic instead of dyscognitive seizure as seen during the other seizures.



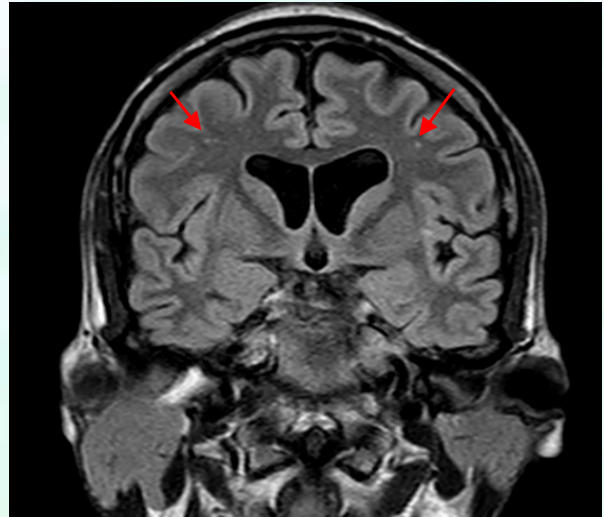
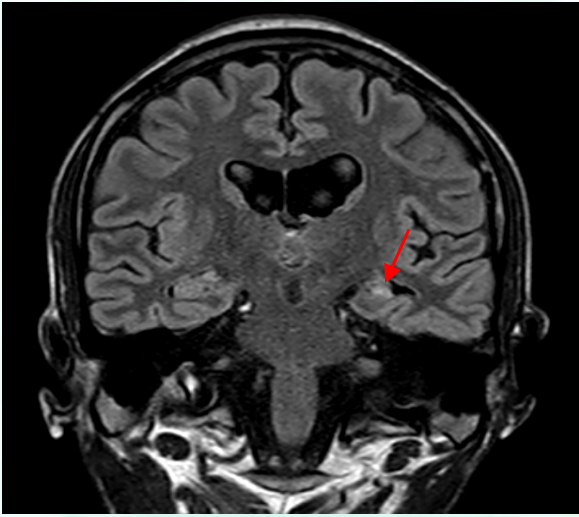
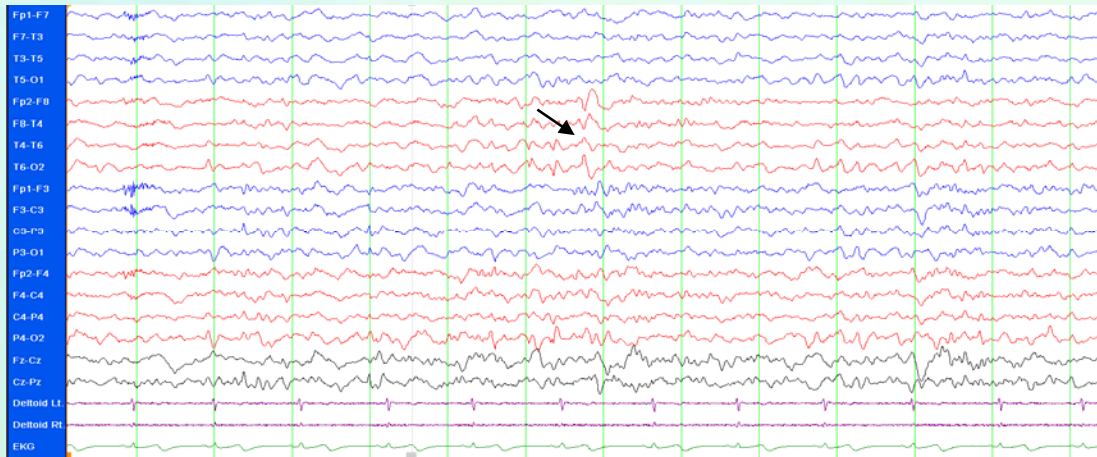
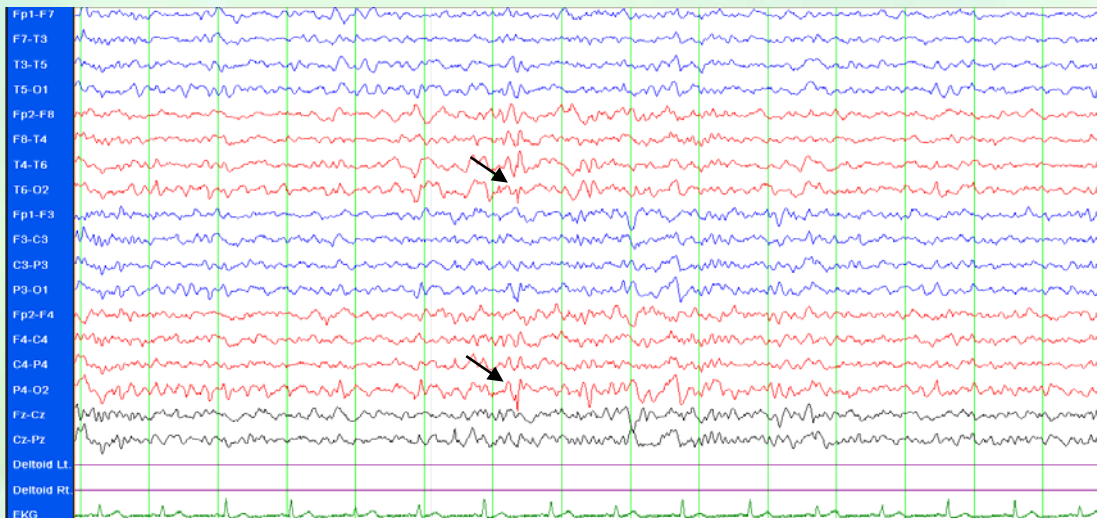


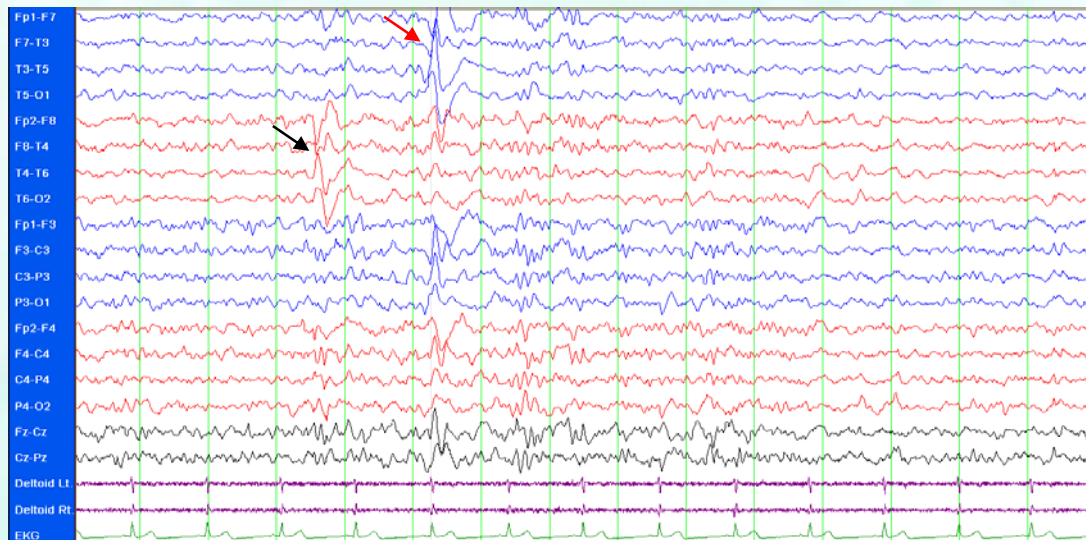
Figure 1: MRI revealed left hippocampal sclerosis and few tiny areas of increased signal intensity on T2WI and FLAIR sequences at subcortical white matter of bilateral frontal lobes



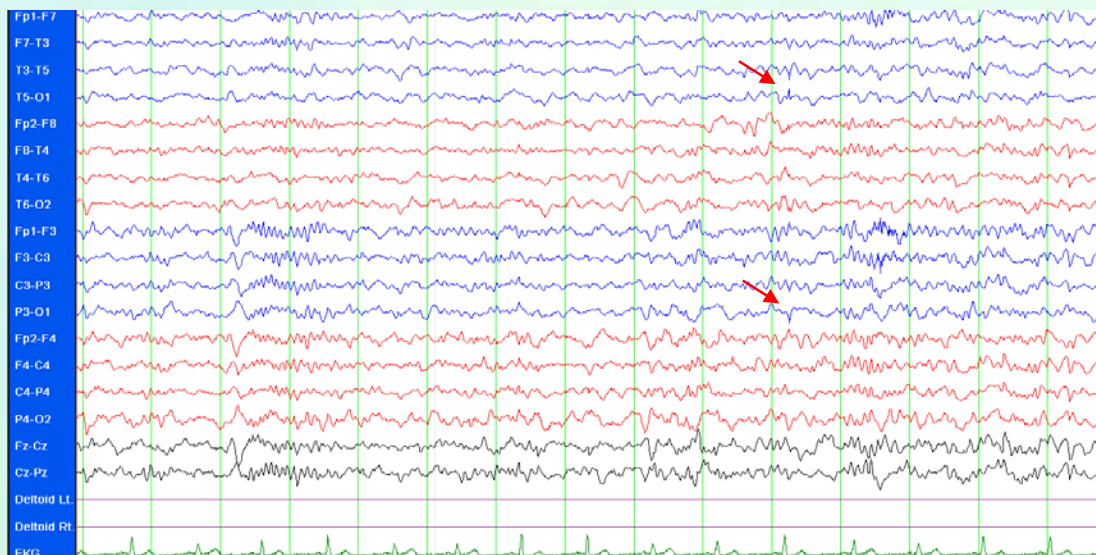
A.



B.



C (black arrow) and D (red arrow)



D.

Figure 2: depicted multiple independent spike foci (MISF) over bilateral cerebral hemispheres in antero-posterior (AP) bipolar montage. The pictures of IEDs in different foci are demonstrated: (A) right mid-to-posterior temporal regions (T4>T6); (B) right occipital region (O2); (C) right anterior temporal region (F8FT10); (D) left anterior temporal region (F7FT9); and (E) left posterior temporo-occipital regions (T5>O1). The frequency of their occurrence running from the most through the least frequent locations is shown as follows: (C) > (B) > (D) > (A) > (E).

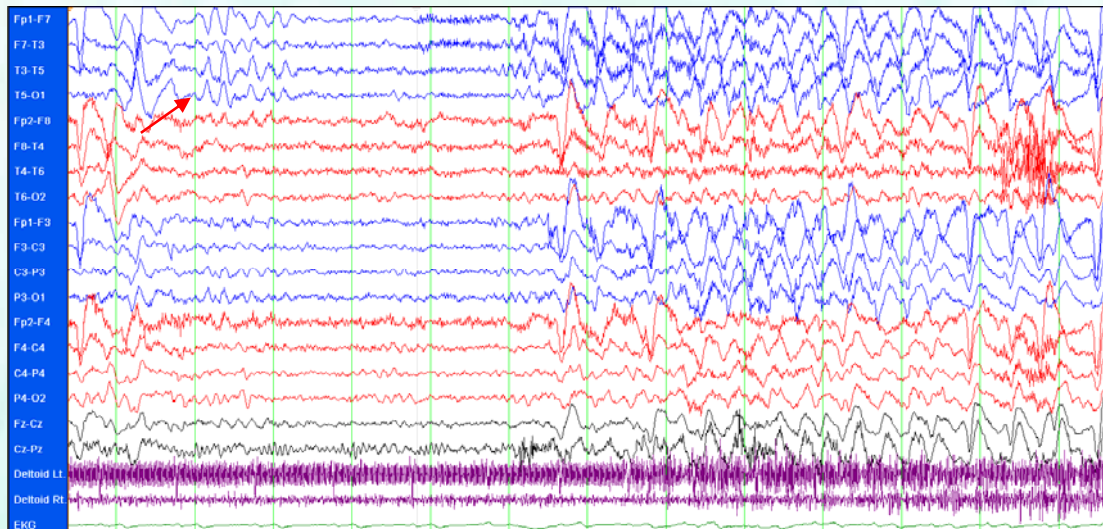


Figure 3: Ictal-EEG changes during five seizures showed ictal EEG onset over left temporal region in the form of medium-amplitude rhythmic theta activity.

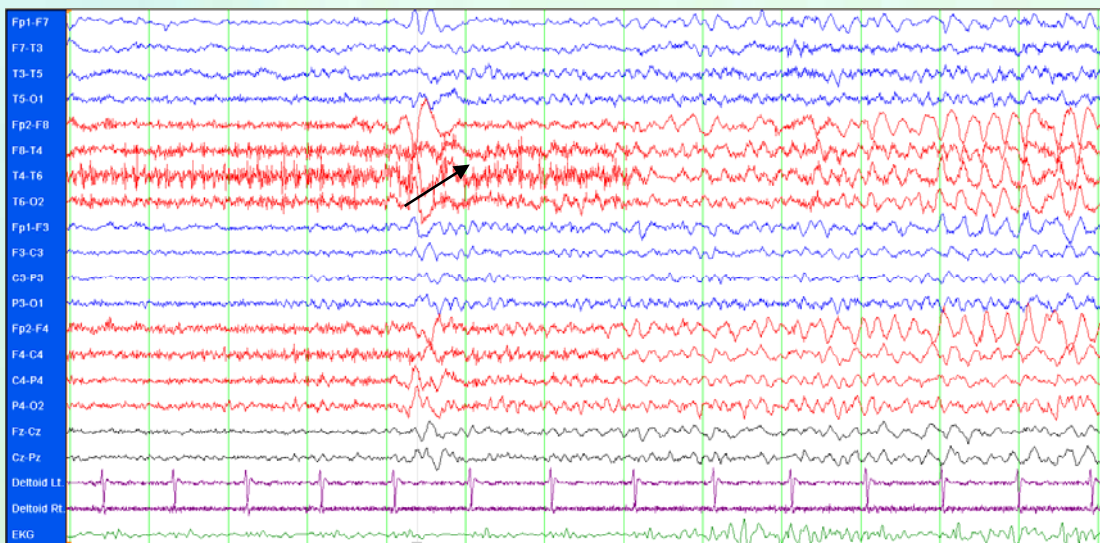


Figure 4: Ictal-EEG changes during one seizure revealed contralateral ictal EEG onset arising from the right temporal region.



## Interesting points

Malaria is parasitic infection which caused by Plasmodium species including *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P. malariae*. Malaria is common tropical parasitic infection especially in sub-Saharan Africa and South East Asia. In Thailand, incidence of malaria was reported to be 5 to 20 per 1000 population.<sup>1</sup> Clinical presentation of malaria is classified into two groups, complicated and uncomplicated malaria. Complicated malaria including cerebral malaria may present with anemia, hypoglycemia, metabolic acidosis, seizure, coma and multi-organ failure. Cerebral malaria is the most severe neurological manifestation. Cerebral malaria was defined as clinical syndrome characterized by profound loss of consciousness (Blantyre coma scale < 3) lasting for more than one hour, demonstration of asexual parasitemia on thick and thin blood smear, and exclusion of alternative cause of encephalopathy such as bacterial meningitis and viral encephalitis.<sup>2</sup> Seizures are common clinical presentation in acute phase of cerebral malaria. In acute cerebral malaria, postulated pathophysiology was that the brain insults could result from 1) sequestration of parasitized erythrocytes (PRBC) in microvasculature; 2) potential harmful effects of pro-inflammatory cytokines; and 3) endothelial injury and blood-brain barrier dysfunction.<sup>3</sup> Incidence of long-term epilepsy was uncertain, but may be up to 10% of patients.<sup>4,5,6</sup> A previous study of electroencephalographic findings in acute cerebral malaria revealed that most seizures in their patients arose from posterior temporo-parietal region which was a watershed area between the vascular territory of anterior and posterior circulation.<sup>7</sup> In the setting of impaired perfusion resulting from sequestration of PRBC in acute cerebral malaria, the watershed zone is vulnerable to the hypoxic insult. Only one case report of hippocampal sclerosis (HS) after cerebral malaria was published.<sup>8</sup> The number of cases with HS as the sequelae of cerebral malaria may be under-reported since the scarcity of MRI study in patients with long-term epilepsy after cerebral malaria. Hippocampus damage in cerebral malaria was noted in experimental animal studies.<sup>9</sup>

MISF defined as epileptic discharges which arise from at least three noncontiguous electrode positions with at least one focus in each hemisphere. MISF was mostly described in severe epilepsy syndromes including West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, and in patients with extensive bilateral brain lesions.<sup>10</sup> On the basis of potentially multiple brain areas being affected by acute cerebral malaria as described above, the presence of MISF in this interesting case may represent the long-term consequence of cerebral malaria for which causes multiple areas of potential epileptogenicity. Two practical points can be drawn from this case: 1) MISF can be seen in the epileptic patients after cerebral malaria, in addition to severe epilepsy syndromes and 2) In patients who suffer from chronic epilepsy after cerebral malaria and multiple AEDs fail to control seizures, a resective surgery can be deemed but a thorough presurgical evaluation with a scalp video-EEG monitoring is required. This is based on the fact that although the MRI shows single lesion there is still possibility of multiple areas of potential epileptogenicity in the patients with chronic epilepsy after cerebral malaria.

## Reference

1. Riganti M, Pongponratn E, Tegoshi T, Looareesuwan S, Punpoowong B, Aikawa M. Human cerebral malaria in Thailand: a clinico-pathological correlation. *Immunology letters*. 1990;25(1-3):199-205. Epub 1990/08/01.
2. Ngoungou EB, Preux PM. Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia*. 2008/09/09 ed2008. p. 19-24.
3. Idro, R., Marsh, K., John, C. C., & Newton, C. R. Cerebral Malaria: Mechanisms Of Brain Injury And Strategies For Improved Neurocognitive Outcome. *Pediatric Research*. 2010; 68(4):267-274.
4. Brewster DR, Kwiatkowski D, White NJ. Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet*. 1990; 336: 1039-43.
5. Idro R, Kakooza-Mwesige A, Balyejjussa S, et al. Severe neurological sequelae and behaviour problems after cerebral malaria in Ugandan children. *BMC Res Notes*. 2010; 3: 104.
6. Birbeck GL, Molyneux ME, Kaplan PW et al. (2010). Blantyre Malaria Project Epilepsy Study (BMPES) of neurological outcomes in retinopathy-positive paediatric cerebral malaria survivors: a prospective cohort study. *Lancet*. 2010;9: 1173-1181.
7. Crawley J, Smith S, Muthinji P, Marsh K, Kirkham F. Electroencephalographic and clinical features of cerebral malaria. *Arch Dis Child*. 2001;84(3):247-53.
8. Schijns OEMG, Visser-Vandewalle V, Lemmens EMP, Janssen A, Hoogland G. Surgery for temporal lobe epilepsy after cerebral malaria. *Seizure-Eur J Epilep*. 2008;17(8):731-4.
9. Stoltenburg-Didinger G, Neifer S, Bienzle U, Eling WM, Kremsner PG. Selective damage of hippocampal neurons in murine cerebral malaria prevented by pentoxifylline. *Journal of the neurological sciences*. 1993;114(1):20-4. Epub 1993/01/01.
10. Noriega-Sanchez A, Markand ON. Clinical and electroencephalographic correlation of independent multifocal spike discharges. *Neurology*. 1976; 26: 667-72
11. Ngoungou EB, Koko J, Druet-Cabanac M, Assengone-Zeh-Nguema Y, Launay MN, Engohang E, et al. Cerebral Malaria and Sequelar Epilepsy: First Matched Case-Control Study in Gabon. *Epilepsia*. 2006;47(12):2147-53.

## Epileptogenic zone localization using magnetoencephalography predicts seizure freedom in epilepsy surgery

\*†‡Dario J. Englot, \*‡Srikantan S. Nagarajan, \*†Brandon S. Imber, \*†Kunal P. Raygor, ‡Susanne M. Honma, ‡Danielle Mizuiri, \*‡Mary Mantle, \*‡§Robert C. Knowlton, \*‡§<sup>1</sup>Heidi E. Kirsch, and \*†‡<sup>1</sup>Edward F. Chang

*Epilepsia*, 56(6):949–958, 2015

doi: 10.1111/epi.13002

แปลและเรียบเรียงโดย น.พ. ชลเกียรติวัฒน์ ตรีพงษ์ และ พ.ญ. กาญจนา อ้นวงศ์

กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา

### บทนำ

ผู้ป่วยโรคลมชักที่ต้องการรักษาด้วยยานั้น พบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคลมชักชนิด focal epilepsy ทั้งหมด ผู้ป่วยเหล่านี้จะเข้าสู่กระบวนการผ่าตัดรักษา ซึ่งทำให้มีอัตราการหายขาดสูงถึง 2 ใน 3 ในผู้ป่วยที่เป็น temporal lobe epilepsy และมากกว่าครึ่งในผู้ป่วยที่เป็น extra-temporal lobe epilepsy แม้ว่าปัจจุบัน intracranial EEG ถือเป็นวิธีมาตรฐานในการ localization แต่ก็จะมีข้อจำกัดในแง่การครอบคลุมของ electrode และการต้องผ่าตัดถึงสองครั้ง

Magnetoencephalography (MEG) เป็นเครื่องมือชนิด non invasive ที่ใช้ตรวจหา interictal epileptic discharges (IED) เพื่อการ localization โดยอาศัยการทำงานร่วมกับ source imaging ซึ่งใช้ equivalent current dipole modeling ของ IED และ overlay ลงไปบนภาพ coregistered MRI ซึ่งทั้งสองกระบวนการ IED modeling และ dipole map overlay รวมเรียกว่า magnetic source imaging (MSI) ปัจจุบัน MEG ยังไม่เป็นที่นิยมและขาดข้อมูลด้าน clinical value โดยเฉพาะในแง่ของ surgical outcome ทั้งยังมีข้อสงสัยด้านเทคนิคของ source localization ในสมองส่วนลึก เช่น mesial temporal ทำให้ประโยชน์ของ

MEG นั้นยังไม่ปรากฏชัดเจน ผู้ทำการศึกษาจึงได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยกลุ่มใหญ่โดยทดสอบ concordance ของผลตรวจ MEG กับการตรวจอื่นๆ รวมทั้งหาความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจ MEG และ surgical outcome อีกด้วย

### วิธีวิจัย

ผู้ทำการศึกษาได้ทบทวน 348 MEG recording ของผู้ป่วยลมชัก 310 ราย ที่ถูกส่งมาประเมินเพื่อผ่าตัดที่ University of California, San Francisco (UCSF) Biomagnetic Imaging Laboratory (BIL) ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน 2547 - 30 มิถุนายน 2556 ในจำนวนนี้ 144 ได้รับการผ่าตัดภายหลังตรวจ MEG (275-channel whole-head axial gradiometer system (VSM MedTech, Port Coquitlam, BC, Canada)) แต่มีเพียง 132 รายที่มีระยะเวลาติดตามหลังผ่าตัดเกิน 1 ปี ผู้ในสถาบันนี้ผู้ป่วยที่ตรวจ MEG มักจะเป็น surgical candidate ที่ seizure focus localization ไม่ชัดเจนภายหลังการวิเคราะห์ผลของ scalp video EEG monitoring, 3T MRI และ neuropsychology (43% ของรายที่ทำ extratemporal resection และ 36% ของรายที่ทำ temporal lobectomy) ในรายที่ตรวจ MEG หลายครั้ง ผลการตรวจครั้งสุดท้ายจะถูกนำมาวิเคราะห์



ผู้ทำการศึกษาประเมิน concordance ของ MEG localization (lobar) กับตำแหน่งอ้างอิงดังต่อไปนี้

- 1) ตำแหน่งของ resection จาก postoperative MRI
- 2) ตำแหน่งจากผลตรวจ intraoperative และ extra-operative intracranial EEG ซึ่งแปลผลโดย epileptologist และ
- 3) ตำแหน่งของ lesion จาก MRI เกณฑ์กำหนด concordance & specific ถ้ามี MEG dipoles นอก lobe ไม่เกิน 10% ถ้าอยู่นอก lobe เกิน 10% จัดเป็น concordant และ non specific ส่วน concordant lateralization ใช้ในกรณี MEG dipoles อยู่ข้างเดียวกับตำแหน่งอ้างอิง และ discordant lateralization ถ้า MEG dipoles มากกว่า 50% อยู่ด้านตรงข้าม

## ผลการศึกษา

ในจำนวน 132 ราย ระยะเวลาติดตามหลังผ่าตัดเฉลี่ย 3.6 ปี อายุเฉลี่ย 27.3 ปี 55% เป็นผู้ชาย มี 103 ราย (78%) ที่ตรวจพบ MEG dipoles 25 ราย (19%) ตรวจไม่พบ และ 4 คน (3%) ตรวจพบแต่สัญญาณรบกวน ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างของอายุ ความถี่และระยะเวลาที่เป็นลมชักในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มนี้

ผลการตรวจ MEG concordant & specific กับตำแหน่ง resection 68 ราย (66%) กับผลตรวจ EcoG 62 ราย (67%) และตำแหน่ง MRI lesion 65 ราย (74%) เมื่อเปรียบเทียบกับตำแหน่งอ้างอิงทั้งสามโดยรวมพบว่า concordant แต่ non specific 9-13%, concordant lateralization 11-17% และ discordant พบได้ 5% และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มย่อยระหว่าง concordant & specific กับกลุ่ม non specific, concordant lateralization และ discordant รวมกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างผลตรวจ scalp EEG (localized, lateralized, non lateralized)  $p=0.56$  ผลตรวจ MRI (lesional, non lesional)  $p=0.73$  และชนิดลมชัก (temporal, extratemporal)  $p=0.59$

ภายหลังการผ่าตัด 92 ราย (70%) หายจากอาการชัก (Engel IA-D) โดย 67 ราย (51%) จัดอยู่ใน Engel class 1A ที่เหลือ 13 ราย (10%), 17 ราย (13%) และ 10 ราย (8%) จัดเป็น Engel class II, III, IV ตามลำดับ โดยในกลุ่ม concordant & specific มี 85% จัดเป็น Engel I และมีเพียง 37% ที่จัดเป็น Engel I ในกลุ่ม non specific, concordant lateralization และ discordant รวมกัน ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.001$ ) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ MEG ผล concordant & specific มีสัดส่วนคนที่หายจากชักมากกว่า ทั้งในกลุ่มที่มี localized ictal scalp EEG ( $p=0.02$ ) และ non localized EEG ( $p=0.002$ ) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า MEG เป็นประโยชน์แม้ในรายที่ผล scalp EEG ไม่ชัดเจน โดยภาพรวม concordant & specific MEG ทำนายโอกาสหายจากชักด้วย odds เท่ากับ 5.11

## วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า MEG เป็นเครื่องมือชนิด non invasive ที่มีประโยชน์ในการ seizure focus localization ช่วยทำนายผลการผ่าตัดได้ มีอัตรา concordant ที่สูงเมื่อเทียบกับ MRI และ intracranial EEG และให้ผลที่แม่นยำแม้ในกลุ่มที่มี non localized scalp EEG การศึกษาในอดีตโดย Stefan et al พบว่า MEG มี sensitivity ถึง 70% (455 ราย) ในการตรวจพบ IED และช่วยในการ localization 89% (131 รายที่ผ่าตัด) บางการศึกษาพบว่า MEG ช่วย localize มากกว่า EEG และให้ผลที่ concordant กับผลการตรวจ intracranial EEG (subdural และ Stereo EEG) บางรายงานพบ MEG ช่วยในการวางแผน intracranial electrode implantation ไปจนถึงช่วยวางแผนการผ่าตัด ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ non randomized, retrospective และ selective bias เลือกเฉพาะรายที่ผลการตรวจเบื้องต้นไม่ชัดเจนมาตรวจ MEG แต่จุดเด่นคือ การศึกษาขนาดใหญ่และมีการติดตามผลหลังการผ่าตัด

## สรุป

Magnetoencephalography เป็นเครื่องมือที่มีประโยชน์ในการประเมินเพื่อการผ่าตัดเนื่องจากให้ผล localization ที่ถูกต้องและแม่นยำใกล้เคียงกับการตรวจเบื้องต้นวิธีอื่น

# Photo Gallery



ภาพถ่ายรวมจาก Invited speakers ทุกท่าน ระหว่างวันที่ 22-24 กรกฎาคม พ.ศ. 2558







Prof. Byung-In Lee



Prof. Tim Wehner



Welcome dinner party : วันที่ 23 กรกฎาคม พ.ศ. 2558





## International Epilepsy Day

ในปีหน้า พ.ศ. 2559 นี้ ประเทศไทยจะเข้าร่วมการรณรงค์พร้อมๆ กับหลายประเทศทั่วโลกให้ทุกคนตระหนักในความสำคัญของการดูแลผู้ป่วยโรคลมชักและเข้าใจเรื่องโรคลมชักให้ดีขึ้นในวัน International Epilepsy Day ซึ่งจะจัดขึ้นอย่างสม่ำเสมอทุกปี ในวันจันทร์ สัปดาห์ที่ 2 ของเดือนกุมภาพันธ์ ซึ่งในปีหน้านี้จะตรงกับวันจันทร์ที่ 9 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 หากท่านใดสนใจอาจเข้าไปเยี่ยมชม website ที่ [www.epilepsy.org](http://www.epilepsy.org)



# แนะนำเครื่องมือช่วยในการใช้เอกสาร

