



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.3, September - December, 2016

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 www.thaiepilepsysociety.com



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

Vol.3, September-December, 2016

CONTENTS



บรรณาธิการแถลง : พ.ญ.กมรวรรณ กัตัญญวงค์	1-2
Hot topic 1 : Novel medical anti-seizure treatment : ผศ.นพ.สรวีศ วีรวรรณ	3-5
Hot topic 2 : Epilepsy Surgery: Made It Easy : ผศ.นพ.บรรพต สิทธินามสุวรรณ	6-26
Epilepsy Continuum: Localizing and Lateralizing Signs in Epilepsy : นพ.ชาคร จันทรสกุล	27-36
สรุปการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมโรคลมชักฯ : A new Lacosamide monotherapy and other clinical applications พญ.กมรวรรณ กัตัญญวงค์	37-45
Highlight International Conference : พญ.ศิโรรัตน์ สุวรรณโชติ	46-52
EEG quiz : นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย	53-57
Journal watch: Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study พ.ญ.สิริญา ปิติปัญญากุล และ นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย	58-64
Interesting case : นพ.ทองแดง ฝูงใหญ่ และทีมอาจารย์จาก รพ พระมงกุฎเกล้า	65-71
Original article: Factors Related to Neuropsychological Outcome after Epilepsy Surgery : นพ.ชลวิวัฒน์ ตรีพงษ์	72-82
Photo Gallery	83-94
ข่าวประชาสัมพันธ์	95

บรรณาธิการแถลง

เรียนท่านสมาชิกสมาคมโรคลมชักฯ และท่านผู้สนใจทุกท่าน

Epilepsy Digest ฉบับที่ท่านกำลังอ่านอยู่นี้เป็นเล่มที่สามและเป็นเล่มสุดท้ายของปี พ.ศ. 2559 ก่อนที่จะขึ้นศักราชใหม่ในเร็ววัน หากแต่กว่าท่านผู้อ่านจะได้ยลโฉม digest เล่มนี้ก็อาจจะผ่านช่วงเวลาของการส่งท้ายปีเก่าต้อนรับปีใหม่ไปแล้ว อย่างไรก็ตามทางกองบรรณาธิการก็หวังให้ท่านผู้อ่านทุกท่านประสบแต่สิ่งดีๆ ในปีใหม่นี้ถ้วนทั่วกัน

ในปี พ.ศ. 2559 คงเป็นที่ทราบกันดีถึงความสูญเสียอันยิ่งใหญ่ของคนทั้งแผ่นดิน พวกเราสูญเสียพระมหากษัตริย์อันเป็นที่รักยิ่งของปวงชนชาวไทย พระบาทสมเด็จพระปรมินทรมหาภูมิพลอดุลยเดชมหิตลธิเบศรามาธิบดีจักรีนฤเบดินทรสยามินทราธิราชบรมนาถบพิตร พระองค์ท่านได้ทรงงานหนักในหลายๆ ด้านตลอดรัชสมัยของท่านเพื่อให้ความเป็นอยู่ของประชาชนชาวไทยได้อยู่ดีกินดีและมีความเจริญก้าวหน้าทัดเทียมประเทศอื่น ซึ่งในประการหลังนั้นรวมถึงงานด้านการแพทย์และสาธารณสุข ดังนั้นแม้จะเป็นช่วงเวลาถึงความสูญเสียอันยิ่งใหญ่แต่ประชากรทุกหมู่เหล่าได้น้อมใจตั้งมั่นที่จะทำความดีไม่ว่าจะเป็นเรื่องเล็กหรือเรื่องใหญ่ เพื่อสืบสานปณิธานในการทำความดีตามรอยพ่อหลวงสืบไป กระแสพระราชดำรัสหรือพระบรมราโชวาทในอดีตในหลายๆ โอกาสนั้นเป็นดังเครื่องยึดเหนี่ยวจิตใจเพื่อสร้างความดีของบุคคลในชาติ กองบรรณาธิการ Epilepsy Digest จึงขออันเชิญพระบรมราโชวาทของพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวภูมิพลอดุลยเดชที่พระราชทานในงานพระราชทานปริญญาบัตรมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เมื่อวันที่ 22 มิถุนายน พ.ศ. 2522 เพื่อให้เหล่าแพทย์ท่านผู้อ่านได้เป็นแนวทางปฏิบัติให้มีความเจริญก้าวหน้าในชีวิตและร่วมใจทำหน้าที่ของแพทย์ของท่านให้ดียิ่งขึ้นต่อไปและมีส่วนร่วมในการดูแลสังคมให้มีความดีความงามเกิดขึ้น ดังนี้

“... การทำงานใดๆ ไม่ว่าเล็ก ใหญ่ ย่าง ยาก ถ้าย่อหย่อนจากความเพียรแล้วยากที่จะสำเร็จเรียบร้อยทันเวลาได้ การฝึกฝนความเพียร ถึงหากแรกๆจะรู้สึกเหนื่อยลำบาก แต่พอได้เพียรจนเป็นนิสัยแล้ว ก็จะกลับเป็นพลังสำคัญที่คอยกระตุ้นเตือน ให้ทำงานอย่างจริงจัง ด้วยใจร่าเริง และเมื่อใดพลังของความเพียรนั้นเกิดขึ้น เมื่อนั้นการทำงานทั้งหลายก็สำเร็จได้โดยง่ายและรวดเร็ว ...”

สำหรับเนื้อหาของ Epilepsy digest ฉบับนี้ยังอัดแน่นด้วยคุณภาพเฉกเช่นทุกครั้ง คณะกองบรรณาธิการต้องขอกราบขอบพระคุณแพทย์ผู้เชี่ยวชาญบทความทุกท่านที่ได้มอบบทความทางวิชาการที่น่าสนใจมา ณ ที่นี้ในเล่มนี้มีความพิเศษเพิ่มเติมโดยเรามี original article จากการวิจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยโรคลมชักมาให้เรียนรู้ร่วมกันด้วยค่ะ

พ.ญ.กมรวรรณ กัตถุญวงศ์

บรรณาธิการ

รายนามชื่อคณะกองบรรณาธิการ Epilepsy Digest

บรรณาธิการ: พ.ญ.กมรวรรณ กัตถุญวงศ์

ผู้ช่วยบรรณาธิการ: พ.ญ.กนกวรรณ บุญญพิศิษฐ์

กองบรรณาธิการ

พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสต์

พ.ญ.กาญจนา อ้นวงศ์

พ.ญ.พาสีร์ สิทธินามสุวรรณ

พ.ญ.ศศิวิมล โฆษขุนพันธ์

น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล

น.พ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย

น.พ.ชัยศ คงคติธรรม

น.พ.สรวิศ วีรวรรณ

น.พ.กฤษณชัย ชมโท

น.พ.ชาคร จันทร์สกุล

Novel medical anti-seizure treatment

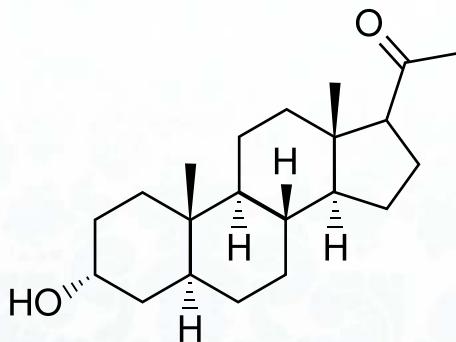
พศ.อุว. สรวิศ วิวรรณ

ภาควิชาเภสัชศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ยากันชักที่มีอยู่ในปัจจุบันมีจำนวนมากกว่า 20 ชนิดได้นำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคลมชัก แต่มีจำนวนผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 ที่ไม่ตอบสนองต่อยากันชักหรือไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ ดังนั้นการศึกษาค้นคว้ายากันชักชนิดใหม่หรือวิธีการรักษาโรคลมชักแบบใหม่รวมถึงการผ่าตัดรักษาจึงมีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในที่นี้จะขอกล่าวถึงยาชนิดใหม่ที่อาจนำมาใช้รักษาอาการชัก หรือภาวะชักต่อเนื่องได้ในอนาคตดังนี้¹

1. Allopregnanolone (neurosteroid)
2. Valnoctamide and sec-Butylpropylacetamide
3. Cannabidiol

Allopregnanolone



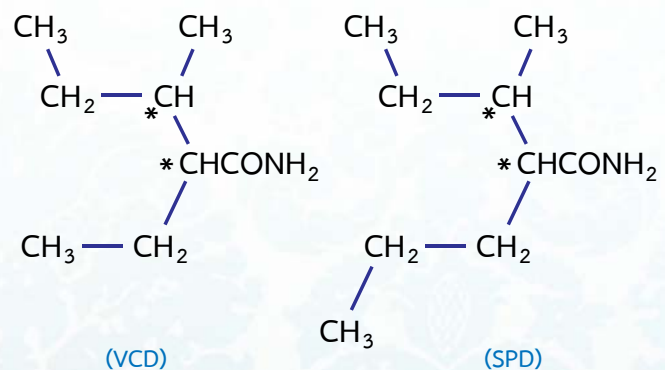
Allopregnanolone (SAGE-547)

Neurosteroid จะออกฤทธิ์ที่ gamma-aminobutyric acid-A (GABA-A) receptor ทั้งในส่วนของ synaptic และ extrasynaptic receptors เป็นที่ทราบกันทั่วไปว่าเมื่อมีอาการชักต่อเนื่องเป็นเวลานานจะทำให้ synaptic GABA-A receptor เปลี่ยนแปลงตำแหน่งไปใน cytosol ทำให้การใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepine ไม่ได้ผล² แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ไม่มีผลต่อ extrasynaptic receptor

Allopregnanolone (metabolite ของ progesterone) เป็นยาในกลุ่ม neurosteroid ที่ได้ผลในการรักษาอาการชักในสัตว์ทดลอง³

ปัจจุบันมีการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่อง เพื่อทดแทนยาในกลุ่ม anesthetic agent ที่กำลังค่อยๆ ลดยาลงจนหยุดยา พบว่าในผู้ป่วย 4 ราย (ผู้ใหญ่ 2 ราย เด็ก 2 ราย) ที่มีการรายงาน ได้ผลดีจากการใช้ยา allopregnanolone ไม่มีอาการชักซ้ำ^{4,5} ดังนั้นในอนาคต allopregnanolone น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่องที่ไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม benzodiazepine แต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในด้านประสิทธิภาพและผลข้างเคียงต่างๆของยาต่อไป

Valnoctamide (VCD) and sec-Butyl-propylacetamide (SPD)

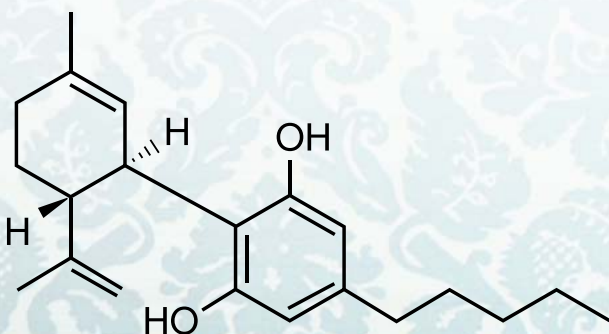


Valnoctamide เป็นยาในกลุ่ม second-generation ของ valproic acid (VPA) โดยเป็น CNS-active chiral constitutional isomer ของ valpromide (amide derivative of valproic acid) ส่วน SPD เป็นสารที่เพิ่ม carbon 1 ตัว จาก VCD

จากการศึกษาพบว่า VCD มีฤทธิ์รักษาอาการชักมากกว่า VPA ประมาณ 3-17 เท่า สามารถเข้าไปออกฤทธิ์ในสมองได้ดีกว่ายา VPA โดยออกฤทธิ์ที่ GABA-A receptor แต่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์น่าจะเป็นคนละตำแหน่งกับยา benzodiazepine ทำให้อาจได้ผลในการรักษาผู้ป่วย benzodiazepine-resistant status epilepticus⁶ ส่วน SPD ก็ออกฤทธิ์ที่ GABA-A receptor เช่นเดียวกันและยังอาจนำใช้รักษาโรคไมเกรนได้ด้วย⁷ ยาทั้งสองชนิดได้มีการนำมาทดลองประสิทธิภาพในการรักษาอาการชักในสัตว์ทดลองพบว่าทั้งสองชนิดได้ผลดีในสัตว์ทดลองที่มีอาการชัก ส่วนในภาวะชักต่อเนื่องพบว่า SPD ในขนาดสูงได้ผลในการรักษาภาวะชักต่อเนื่องในสัตว์ทดลองเทียบเท่ากับ propofol และ pentobarbital โดยสามารถหยุดอาการชักได้เร็วเมื่อให้ยาภายใน 20-60 นาทีหลังจากเริ่มมีภาวะชักต่อเนื่องและสามารถให้ฉีดยากลับเนื้อได้ นอกจากนี้ยังพบว่า SPD มีคุณสมบัติ neuroprotection และ cognitive sparing ร่วมด้วย¹

ได้มีการนำยา VCD มาทดลอง (phase II) ในการรักษาผู้ป่วย acute mania พบว่ามีการทนต่อยาได้สูง มีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง นอกจากนี้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาทั้งสองชนิดไม่พบ teratogenic (neural tube defect) และ hepatotoxic effect เหมือนที่พบในยา VPA^{8,9} ทำให้เป็นยาที่มีโอกาสนำมาใช้แทน VPA ได้ในอนาคต ทั้งการที่เป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์กว้างเหมือนกันแต่มีประสิทธิภาพดีกว่าและผลข้างเคียงที่น้อยกว่า

Cannabidiol



ในอดีตมีข้อมูลที่เชื่อว่ากัญชาหรือส่วนประกอบในกัญชาอาจจะมีฤทธิ์รักษาอาการชักได้ จึงมีผู้นำ cannabidiol (CBD) ซึ่งเป็นสารตัวหนึ่งในกัญชามาศึกษาเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองพบว่า CBD ได้ผลในการรักษาอาการชัก¹⁰ นอกจากนี้ยังพบว่ามีฤทธิ์ด้านการอักเสบและมีคุณสมบัติ neuroprotective ร่วมด้วย¹

กลไกการออกฤทธิ์ของ CBD ยังไม่ชัดเจน แต่อาจเป็นไปได้จาก 3 กลไกต่อไปนี้¹

1. ฤทธิ์ anti-neuroinflammatory โดยการยับยั้งการสร้าง TNF α และการเป็น potent inhibitor ของ adenosine uptake
2. ฤทธิ์ anti-glutamatergic ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ Voltage Dependent Anion Channel-1 (VDAC-1) ซึ่งมีผลต่อ intracellular calcium mobilization
3. ผลต่อจำนวนของ transient receptor potential (TRP) channels

จากการศึกษารวบรวมรายงานการใช้กัญชาที่มี CBD ปริมาณมากมารักษาผู้ป่วยโรคลมชักพบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยากันชัก¹¹ ต่อมาได้มีการรวบรวมรายงานผลของการให้ยา CBD ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นโรคลมชัก พบว่า ร้อยละ 61 มีอาการชักลดลง¹²

จากผลการศึกษาล่าสุดของการให้ CBD เพื่อรักษาอาการชักในผู้ป่วย tuberous sclerosis complex 18 ราย พบว่าผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งมีอัตราการตอบสนองที่ดีอย่างน้อย 50% เมื่อติดตามที่ระยะเวลา 1 ปี และพบว่าที่ระยะเวลา 3 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับ CBD ร่วมกับ clobazam มีการตอบสนองที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา clobazam ร่วมด้วย (58% กับ 33%)¹³

ปัจจุบันได้เริ่มมีการศึกษาแบบ randomized placebo-controlled ของการใช้ CBD ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น Dravet syndrome และ Lennox-Gastaut syndrome เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยา ซึ่งยังคงต้องติดตามผลการรักษาต่อไป

การทนต่อยา CBD ในสัตว์ทดลอง และข้อมูลผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก ไม่ได้แตกต่างจากที่พบในยากันชักชนิดอื่นๆ ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงเช่น ผลต่อการเกิดมะเร็ง ผลต่อการสืบพันธุ์ ยังต้องอาศัยการศึกษาอื่นๆ เพิ่มเติมมากขึ้น

Reference

1. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). *Epilepsy Research* 2015; 111:85-141
2. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005; 25:7724-7733
3. Rogawski MA, Loya CM, Reddy K, et al. Neuroactive steroids for the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 6):93-98
4. Vaitkevicius H, Ng M, Moura L, et al. Successful allopregnanolone treatment of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: first in man experience. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 6):114
5. Broomall E, Natale JE, Grimason M, et al. Pediatric super-refractory status epilepticus treated with allopregnanolone. *Ann Neurol* 2014; 76:911-915
6. Spanpanato J and Dudek FE. Valnoctamide enhances phasic inhibition: A potential target mechanism for the treatment of benzodiazepine-refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2014; 55:e94-e98
7. Kaufmann D, Bates EA, Yagen B, et al. sec-Butylpropylacetamide (SPD) has antimigraine properties. *Cephalalgia* 2016; 36:924-35
8. Hen N, Shekh-Ahmad T, Yagen B, et al. Stereoselective pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis of sec-butylpropylacetamide (SPD), a new CNS-active derivative of valproic acid with unique activity against status epilepticus. *J. Med. Chem* 2013; 56:6467-6477
9. Shekh-Ahmad T, Hen N, Yagen B, et al. Stereoselective anti-convulsant and pharmacokinetic analysis of valnoctamide, a CNS-active derivative of valproic acid with low teratogenic potential. *Epilepsia* 2014; 55:353-361
10. Devinsky O, Cilio R, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55:791-802
11. Gedde AA and Maa E. Whole cannabis extract of high concentration cannabidiol may calm seizures in highly refractory pediatric epilepsies. In: American Epilepsy Society Annual Meeting. 2013; 3.330
12. Szaflarski JP and Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy - From receptors to clinical response. *Epilepsy & Behavior* 2014; 41:277-282
13. Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2016; 57:1617-1624

Epilepsy Surgery: Made It Easy

พศ.อุว.บรสบท สิกธินามสุวรณ

สาขาวิชาประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เป็นที่ทราบกันดีว่าโรคลมชักมีผลกระทบหลายอย่างต่อผู้ป่วยทั้งทางด้านร่างกาย จิตประสาท สังคม หน้าที่การงาน และคุณภาพชีวิต¹ ผู้ป่วยโรคลมชักส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อยาชัก สามารถควบคุมการชักได้ดี อย่างไรก็ตามร้อยละ 30 ถึง 40 ของผู้ป่วยโรคลมชักจะกลายเป็นโรคลมชักดื้อยา (drug-resistant epilepsy, medically intractable epilepsy, refractory epilepsy หรือ pharmacoresistant epilepsy) ซึ่ง International League Against Epilepsy (ILAE) Task Force มีความเห็นว่าการใช้คำว่า drug-resistant epilepsy ซึ่งหมายถึงโรคลมชักดื้อยาไม่เหมาะสมมากกว่าการใช้คำว่า intractable epilepsy หรือ refractory epilepsy เนื่องจากคำว่า intractable และ refractory มักใช้ในกรณีที่โรคไม่มีโอกาสหายขาด มีการให้นิยามของโรคลมชักดื้อยาไว้ค่อนข้างหลากหลาย นิยามของโรคลมชักดื้อยาซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายคือโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อยาชักที่เหมาะสมตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปทั้งในแง่ชนิด ขนาด วิธีการให้ยา รวมทั้งผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ โดยยากันชักที่ได้รับอาจได้ยาทีละชนิด (monotherapy) หรือได้หลายชนิดพร้อมกัน (polytherapy)²

ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักดื้อยา มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดโรคลมชัก (surgical candidate for epilepsy surgery) แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยโรคลมชักจำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับการคัดกรองผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดและส่งต่อผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่มีศักยภาพในการตรวจประเมินก่อนการผ่าตัด (presurgical evaluation) และผ่าตัดรักษาโรคลมชัก การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดเป็นสิ่งสำคัญซึ่งนำไปสู่ผลการรักษาที่ดี ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะหายจากโรคลมชักได้หรือมีความรุนแรงของการชักลดลง รวมทั้งมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การตรวจประเมินก่อนการผ่าตัดโรคลมชักระบุในตารางที่ 1 กรณีที่ผลการตรวจประเมินก่อนผ่าตัดบ่งชี้ว่าผู้ป่วยเหมาะสมสำหรับการผ่าตัดโรคลมชัก จึงจะทำการเลือกวิธีการผ่าตัดที่เหมาะสมต่อไป

กลุ่มโรคลมชักที่สามารถรักษาได้โดยการผ่าตัด (surgically remediable epilepsy syndrome) ได้แก่ hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasia เนื้องอกสมองซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคลมชัก เช่น dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET), ganglioglioma โรคหลอดเลือดสมองซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคลมชัก เช่น cavernous malformation (cavernoma) โรคลมชักซึ่งมีสาเหตุจากสมองซีกเดียว (hemispheric epilepsy) เช่น hemimegalencephaly, Rasmussen's encephalitis ตารางที่ 2 สรุปเกี่ยวกับกลุ่มโรคลมชักที่สามารถรักษาได้โดยการผ่าตัดรวมทั้งทางเลือกในการผ่าตัดของแต่ละโรค

ตารางที่ 1 การตรวจประเมินก่อนการผ่าตัดโรคลมชัก

Non-invasive study		Invasive study	
Clinical evaluation	History of seizure	Invasive electrophysiological evaluation	Subdural electrode
	Semiology		Depth electrode
	Antiepileptic drugs		StereoEEG
Electrophysiological evaluation	Scalp EEG		Invasive video-EEG monitoring
	Video-EEG monitoring		Intraoperative electrocorticography
	MEG		
Structural brain imaging	MRI brain (high resolution)	Cortical mapping	Cortical stimulation and mapping
	CT brain (for calcified lesion)		
Neuropsychological evaluation	Neuropsychological testing		
	Wada test		
Functional brain imaging	Functional MRI		
	SPECT		
	PET		
Co-registration study	SISCOM (SPECT + MRI)		
	PET + CT or PET + MRI		
	EEG + functional MRI		
	EEG + MRI		
	MEG + MRI		
Psychosocial evaluation	Psychiatric evaluation		
	Family		
	Occupation, learning		

CT = computerized tomography; EEG = electroencephalography; MEG = magnetoencephalography;

MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography;

SISCOM = subtraction ictal SPECT co-registered with MRI; SPECT = single photon emission computerized tomography

ตารางที่ 2 กลุ่มโรคลมชักที่สามารถรักษาได้โดยการผ่าตัดและทางเลือกในการผ่าตัด

กลุ่มโรคที่สามารถพิจารณาผ่าตัดได้โดยอาศัย non-invasive study	
โรค	ทางเลือกในการผ่าตัด
Unilateral hippocampal sclerosis or mesial temporal lobe epilepsy	Standard anterior temporal lobectomy Selective amygdalohippocampectomy
Structural epileptogenic lesion เช่น brain tumor, cavernous malformation, cortical dysplasia ที่อยู่ห่างหรือไม่ซ้อนทับ eloquent cortical area	Lesionectomy Intraoperative electrocorticography
Hemispheric epilepsy เช่น hemimegalencephaly, Rasmussen's encephalitis, Sturge-Weber syndrome, hemispheric hypoxic-ischemic brain injury	Functional hemispherectomy Anatomical hemispherectomy Hemispherotomy
Lobar และ multilobar lesion เช่น cortical dysplasia	Lobectomy, multilobar resection Lobar disconnection, multilobar disconnection
Multifocal epilepsies	Corpus callosotomy Vagus nerve stimulation Deep brain stimulation
Landau-Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia), epileptogenic lesion ที่อยู่ใกล้หรือซ้อนทับ eloquent cortical area	Multiple subpial transections Responsive neurostimulation
Unilateral hippocampal lesion with ipsilateral dominant memory Unilateral mesial temporal lobe epilepsy with normal hippocampus	Hippocampal transections

กลุ่มโรคที่จำเป็นต้องอาศัย invasive study เพื่อพิจารณาการผ่าตัด	
โรค	ทางเลือกในการผ่าตัด
Bilateral hippocampal sclerosis or mesial temporal lobe epilepsy	Intracranial EEG for lateralization of epileptogenic side Standard anterior temporal lobectomy or selective amygdalohippocampectomy on epileptogenic side
โรคลมชักที่ non-invasive study ได้ผลขัดแย้งกันหรือโรคลมชักที่ไม่สามารถระบุจุดกำเนิดชักได้จาก scalp EEG	Intracranial EEG for localization of epileptogenic focus Resective surgery หรือ topectomy ในกรณีที่สามารถระบุจุดกำเนิดชักได้จาก intracranial EEG
Structural epileptogenic lesion ที่อยู่ใกล้หรือซ้อนทับ eloquent cortical area	Intracranial EEG with extraoperative cortical mapping Awake craniotomy with intraoperative cortical mapping Multiple subpial transections Responsive neurostimulation
Focal epilepsy with normal MRI (non-lesional focal epilepsy)	Intracranial EEG for localization of epileptogenic focus Resective surgery หรือ topectomy ในกรณีที่สามารถระบุจุดกำเนิดชักได้จาก intracranial EEG

ในแง่การผ่าตัดโรคลมชัก อาจแบ่งการผ่าตัดออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. Resective surgery หรือ curative surgery เป็นการผ่าตัดเพื่อหวังผลให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคลมชัก หลักการสำคัญคือการตัดจุดกำเนิดชักในสมองออก เช่น lesionectomy, selective amygdalohippocampectomy

2. Functional surgery หรือ palliative surgery เป็นการผ่าตัดเพื่อหวังผลให้ความรุนแรงและความถี่ของการชักลดลง ไม่ได้หวังผลให้หายขาดจากโรคลมชัก มักพิจารณาการผ่าตัดชนิดนี้ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่เหมาะสมสำหรับ resective surgery การผ่าตัดชนิดนี้แบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

2.1 Disconnection procedure คือการตัดวงจรทางเชื่อมในสมอง เช่น corpus callosotomy, multiple subpial transections

2.2 Neurostimulation คือการผ่าตัดฝังอุปกรณ์กระตุ้นระบบประสาท เช่น vagus nerve stimulation, deep brain stimulation

ตารางที่ 3 การแบ่งชนิดการผ่าตัดโรคลมชัก

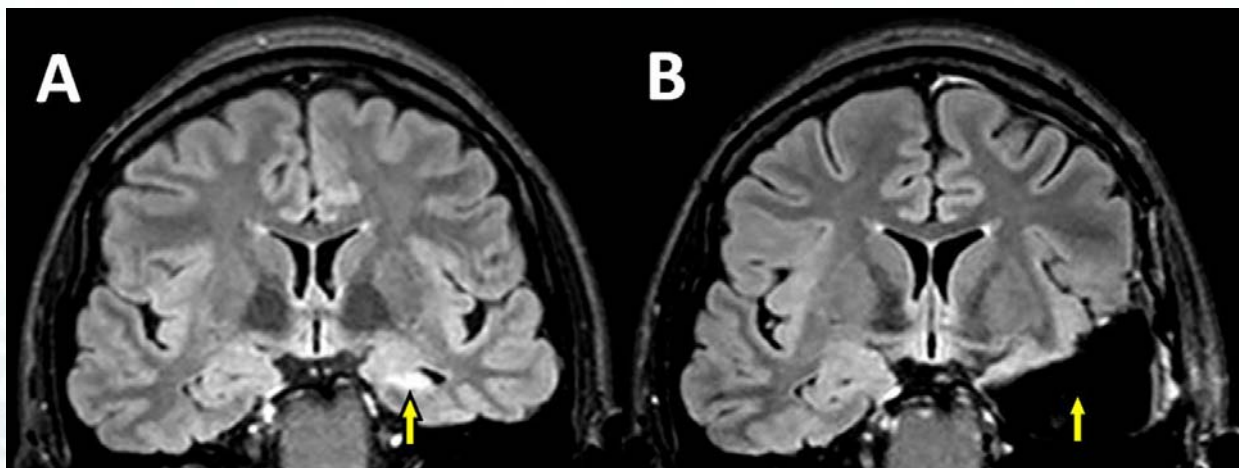
Resective (curative) surgery		Functional (palliative) surgery	
Temporal lobe surgery	Standard anterior temporal lobectomy	Disconnection procedure	Corpus callosotomy
	Selective amygdalohippocampectomy		Multiple subpial transections
	Lesionectomy		Hippocampal transections
	Tailored resection		
Extratemporal lobe surgery	Lesionectomy	Neurostimulation	Vagus nerve stimulation
	Topectomy		Deep brain stimulation
	Lobectomy		Responsive neurostimulation
	Multilobar resection		
	Lobar disconnection		
	Multilobar disconnection		
Hemispheric surgery	Tailored resection		
	Anatomical hemispherectomy		
	Functional hemispherectomy		
Combined surgery	Hemispherotomy		
	Lobectomy plus corpus callosotomy	Topectomy plus multiple subpial transections	
	Lobectomy plus multiple subpial transections		
	Corpus callosotomy plus vagus nerve stimulation		

Temporal lobe surgery

เป็นการผ่าตัดโรคลมชักที่มีจุดกำเนิดชักอยู่ใน temporal lobe เป็น resective surgery ที่ทำกันมากที่สุดและได้ผลในการรักษาโดยรวมดีกว่ากลุ่ม extratemporal surgery

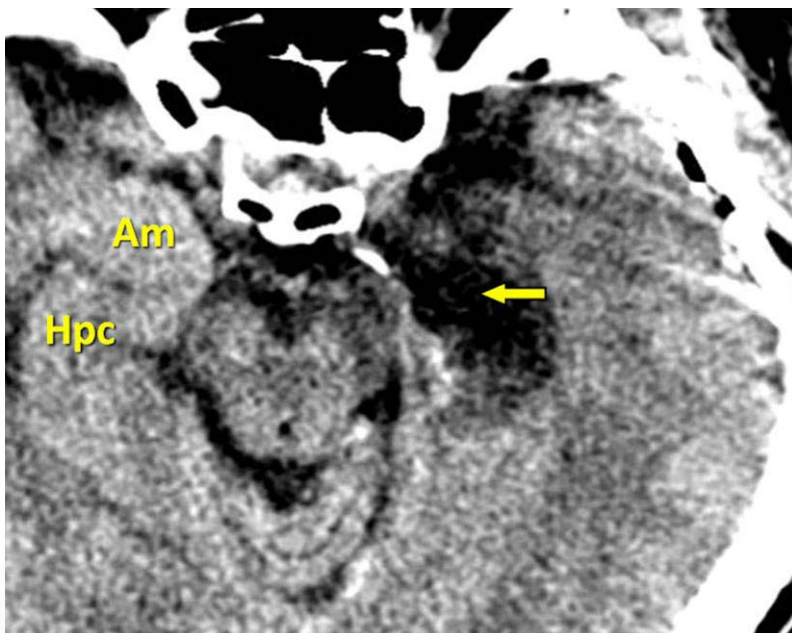
A. Standard anterior temporal lobectomy (ATL) เป็นการตัด lateral temporal lobe ทางส่วนหน้า ร่วมกับ mesial temporal structure ซึ่งได้แก่ hippocampus, parahippocampal gyrus และ amygdala (ภาพที่ 1) ใช้ในการรักษา mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) เช่น hippocampal sclerosis, hippocampal tumor, amygdala tumor รวมทั้งใน MTLE ที่มีความผิดปกติของ lateral temporal lobe ร่วมด้วย

ในการตัด lateral temporal lobe ของสมองข้างที่เด่นเกี่ยวกับภาษา (language-dominant hemisphere) จะตัดไม่เกิน 4.5 เซนติเมตรโดยวัดจากปลายหน้าสุด (tip) ของ temporal lobe ในแนวของ middle temporal gyrus ในขณะที่สมองข้างที่ไม่เด่นเกี่ยวกับภาษา (language-non-dominant hemisphere) สามารถตัดได้เพิ่มขึ้นเป็น 5 เซนติเมตร โดยทั่วไปความยาวในการตัด hippocampus จะประมาณ 3 เซนติเมตรจากขอบหน้าสุดของ hippocampus งานวิจัยของ Joo และคณะในปี ค.ศ. 2005 พบว่ากลุ่มผู้ป่วย MTLE ที่มี seizure freedom หลังผ่าตัดมีความยาวของ hippocampus (32.7 ± 7.7 มิลลิเมตร) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วย MTLE ที่ไม่มี seizure freedom หลังผ่าตัด (25.1 ± 7.3 มิลลิเมตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$) โดยที่ extent ของ hippocampal sclerosis และความยาวในการตัด lateral temporal lobe ไม่มีผลต่อ seizure freedom³ ในขณะที่งานวิจัยของ Helmstaedter และคณะในปี ค.ศ. 2011 รายงานว่าความยาวของการตัด hippocampus และปริมาตรของ hippocampus ที่ถูกตัดออกไม่มีผลต่อ seizure outcome หลังผ่าตัด⁴



ภาพที่ 1 ภาพ A: MRI brain (FLAIR, coronal view) ของผู้ป่วย hippocampal sclerosis ข้างซ้าย (ลูกศร) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด standard anterior temporal lobectomy ภาพ B: MRI ของผู้ป่วยรายเดียวกันหลังได้รับการผ่าตัด แสดงส่วนของสมองที่ได้รับการตัด (ลูกศร)

B. Selective amygdalohippocampectomy (SAH) เป็นการเลือกตัดเฉพาะ mesial temporal structure โดยที่ไม่ได้ตัด lateral temporal lobe (ภาพที่ 2) เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการตัด lateral temporal lobe เช่น verbal memory decline จากการตัด inferior temporal gyrus หรือ basal temporal gyrus และ contralateral visual field deficit จากการตัด Meyer's loop (temporal optic radiation) ซึ่งอยู่ในส่วนลึกของ lateral temporal lobe ผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดวิธีนี้ได้แก่ ผู้ป่วย MTLE จากสาเหตุต่างๆ ที่ไม่มีความผิดปกติของ lateral temporal lobe สำหรับเทคนิคการผ่าตัดเพื่อเข้าไปสู่ mesial temporal structure มีหลายวิธี ได้แก่ transsylvian SAH, transcortical SAH เช่น trans-T1 (superior temporal gyrus) SAH, trans-T2 (middle temporal gyrus) SAH และ subtemporal SAH

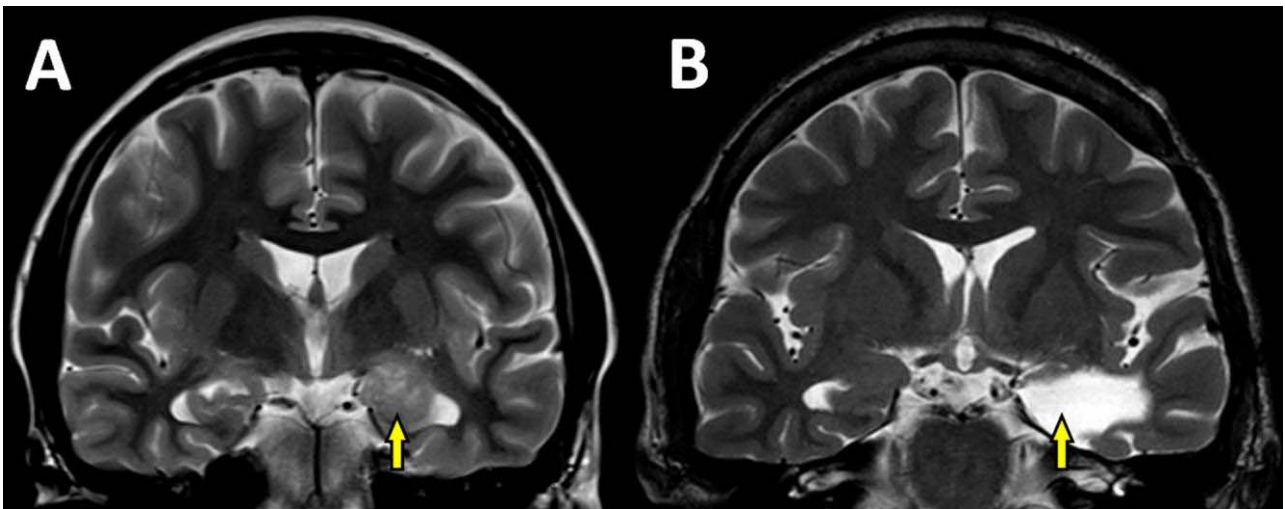


ภาพที่ 2 CT brain ของผู้ป่วย mesial temporal lobe epilepsy ซึ่งมีสาเหตุจาก hippocampal sclerosis ข้างซ้าย หลังได้รับการผ่าตัด selective amygdalohippocampectomy แสดงส่วนของสมองที่ได้รับการตัด (ลูกศร) เปรียบเทียบกับ mesial temporal structure ข้างตรงข้าม ได้แก่ amygdala (Am) และ hippocampus (Hpc)

2

หลายการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษา MTLE โดยการผ่าตัด ATL และ SAH พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ seizure freedom และ neuropsychological outcome หลังผ่าตัด⁵⁻⁷ แต่ในการศึกษาแบบ systemic review ของ Hu และคณะในปี ค.ศ. 2013 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจาก 13 งานวิจัย (prospective study 3 งานวิจัยและ retrospective study 10 งานวิจัย) ซึ่งตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 1990 และ 2012 ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ATL 745 รายและ SAH 766 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด SAH มีโอกาสเกิด seizure freedom น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด ATL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.65, 95% CI 0.51-0.82, p=0.0005) แต่อย่างไรก็ตามการเปรียบเทียบความแตกต่างของผลการผ่าตัดทั้งสองวิธีนี้คงต้องอาศัยการวิจัยแบบ randomized controlled trial เพื่อพิสูจน์ต่อไป และการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ intelligence หลังผ่าตัดระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด ATL และ SAH⁸

C. Lesionectomy เป็นการตัดรอยโรคในสมองซึ่งเป็นสาเหตุของโรคลมชัก (epileptogenic lesion) เช่น cavernous malformation, DNET, cortical dysplasia สำหรับ temporal lobe อาจพบ epileptogenic lesion ได้บริเวณ temporal neocortex, white matter และ mesial temporal structure (ภาพที่ 3) กรณีที่พบรอยโรคที่น่าจะเป็น epileptogenic lesion 2 รอยโรค (dual pathology) ซึ่งอยู่ในตำแหน่งที่สามารถผ่าตัดออกได้ในการผ่าตัดครั้งเดียว เช่น hippocampal sclerosis ร่วมกับ cortical dysplasia บริเวณ lateral temporal lobe ควรพิจารณาผ่าตัดรอยโรคทั้งสองออกเพื่อเพิ่มโอกาสหายขาดจากโรคลมชัก^{9,10}



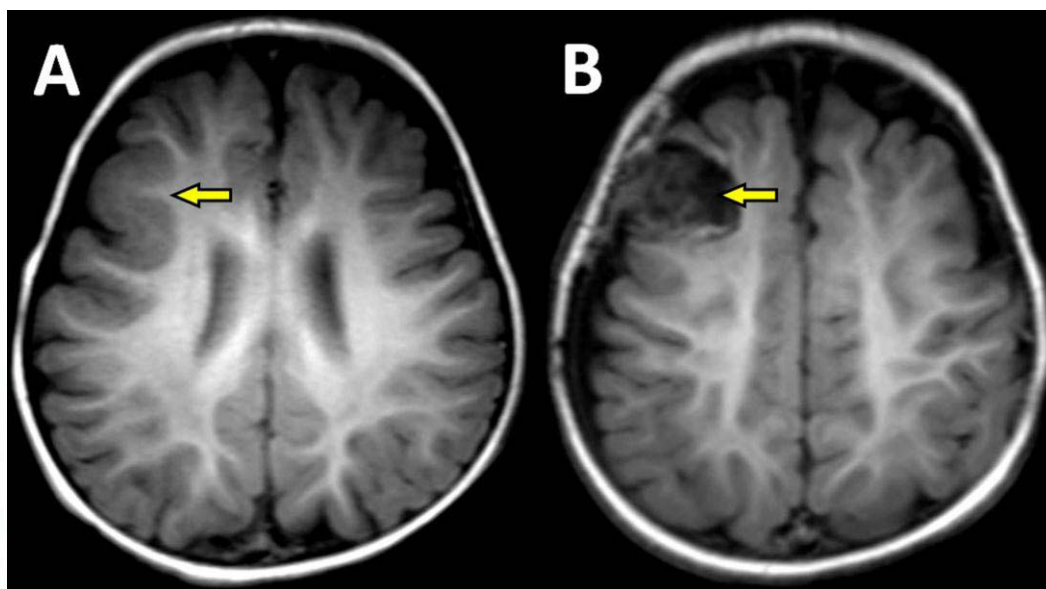
ภาพที่ 3 A: MRI brain (T2WI, coronal view) ของผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ hippocampus ข้างซ้าย (ลูกศร) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด lesionectomy รอยโรคที่ hippocampus ผลทางพยาธิวิทยาเป็น dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) ภาพ B: MRI ของผู้ป่วยรายเดียวกันหลังได้รับการผ่าตัดแสดงส่วนของสมองที่ได้รับการตัด (ลูกศร)

D. Tailored resection เป็นการตัดส่วนของสมองโดยอาศัยข้อมูลจาก intraoperative electrocorticography (ECoG) เพื่อประกอบการพิจารณาในการตัดบริเวณของสมอง จะพิจารณาตัดเนื้อสมองบริเวณที่ตรวจพบ epileptiform discharge ซึ่งบันทึกได้จาก intraoperative ECoG สำหรับ temporal lobe สามารถตรวจ intraoperative ECoG ได้ทั้ง lateral temporal cortex, basal temporal cortex, hippocampus และ amygdala ข้อจำกัดของ tailored resection คือใช้เวลาในการตรวจ intraoperative ECoG เพื่อบันทึก cortical activity ทำให้ระยะเวลาในการผ่าตัดยาวนานขึ้น รวมทั้ง epileptiform discharge ที่ตรวจพบเป็น epileptiform discharge ที่เกิดขึ้นขณะที่ไม่มีการชัก (inter-ictal epileptiform discharge) บ่งชี้ว่าบริเวณที่ตรวจพบ discharge ดังกล่าวเป็น irritative zone ซึ่งอาจไม่ใช่ epileptogenic zone ที่แท้จริงที่ต้องการจะตัด บางงานวิจัยรายงานเกี่ยวกับประโยชน์ของ intraoperative ECoG ในการเพิ่ม seizure freedom หลังผ่าตัด¹¹⁻¹⁴

Extratemporal lobe surgery

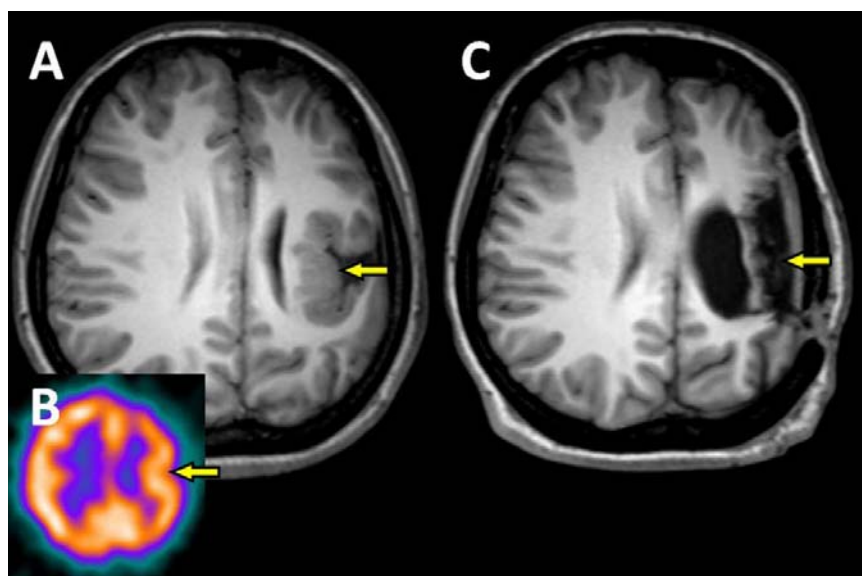
เป็นการผ่าตัดโรคลมชักที่มีจุดกำเนิดชักอยู่นอก temporal lobe ได้ผลในการรักษาโดยรวมไม่ด้อยกว่า temporal lobe surgery ตำแหน่งจุดกำเนิดชักส่วนใหญ่อยู่ที่ frontal lobe อาจพบที่ parietal lobe, occipital lobe และ insula ในผู้ป่วยบางรายอาจพบจุดกำเนิดชักที่สมองหลาย lobe (multilobar involvement) ได้

A. Lesionectomy เป็นการตัด epileptogenic lesion เช่นเดียวกับกับ lesionectomy ใน temporal lobe surgery เนื่องจากจุดกำเนิดชักใน extratemporal lobe epilepsy อาจซ้อนทับกับ eloquent cortical area ดังนั้นจึงควรพิจารณาว่าบริเวณที่จะทำการผ่าตัดเป็น eloquent cortical area และสามารถตัดออกได้โดยปลอดภัยหรือไม่ นอกจากนี้ epileptogenic lesion ในผู้ป่วยบางรายอาจมีขนาดเล็กหรืออยู่ลึกลงไปจากผิวสมองทำให้การหารอยโรคที่ต้องการตัดออกทำได้ยาก อาจใช้อุปกรณ์สำหรับหาตำแหน่งรอยโรคในสมองหรืออุปกรณ์นำวิถีในการผ่าตัดระบบประสาท (neuronavigation system) เพื่อช่วยเพิ่มความแม่นยำในการหาตำแหน่งรอยโรคที่ต้องการตัดออก (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 ภาพ A: MRI brain (T1WI, axial view) ของผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 1 ปีพบรอยโรคบริเวณ frontal lobe ขวา (ลูกศร) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด lesionectomy โดยอาศัย neuroavigation system จาก cranial CT-MRI fusion เพื่อระบุตำแหน่งของรอยโรคที่ต้องการตัด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น cortical dysplasia ภาพ B: MRI ของผู้ป่วยรายเดียวกันหลังได้รับการผ่าตัด แสดงส่วนของสมองที่ได้รับการตัด (ลูกศร)

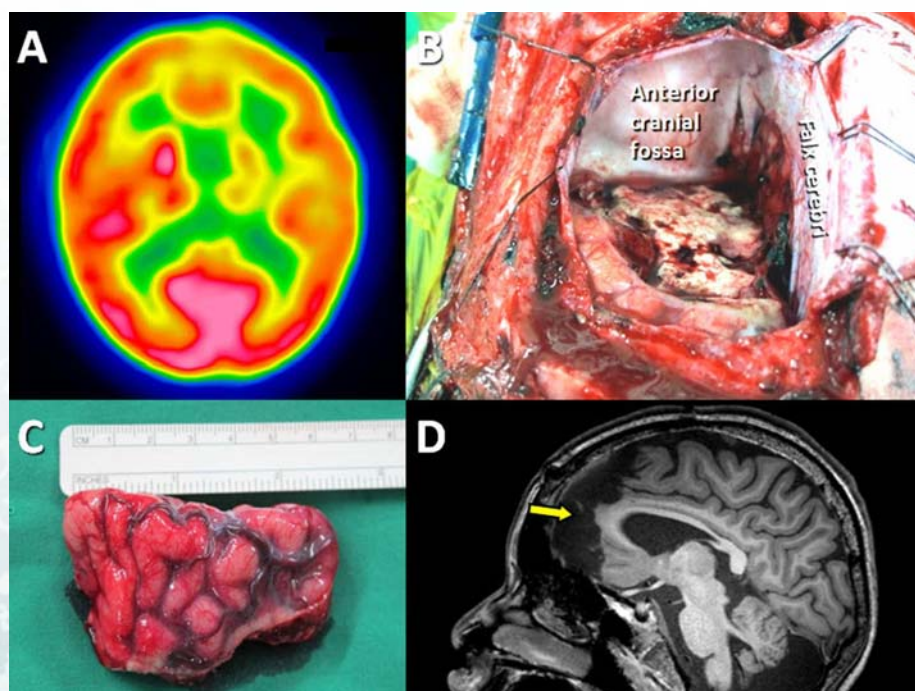
B. Topectomy เป็นการตัดบริเวณผิวสมองเฉพาะจุด (focal cerebral cortex) จากสมองส่วน frontal lobe, parietal lobe หรือ occipital lobe (ภาพที่ 5) โดยทั่วไปการหาตำแหน่งจุดกำเนิดชักของ extratemporal lobe epilepsy มักจะทำได้ยากกว่า temporal lobe epilepsy ทำให้ผลการรักษาไม่ด้อยกว่า temporal lobe epilepsy รอยโรคที่ใช้การผ่าตัดวิธีนี้ เช่น focal cortical dysplasia, polymicrogyria, lissencephaly, hamartoma ผู้ป่วยบางรายอาจตรวจไม่พบรอยโรคของสมองจาก MRI อาจจำเป็นต้องใช้ intracranial EEG ในการระบุตำแหน่งของสมองที่ต้องการทำ topectomy



5

ภาพที่ 5 MRI brain (T1WI, axial view) ของผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 14 ปี พบบริเวณของ cerebral cortex ที่ผิดปกติ (ลูกศร) ภาพ B: SPECT brain (interictal, axial view) พบบริเวณที่มี hypoperfusion (ลูกศร) ซึ่งตรงกับตำแหน่งของรอยโรคในภาพ A; ภาพ C: MRI brain ของผู้ป่วยรายเดียวกันหลังได้รับการผ่าตัด topectomy แสดงส่วนของสมองที่ได้รับการตัด (ลูกศร) ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น cortical dysplasia

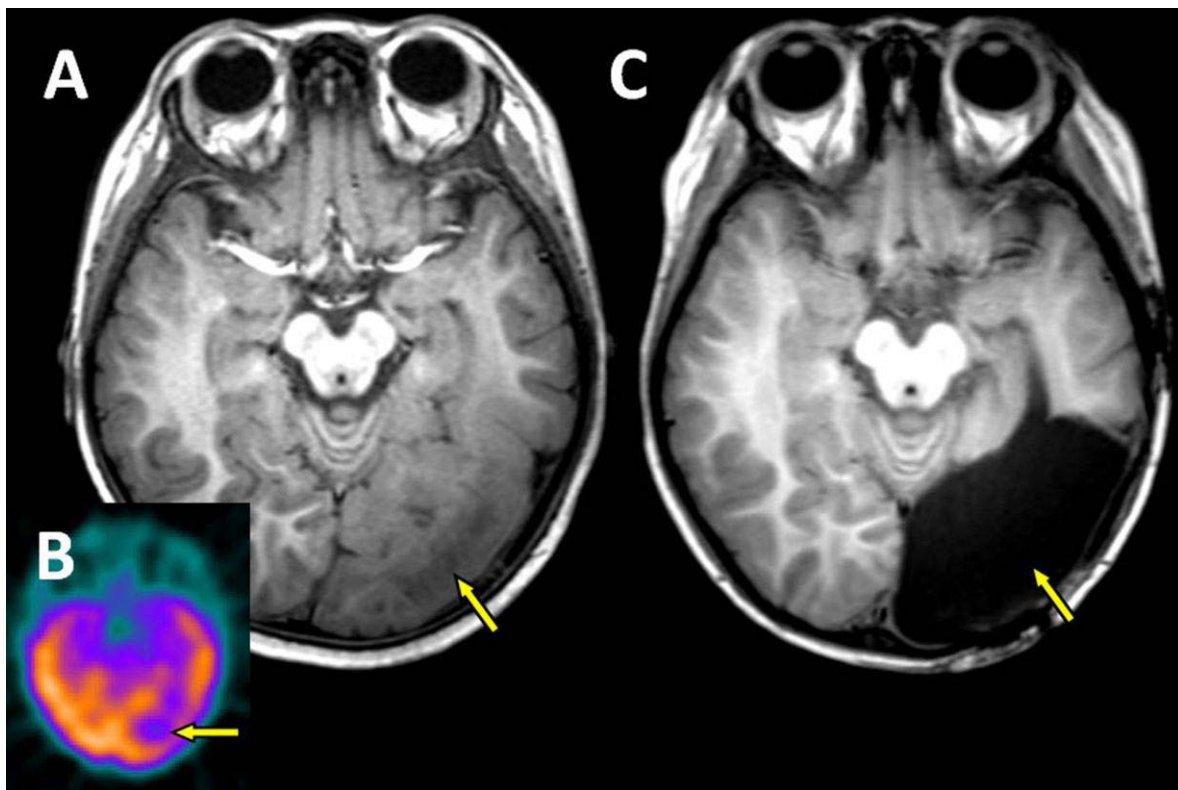
C. Lobectomy เป็นการตัดส่วนของสมองออกทั้ง lobe พิจารณาทำในรายที่มีจุดกำเนิดชักเป็นบริเวณกว้างใน lobe หนึ่งของสมอง (ภาพที่ 6) เช่น cortical dysplasia, hypoxic-ischemic brain injury ข้อดีของการผ่าตัดคือการเสียเลือดขณะผ่าตัดและเสียปริมาตรของสมองซึ่งหลังผ่าตัดจะมี cerebrospinal fluid เข้ามาแทนที่สมองบริเวณที่ถูกตัดออกไป



6

ภาพที่ 6 ภาพ A: FDG-PET brain (axial view) ของผู้ป่วยเด็กชายอายุ 7 ปีซึ่งเป็นโรคลมชักดื้อยาและไม่พบความผิดปกติใน MRI brain (MRI-negative drug resistant epilepsy) พบ hypometabolism ของ glucose ในสมองข้างซ้ายโดยเฉพาะ left frontal area ภาพ B: ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด left frontal lobectomy ร่วมกับ preservation of anatomical Broca's area ภาพ C: ส่วนของสมองที่ได้รับการตัดออก ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น cortical dysplasia ภาพ D: MRI brain ของผู้ป่วยรายเดียวกันหลังผ่าตัดแสดงส่วนของสมองที่ได้รับการตัด (ลูกศร)

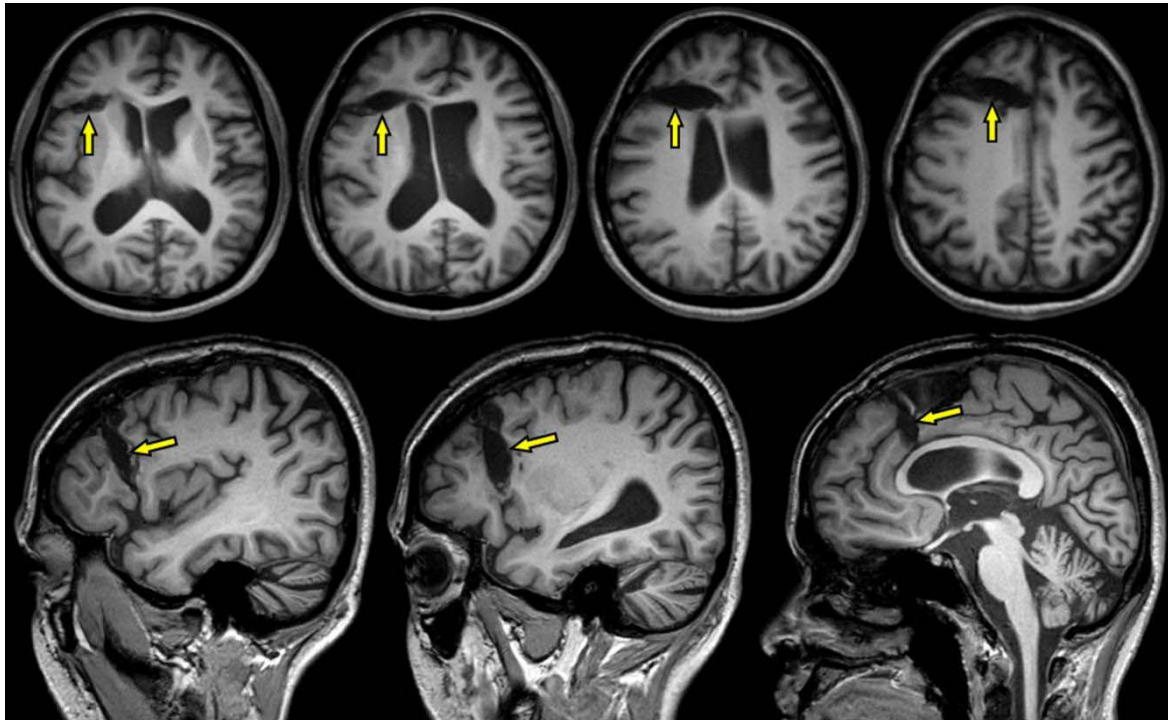
D. Multilobar resection เป็นการตัดส่วนของสมองออกมากกว่า 1 lobe พิจารณาทำในรายที่มีจุดกำเนิดชักเป็นบริเวณกว้างมากกว่า 1 lobe¹⁵⁻¹⁷ (ภาพที่ 7) เช่น cortical dysplasia, hemimegalencephaly, hypoxic-ischemic brain injury ตัวอย่างของการผ่าตัดวิธีนี้ เช่น frontotemporal resection, parietotemporal resection, anatomical posterior quadrantectomy (temporoparietooccipital resection)



7

ภาพที่ 7 ภาพ A: MRI brain ของผู้ป่วยเด็กชายอายุ 1 ปีซึ่งเป็น occipital lobe epilepsy ซึ่งมีสาเหตุจาก cortical dysplasia (ลูกศร) ภาพ B: SPECT brain (interictal, axial view) พบบริเวณที่มี hypoperfusion (ลูกศร) ซึ่งตรงกับตำแหน่งของรอยโรคในภาพ A ภาพ C: MRI brain ของผู้ป่วยรายเดียวกันหลังได้รับการผ่าตัด multilobar resection (temporo-occipital resection) แสดงส่วนของสมองที่ได้รับการตัด (ลูกศร) ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น cortical dysplasia

E. Lobar disconnection เป็นการตัดทางติดต่อระหว่างส่วนของสมอง lobe ที่เป็นจุดกำเนิดชักกับสมองส่วนอื่น เป็นการพัฒนารูปแบบการผ่าตัดต่อจาก lobectomy ข้อดีของการผ่าตัด lobar disconnection เมื่อเปรียบเทียบกับ lobectomy คือเสียเลือดขณะผ่าตัดน้อยกว่าและไม่เสียปริมาตรของสมอง ขณะผ่าตัดจำเป็นต้องเก็บ artery และ vein ของสมองส่วนที่ถูก disconnect ไว้เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดและสมองบวมหลังผ่าตัด ข้อดีของการผ่าตัดคือ inadequate disconnection ทำให้ยังคงหลงเหลือการชักอยู่ การบาดเจ็บของ artery และ vein อาจทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดและสมองบวมหลังผ่าตัดได้ ตัวอย่างของการผ่าตัดวิธีนี้ เช่น frontal lobe disconnection (ภาพที่ 8), occipital lobe disconnection

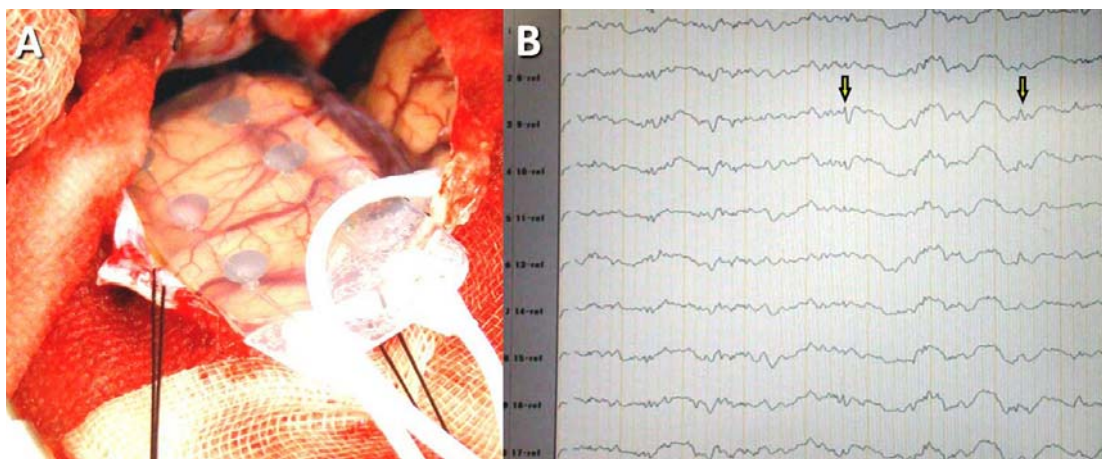


8

ภาพที่ 8 MRI brain ใน axial view (แถวบน) และ sagittal view (แถวล่าง) ของผู้ป่วยโรคลมชักดื้อยาที่มีสาเหตุจาก cortical dysplasia ของ right frontal lobe หลังได้รับการผ่าตัด right frontal lobe disconnection แสดงบริเวณที่ได้รับการทำ disconnection (ลูกศร)

F. Multilobar disconnection เป็นการตัดทางติดต่อระหว่างส่วนของสมองซึ่งเป็นจุดกำเนิดชักมากกว่า 1 lobe กับสมองส่วนอื่น ข้อดีและข้อด้อยของการผ่าตัดเหมือนกับของ lobar disconnection ตัวอย่างการผ่าตัดวิธีนี้ได้แก่ functional posterior quadrantectomy (extended anterior temporal lobectomy และ hippocampectomy ร่วมกับ disconnection of posterior temporal, parietal and occipital lobe และ posterior corpus callosotomy), peri-insular posterior quadrantectomy (disconnection of temporal, parietal และ occipital lobe, amygdalohippocampectomy และ posterior corpus callosotomy)

G. Tailored resection เป็นการตัดส่วนของสมองโดยอาศัยข้อมูลจาก intraoperative ECoG เช่นเดียวกับ tailored resection ใน temporal lobe surgery (ภาพที่ 9) เนื่องจากสมองส่วน extratemporal มีบริเวณที่กว้างกว่า temporal lobe ทำให้การตรวจ intraoperative ECoG เพื่อระบุตำแหน่งของจุดกำเนิดชักอาจทำได้ยากกว่า รวมทั้งอาจมีข้อจำกัดในการตรวจรอยโรคของผิวสมองบริเวณที่อยู่ลึก เช่น bottom of sulcus dysplasia อย่างไรก็ตาม มีบางงานวิจัยระบุว่า การหายไปของ epileptiform discharge มีความสัมพันธ์กับ seizure freedom หลังผ่าตัด



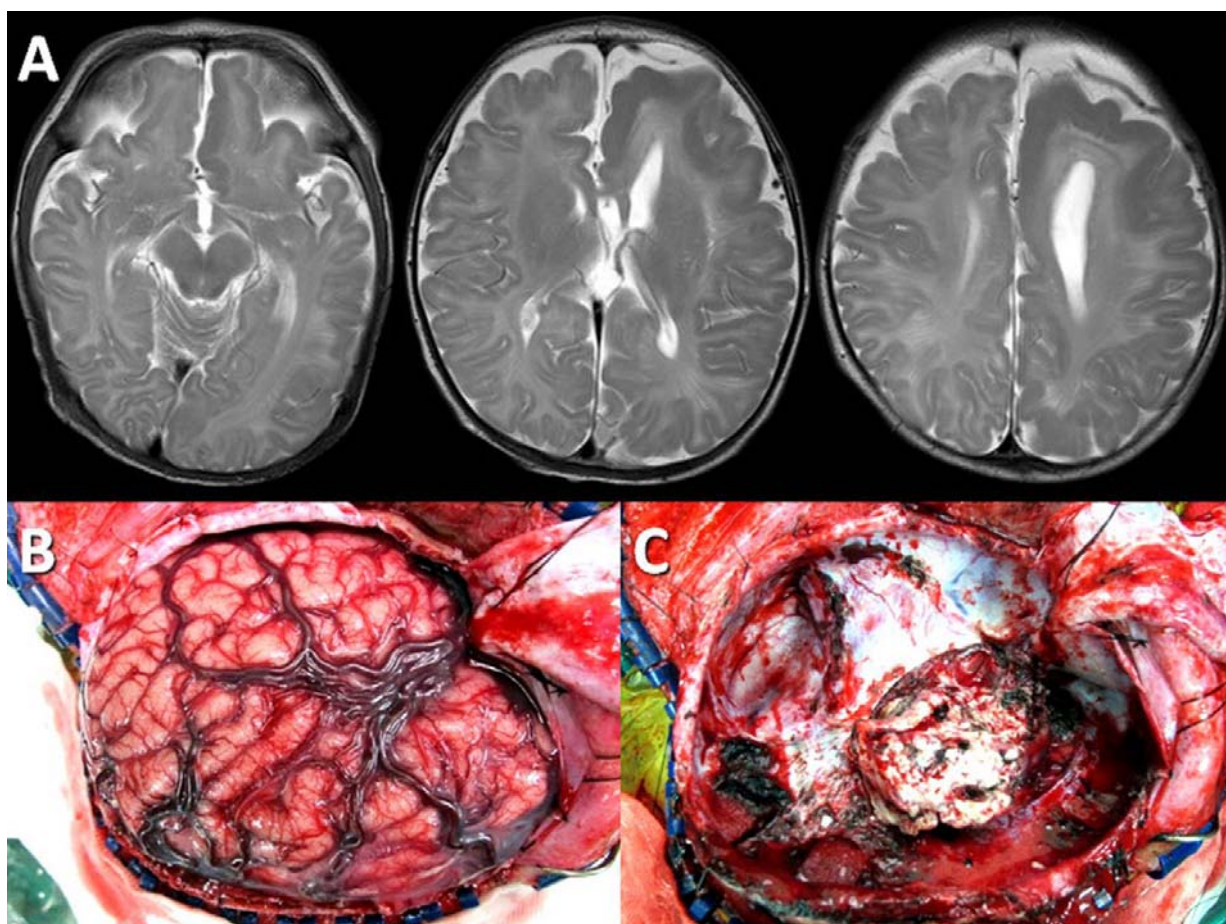
9

ภาพที่ 9 Tailored resection โดยอาศัย intraoperative electrocorticography ภาพ A: Subdural electrode ในการตรวจ electrocorticography ภาพ B: Electrocorticography แสดง epileptiform discharge ซึ่งตรวจพบที่ผิวสมอง (ลูกศร)

Hemispheric surgery

เป็นการผ่าตัดโรคลมชักที่มีจุดกำเนิดจากสมองข้างเดียว (hemispheric epilepsy) ได้แก่ hemimegalencephaly, Rasmussen's encephalitis, Sturge-Weber syndrome, hypoxic-ischemic brain injury, hemiconvulsion-hemiplegia epilepsy syndrome ซึ่งเกือบทั้งหมดมักพบในผู้ป่วยเด็ก

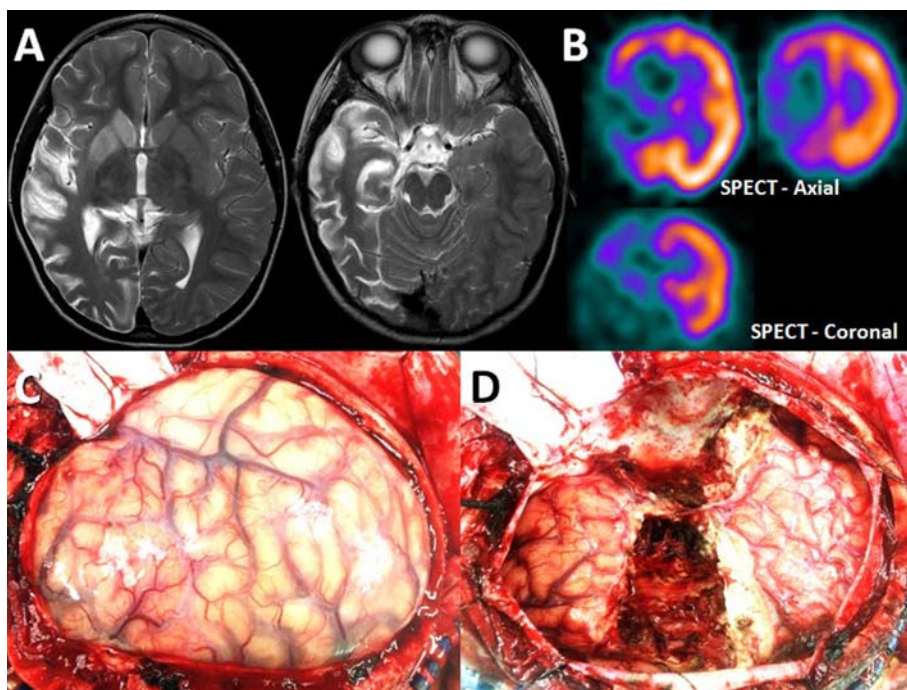
A. Anatomical hemispherectomy เป็นการตัดสมองส่วน frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, occipital lobe และ insula ของสมองข้างเดียว โดยที่ยังเก็บสมองส่วน basal ganglia และ thalamus ไว้ (ภาพที่ 10) ข้อดีของการผ่าตัดวิธีนี้คือการตัดจุดกำเนิดชักในสมองข้างเดียวออกได้อย่างสมบูรณ์ทำให้มีโอกาสหยุดชักหลังผ่าตัดสูง ไม่มีปัญหาเรื่อง incomplete disconnection ซึ่งพบได้ใน functional hemispherectomy และ hemispherotomy ไม่มีปัญหาเรื่องสมองบวมหลังผ่าตัดเนื่องจากการที่ตัดเนื้อสมองออกไปเป็นบริเวณกว้าง ข้อด้อยของการผ่าตัดคือการเสียเลือดขณะผ่าตัด การเสียปริมาตรของสมอง การเคลื่อนของสมอง (brain shifting) ภาวะ superficial cerebral hemosiderosis ซึ่งอาจตามมาด้วย spontaneous intracerebral hemorrhage ได้ ในปัจจุบันการผ่าตัดวิธีนี้นิยมน้อยลงเนื่องจากถูกแทนที่ด้วย functional hemispherectomy และ hemispherotomy



10

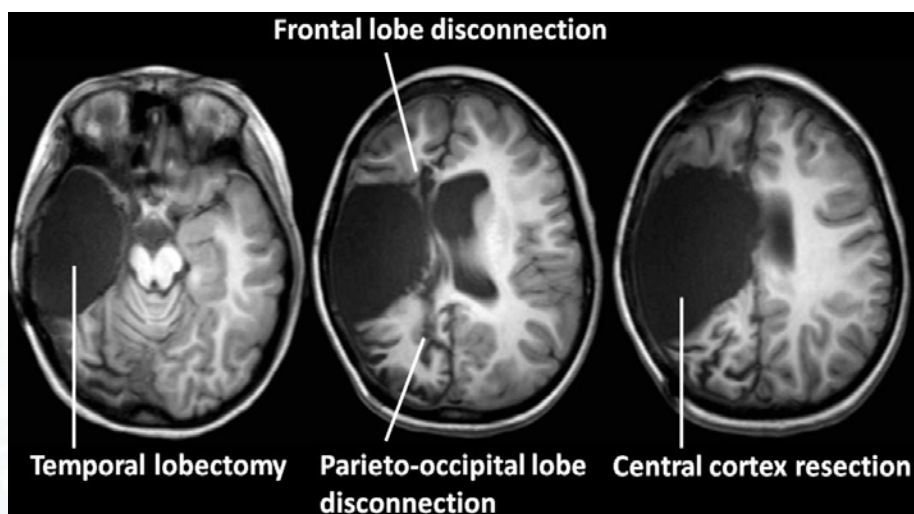
ภาพที่ 10 ภาพ A: MRI brain ของผู้ป่วยเด็กชายอายุ 11 เดือนซึ่งเป็นโรคลมชักดื้อยาที่มีสาเหตุจาก hemimegalencephaly ของ left cerebral hemisphere ภาพ B: การผ่าตัด anatomical hemispherectomy แสดงสมองส่วน left cerebral hemisphere ที่มีขนาดใหญ่กว่าปกติ ภาพ C: แสดงส่วนของสมองที่ได้รับการผ่าตัด anatomical hemispherectomy

B. Functional hemispherectomy เป็นการดัดแปลงการผ่าตัด anatomical hemispherectomy เพื่อลดโอกาสการเกิด superficial cerebral hemosiderosis และลดการเสียปริมาตรของสมอง การผ่าตัดวิธีนี้ประกอบด้วยการตัดสมองออกบางส่วนร่วมกับ disconnection สมองส่วนที่ไม่ได้ตัดออก สมองส่วนที่ได้รับการตัดออก ได้แก่ central cerebral cortex (frontal และ parietal operculum), temporal lobe รวมทั้ง mesial temporal structure และ insular cortex สมองส่วนที่ได้รับการทำ disconnection ได้แก่ frontal lobe, parietal lobe, occipital lobe และ corpus callosum (ภาพที่ 11 และ 12) ขั้นตอนในการผ่าตัดประกอบด้วย



11

ภาพที่ 11 ภาพ A: MRI brain ของผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 7 ปีเป็นโรคลมชักตื้อยาที่มีสาเหตุจาก Rasmussen's encephalitis ของ right cerebral hemisphere ภาพ B: SPECT brain (interictal, axial และ coronal view) พบว่ามี hypoperfusion ของ right cerebral hemisphere ซึ่งตรงกับตำแหน่งความผิดปกติที่พบในภาพ A ภาพ C: การผ่าตัด functional hemispherectomy แสดงสมองส่วน right cerebral hemisphere ที่มีเนื้อสมองฝ่อและมีสีซีดกว่าปกติ ภาพ D: แสดงส่วนของสมองที่ได้รับการผ่าตัด functional hemispherectomy



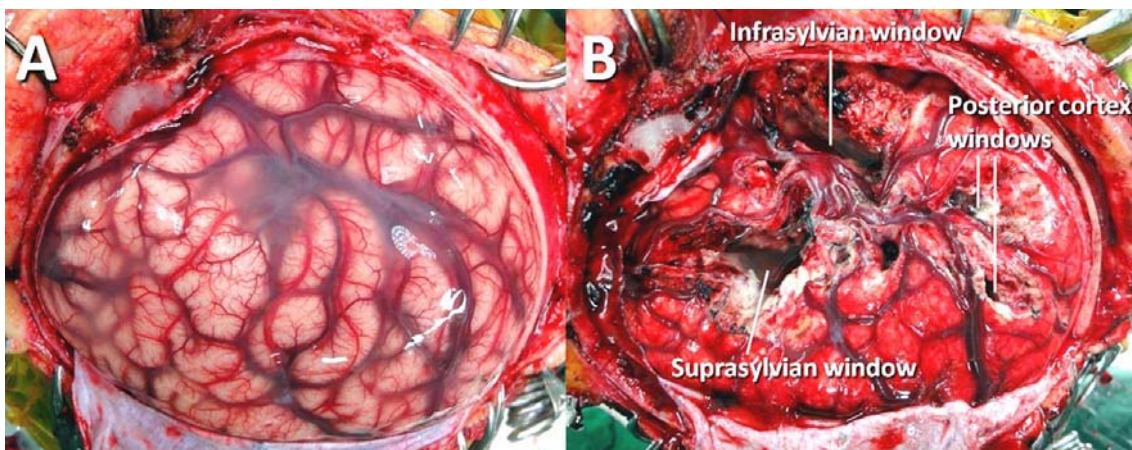
12

ภาพที่ 12 MRI brain ของผู้ป่วยในภาพที่ 11 หลังได้รับการผ่าตัด functional hemispherectomy

- i. Suprasylvian stage ได้แก่ resection of central cerebral cortex, transventricular corpus callosotomy, frontal lobe disconnection, parietooccipital disconnection และ insular cortex aspiration
- ii. Infrasylian stage ได้แก่ resection of temporal neocortex และ amygdalohippocampectomy

ข้อดีของการผ่าตัดคือการเก็บสมองไว้บางส่วน ลดการเสียปริมาตรของสมอง ลดโอกาสการเกิด superficial cerebral hemosiderosis ข้อด้อยของการผ่าตัดคือ incomplete disconnection ทำให้ผู้ป่วยยังคงมีการชักหลังผ่าตัด สมองส่วนที่ได้รับการทำ disconnection จะต้องเก็บ artery และ vein ที่เลี้ยงสมองส่วนนั้นไว้เพื่อป้องกันการเกิด brain infarction และ brain edema หลังผ่าตัด

C. Hemispherotomy เป็นการลดการตัดสมองลงและเพิ่มการทำ disconnection เหมาะสำหรับรายที่มี brain atrophy เช่น Rasmussen's encephalitis และ hypoxic-ischemic brain injury อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาทำใน hemimegalencephaly หรือ Sturge-Weber syndrome ได้แต่อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด brain edema หลังผ่าตัด สามารถผ่าตัดวิธีนี้ได้โดยเข้าทางด้านข้างของสมอง (peri-insular หรือ lateral hemispherotomy) (ภาพที่ 13) หรือ เข้าทางด้านบน (vertical hemispherotomy) วิธีที่นิยมทำคือ peri-insular hemispherotomy ซึ่งขั้นตอนประกอบด้วย



13

ภาพที่ 13 Peri-insular hemispherotomy ในผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 5 ปีซึ่งเป็นโรคลมชักดื้อยาที่มีสาเหตุจาก hemimegalencephaly ของ right cerebral hemisphere ภาพ A: การผ่าตัด peri-insular hemispherectomy แสดงสมองส่วน right cerebral hemisphere ที่มีขนาดใหญ่กว่าปกติ ภาพ B: แสดงส่วนของสมองที่ได้รับการผ่าตัด peri-insular hemispherectomy

i. Suprasyllvian stage ได้แก่ การเปิด suprasyllvian window บริเวณ central cerebral cortex เพื่อเข้าไปทำ disconnection บริเวณ corona radiata, transventricular corpus callosotomy, frontal lobe disconnection, parietooccipital disconnection และ insular cortex aspiration

ii. Infrasyllvian stage ได้แก่ การเปิด infrasyllvian window บริเวณ lateral temporal lobe เพื่อเข้าไปทำ amygdalohippocampectomy, posterior hippocampotomy และ temporal lobe disconnection

ข้อดีและข้อด้อยของการผ่าตัดเหมือนกับของ functional hemispherectomy แต่การเปิดแผลผ่าตัดรวมทั้งขนาดของ craniotomy สามารถทำได้เล็กกว่าของ functional hemispherectomy ทำให้ลดการเสียเลือดได้มากขึ้น ข้อด้อยที่สำคัญของ hemispherotomy คือ incomplete disconnection

Disconnection procedure

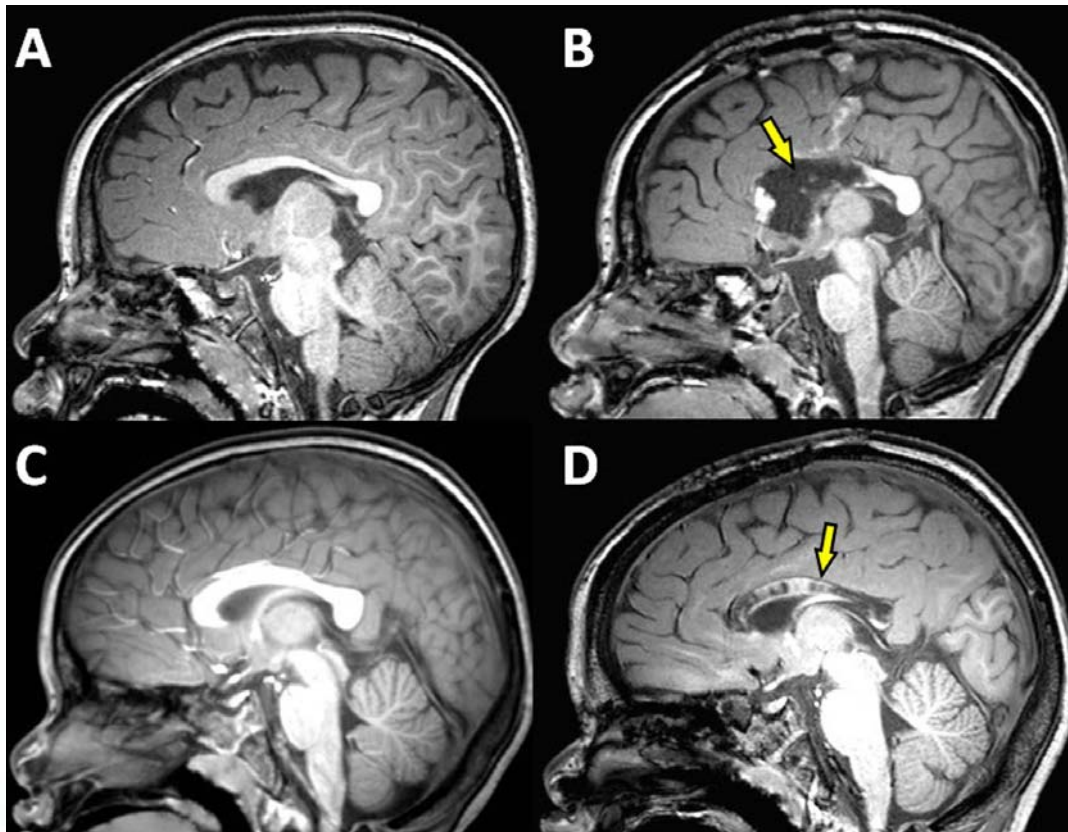
เป็นการตัดวงจรทางเชื่อมในสมองเพื่อป้องกันไม่ให้ epileptiform discharge จากสมองตำแหน่งหนึ่งกระจายไปยังสมองบริเวณอื่น พิจารณาในทำในรายที่ไม่สามารถตัดจุดกำเนิดชักได้จากสาเหตุต่าง ๆ เช่น โรคลมชักที่มีจุดกำเนิดชักหลายตำแหน่ง (multifocal epilepsy) หรือจุดกำเนิดชักเป็นตำแหน่ง eloquent cortical area

A. Corpus callosotomy เป็นการตัด corpus callosum เพื่อป้องกัน epileptiform discharge ซึ่งกำเนิดจากสมองข้างหนึ่งกระจายไปข้างตรงข้าม มีข้อบ่งชี้ในการรักษา atonic seizure ในผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome, West syndrome, infantile spasm, secondary generalized epilepsy และ multifocal epilepsy ที่มีการกระจายของ epileptiform discharge ข้ามข้าง โดยทั่วไปนิยมทำเป็น anterior corpus callosotomy ซึ่งเป็นการตัด corpus callosum ทางด้านหน้าประมาณ 2 ใน 3 ของ corpus callosum ทั้งหมด (ภาพที่ 14A) ได้ผลดีในการรักษา atonic seizure และ infantile spasm สามารถลดจำนวนครั้งของการชัก ความรุนแรงของการชักและระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติหลังชักได้ อย่างไรก็ตามหลังผ่าตัดผู้ป่วยจะยังคงมีการชักหลงเหลืออยู่บ้าง โอกาสหายขาดจากผ่าตัดวิธีนี้มีน้อยมาก ผู้ป่วยที่ยังมีการชักหลังผ่าตัด anterior corpus callosotomy อาจได้รับการผ่าตัดครั้งที่สองเพื่อทำ posterior callosotomy กลายเป็น total corpus callosotomy ซึ่งอาจช่วยลดการชักได้มากขึ้น ในบางสถาบันอาจพิจารณา total corpus callosotomy (ภาพที่ 14B) เป็นการผ่าตัดตั้งแต่ครั้งแรก ภาวะแทรกซ้อนในการผ่าตัดที่สำคัญคือ disconnection syndrome โดยเฉพาะในรายที่ทำ total corpus callosotomy เช่น apathy, hemineglect, alien hand syndrome อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มี cognitive function ที่ไม่ดีและผู้ป่วยที่มี mental retardation จะพบ disconnection syndrome ได้น้อย

B. Multiple subpial transections เป็นการผ่าตัดสำหรับ disconnection จุดกำเนิดชักที่อยู่บริเวณ eloquent cortical area เพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิด permanent neurological deficit รวมทั้งสามารถใช้ในการรักษาการชักใน Landau-Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia) การผ่าตัดวิธีนี้ทำโดยใช้ probe สำหรับ multiple subpial transections ซึ่งมีลักษณะเหมือนตะขอแทงผ่านผิวสมองลงไปแล้วลาก probe ในเนื้อสมองเป็นแนวตั้งฉากกับผิวสมองขนานกันหลาย ๆ แนว แต่ละแนวห่างกันประมาณ 5 มิลลิเมตร อาจใช้ multiple subpial transections ร่วมกับการตัดจุดกำเนิดชักในสมองส่วนที่ไม่ใช่ eloquent cortical area ได้ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น focal subarachnoid hemorrhage, focal brain edema และ transient neurological deficit

C. Hippocampal transections หรือ multiple hippocampal transections เป็นการทำให้ disconnection ที่ hippocampus มีข้อบ่งชี้ในการรักษา mesial temporal lobe epilepsy ในรายที่ไม่มี hippocampal atrophy หรือในรายที่ hippocampus ข้างที่เป็นจุดกำเนิดชักเป็น hippocampus ข้างที่เด่นเกี่ยวกับความจำ (memory-dominant hippocampus) เพื่อหลีกเลี่ยง memory deficit หลังผ่าตัด การผ่าตัดมักใช้ intraoperative ECoG เพื่อตรวจหา epileptiform discharge ที่ hippocampus และ amygdala การผ่าตัดทำเหมือนกับ SAH เพื่อเข้าไปหา hippocampus จากนั้นทำการบันทึก ECoG และใช้ probe ซึ่งมีลักษณะเป็นวงแหวนหลาย ขนาดแทงผ่านผิวของ

hippocampus ในแนวตั้งฉากกับ hippocampus หลาย ๆ แนวโดยแต่ละแนวห่างกันประมาณ 5 มิลลิเมตรจนกว่า epileptiform discharge ที่บันทึกได้ที่ hippocampus จะหายไป กรณีที่ไม่พบ epileptiform discharge ที่ amygdala อาจไม่จำเป็นต้องทำ amygdalectomy ในทางตรงกันข้ามกรณีที่ตรวจพบ epileptiform discharge จาก amygdala ควรพิจารณาทำ amygdalectomy ร่วมด้วย



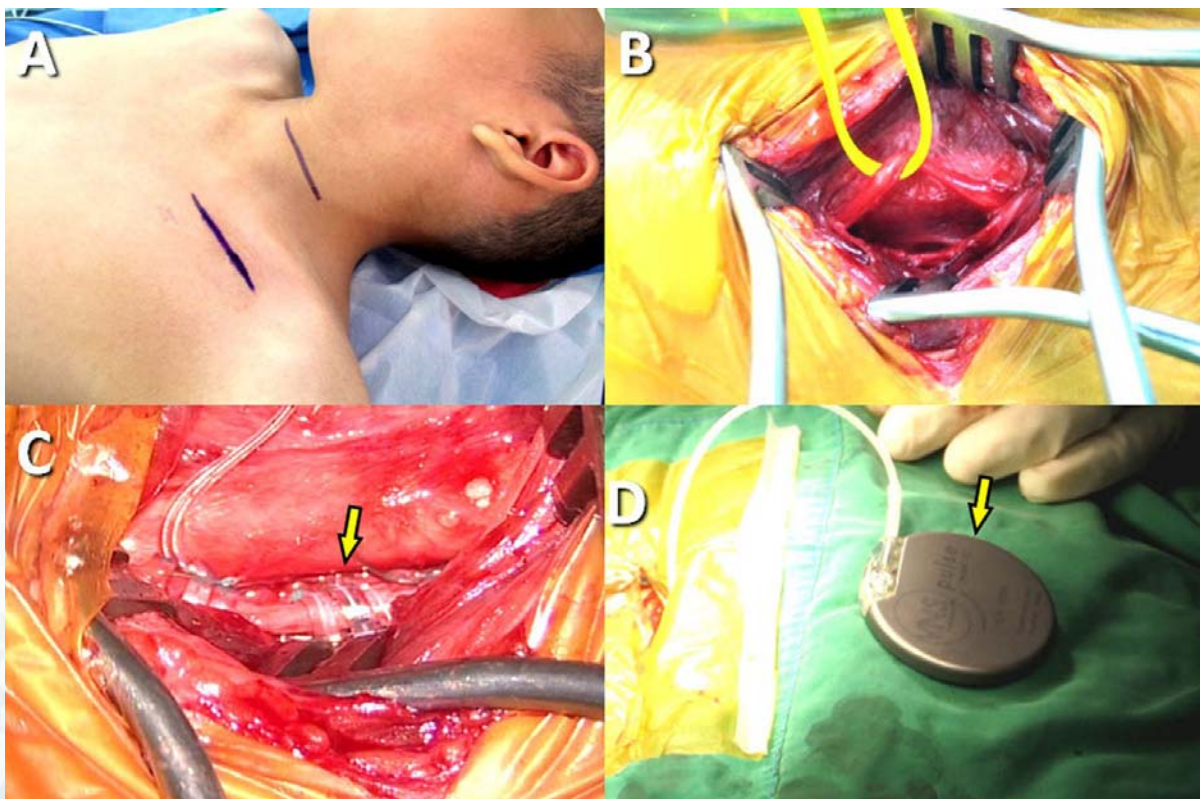
14

ภาพที่ 14 ภาพ A: MRI brain ของผู้ป่วยเด็กที่เป็น Lennox-Gastaut syndrome ก่อนได้รับการผ่าตัด anterior corpus callosotomy ภาพ B: MRI brain ของผู้ป่วยในภาพ A หลังได้รับการผ่าตัด anterior corpus callosotomy (ลูกศร) ภาพ C: MRI brain ของผู้ป่วยเด็กอีกรายที่เป็น Lennox-Gastaut syndrome ก่อนได้รับการผ่าตัด total corpus callosotomy ภาพ D: MRI brain ของผู้ป่วยในภาพ C หลังได้รับการผ่าตัด total corpus callosotomy (ลูกศร)

Neurostimulation

เป็นการผ่าตัดฝังอุปกรณ์กระตุ้นระบบประสาทที่ตำแหน่งต่าง ๆ โดยหวังผลให้จำนวนครั้งและความรุนแรงของการชักลดลง พิจารณาทำในรายที่ไม่เหมาะสมสำหรับ resective surgery และ disconnection procedure

A. Vagus nerve stimulation เป็นการผ่าตัดฝังอุปกรณ์กระตุ้น vagus nerve ที่บริเวณลำคอ ถือเป็นการผ่าตัด neurostimulation ที่ทำมากที่สุดและมีการวิจัยมากที่สุดสำหรับรักษาโรคลมชัก ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดในการลดการชัก เชื่อว่า vagus nerve มีกระแสประสาทขาเข้า (afferent pathway) เข้าไปในสมองส่วนต่าง ๆ การกระตุ้น vagus nerve จะทำให้มีการหลั่ง serotonin และ nor-epinephrine จาก dorsal raphe nuclei มากขึ้นซึ่งมีผลด้านการชักและทำให้อารมณ์ดีขึ้น นอกจากนี้การกระตุ้น vagus nerve อาจมีผลเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยง cerebral cortex และ thalamus รวมทั้งทำให้เกิด desynchronization ของ epileptiform discharge มีผลยับยั้งการชักได้ ในการผ่าตัดจะเลือกผ่าตัด vagus nerve ข้างซ้ายก่อนเสมอเนื่องจากมีแขนงที่ไปควบคุมหัวใจน้อยกว่าข้างขวา ทำให้เชื่อว่าการกระตุ้น vagus nerve ข้างขวาอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด bradyarrhythmia ได้ เมื่อพบ vagus nerve ซึ่งอยู่ภายใน carotid sheath บริเวณลำคอแล้วจะใช้ electrode ซึ่งมีลักษณะเฉพาะวนรอบ vagus nerve จากนั้นจึงต่อ electrode เข้ากับ pulse generator ซึ่งจะฝังไว้ใต้ผิวหนังบริเวณหน้าอก (ภาพที่ 15) สามารถปรับค่าต่าง ๆ ของเครื่องกระตุ้นได้ เมื่อผู้ป่วยมี aura หรือมีการชักสามารถใช้แม่เหล็กซึ่งมีลักษณะเฉพาะลูปผิวหนังเหนือบริเวณที่ฝัง pulse generator ไว้จะมีการปล่อยกระแสไฟฟ้ามากขึ้นและกระตุ้นนานขึ้นทำให้ป้องกันการชักหรือทำให้หยุดชักได้ ภาวะแทรกซ้อนจากการกระตุ้น vagus nerve พบได้น้อย เช่น เสียงแหบ ทางเดินหายใจอุดกั้น นอนกรน bradyarrhythmia



15

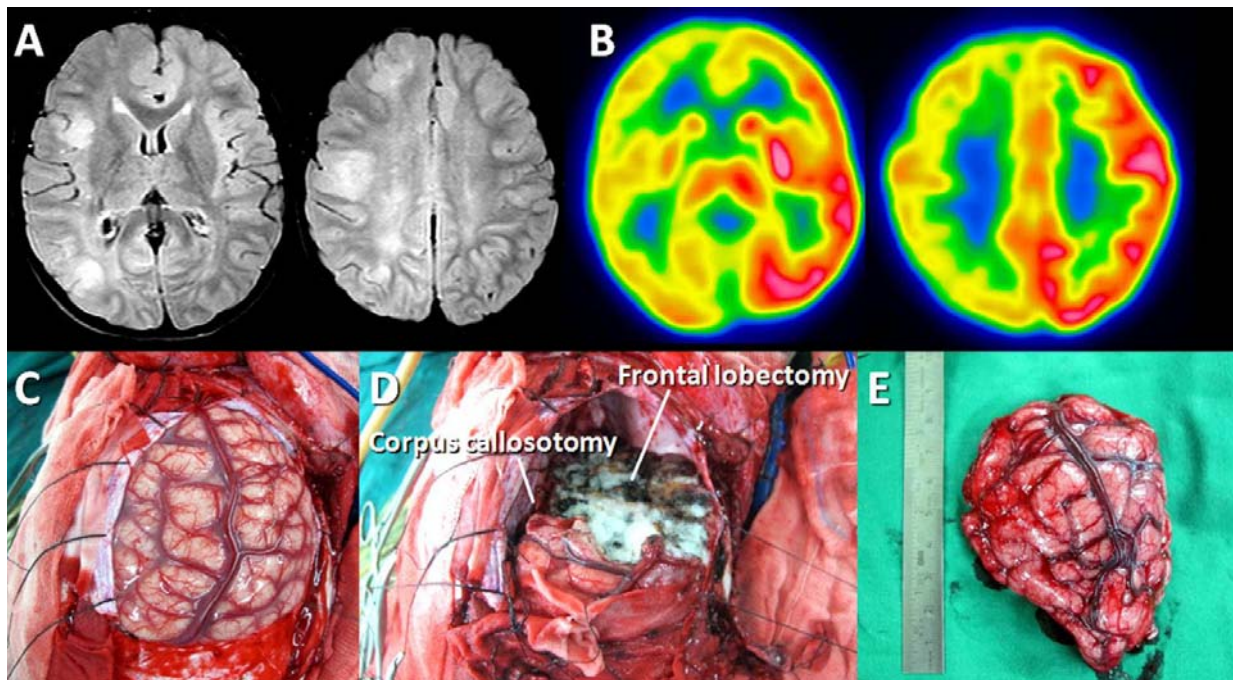
ภาพที่ 15 Vagus nerve stimulation ภาพ A: แสดงแผลผ่าตัดบริเวณลำคอด้านซ้ายและแผลผ่าตัดบริเวณหน้าอก ภาพ B: แสดง vagus nerve ที่แผลบริเวณลำคอด้านซ้าย ภาพ C: แสดง electrode (ลูกศร) ที่วางหุ้มรอบ vagus nerve ข้างซ้าย ภาพ D: แสดงการเชื่อมต่อจาก electrode ไปยัง pulse generator (ลูกศร) ซึ่งจะถูกวางไว้ใต้ผิวหนังบริเวณแผลที่หน้าอก

B. Deep brain stimulation เป็นการผ่าตัดฝังอุปกรณ์กระตุ้นสมองส่วนลึกด้วยไฟฟ้า ปัจจุบันใช้ในการรักษาโรคทางระบบประสาทหลายโรค เช่น Parkinson's disease, generalized dystonia รวมทั้งใช้ในการรักษาโรคลมชัก ตำแหน่งของสมองที่กระตุ้นเพื่อรักษาโรคลมชักมีได้หลายตำแหน่ง ตำแหน่งที่มีการใช้มากที่สุดคือ anterior thalamic nucleus ของ thalamus ตำแหน่งอื่น ๆ เช่น hippocampus, centromedian nucleus ของ thalamus, subthalamic nucleus และ cerebellum การผ่าตัดทำโดยวิธี stereotactic surgery เพื่อใส่ electrode เข้าไปในสมอง ตำแหน่งที่ต้องการกระตุ้นแล้วต่อสาย electrode เข้ากับ pulse generator ซึ่งจะฝังไว้ใต้ผิวหนังบริเวณหน้าอก สามารถปรับค่าต่าง ๆ ของเครื่องกระตุ้นได้ มีงานวิจัยเกี่ยวกับการผ่าตัด anterior thalamic deep brain stimulation ในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชัก 110 ราย เมื่อติดตามไป 5 ปีหลังผ่าตัดพบว่าการลดลงของการชักร้อยละ 69¹⁸ ภาวะแทรกซ้อนสำคัญของการผ่าตัด เช่น การเลื่อนหลุดของอุปกรณ์และการติดเชื้อของอุปกรณ์

C. Responsive neurostimulation เป็นการผ่าตัดฝังอุปกรณ์กระตุ้นจุดกำเนิดชักด้วยไฟฟ้า ใช้สำหรับรักษา partial onset epilepsy ที่ดื้อยา ซึ่งตำแหน่งที่เป็นจุดกำเนิดชักดังกล่าวไม่เหมาะสมต่อการทำ resective surgery มีวัตถุประสงค์คือยับยั้ง epileptiform discharge ก่อนที่จะเกิดการชัก การผ่าตัดทำโดยวาง subdural electrode บนผิวสมองส่วนที่เป็นจุดกำเนิดชักหรือใส่ depth electrode เข้าไปในสมองส่วนที่เป็นจุดกำเนิดชักแล้วต่อสาย electrode เข้ากับ pulse generator ซึ่งจะวางไว้ตรงกะโหลกศีรษะ ขณะอุปกรณ์ทำงานจะมีการบันทึก ECoG อย่างต่อเนื่องโดย electrode แล้วส่งสัญญาณไปยัง pulse generator เมื่อจุดกำเนิดชักเริ่มปลดปล่อย epileptiform discharge ออกมาก่อนที่จะมีการชัก electrode จะรับรู้ได้ถึง epileptiform discharge ดังกล่าวแล้วส่งสัญญาณไปยัง pulse generator ว่ามี epileptiform discharge เกิดขึ้นซึ่ง pulse generator จะตอบสนองโดยการปล่อยกระแสไฟฟ้าย้อนกลับมากกระตุ้นจุดกำเนิดชักผ่านทาง electrode เพื่อยับยั้งไม่ให้จุดกำเนิดชักปลดปล่อย epileptiform discharge มีผลทำให้ไม่เกิดการชัก สามารถตั้งค่าของอุปกรณ์ได้ว่า epileptiform discharge รูปแบบใดที่จะให้ responsive stimulator ตอบสนอง

Combined surgery

ผู้ป่วยโรคลมชักบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดหลายวิธีร่วมกันเพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้น เช่น frontal lobectomy เพื่อตัดจุดกำเนิดชักที่ frontal lobe ร่วมกับ multiple subpial transections บริเวณ motor cortex เพื่อป้องกัน permanent motor deficit ผู้ป่วย Lennox-Gastaut syndrome ที่ได้รับการผ่าตัด corpus callosotomy หลังผ่าตัด atonic seizure หายไปเหลือแต่การชักชนิดอื่นซึ่งยังคงดื้อยาจึงได้รับการผ่าตัด vagus nerve stimulation ทำให้การชักชนิดอื่นลดลง หรือผู้ป่วยที่มีจุดกำเนิดชักเป็นบริเวณกว้างที่สมองข้างหนึ่งได้รับการผ่าตัด frontal lobectomy ร่วมกับ corpus callosotomy เพื่อป้องกันไม่ให้ epileptiform discharge จากสมองที่เหลือซึ่งเป็นจุดกำเนิดชักกระจายไปยังสมองข้างตรงข้าม (ภาพที่ 16)



16

ภาพที่ 16 ภาพ A: MRI brain ของผู้ป่วยเด็กชายอายุ 6 ปีซึ่งเป็นโรคลมชักดื้อยาที่มีสาเหตุจาก extensive cortical dysplasia ของ right cerebral hemisphere ผู้ป่วยมีอาการชักทั้งแบบ focal seizure และ generalized tonic seizure ภาพ B: PET brain (axial view) พบว่ามี hypometabolism ของ right cerebral hemisphere ซึ่งตรงกับตำแหน่งความผิดปกติที่พบในภาพ A ภาพ C: แสดงสมองส่วน right frontal lobe ขณะผ่าตัดซึ่งมีขนาดใหญ่กว่าปกติ ภาพ D: ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด right frontal lobectomy ร่วมกับ corpus callosotomy ภาพ E: แสดงส่วนของ frontal lobe ที่ได้รับการผ่าตัด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น cortical dysplasia

บทสรุป

การผ่าตัดโรคลมชักมีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคลมชักดื้อยา การประเมินก่อนผ่าตัดเพื่อเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมมีความสำคัญต่อผลการรักษา การผ่าตัดแบบ resective surgery หวังผลให้ผู้ป่วยหายจากการชัก การตัด epileptogenic zone ออกได้หมดจะได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมสำหรับ resective surgery อาจพิจารณา functional surgery ซึ่งมีหลายวิธีเพื่อบรรเทาความรุนแรงของการชัก

References

1. Kerr MP. The impact of epilepsy on patients' lives. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;(194):1-9.
2. 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;51(6):1069-77.
3. Joo EY, Han HJ, Lee EK, Choi S, Jin JH, Kim JH, et al. Resection extent versus postoperative outcomes of seizure and memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2005;14(8):541-51.
4. Helmstaedter C, Roeske S, Kaaden S, Elger CE, Schramm J. Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(12):1375-81.
5. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: corticectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2008;108(3):517-24.
6. Wendling AS, Hirsch E, Wisniewski I, Davanture C, Ofer I, Zentner J, et al. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2013;104(1-2):94-104.
7. Nascimento FA, Gatto LA, Silvado C, Mäder-Joaquim MJ, Moro MS, Araujo JC. Anterior temporal lobectomy versus selective amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(1):35-43.
8. Hu WH, Zhang C, Zhang K, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies. *J Neurosurg* 2013;119(5):1089-97.
9. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand* 2004;109(2):126-31.
10. Kim DW, Lee SK, Nam H, Chu K, Chung CK, Lee SY, et al. Epilepsy with dual pathology: surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2010;51(8):1429-35.
11. Wu JY, Sankar R, Lerner JT, Matsumoto JH, Vinters HV, Mathern GW. Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children. *Neurology* 2010;75(19):1686-94.
12. Gelinas JN, Battison AW, Smith S, Connolly MB, Steinbok P. Electrocorticography and seizure outcomes in children with lesional epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2011;27(3):381-90.
13. Wray CD, McDaniel SS, Saneto RP, Novotny EJ Jr, Ojemann JG. Is postresective intraoperative electrocorticography predictive of seizure outcomes in children? *J Neurosurg Pediatr* 2012;9(5):546-51.
14. Ravat S, Iyer V, Panchal K, Muzumdar D, Kulkarni A. Surgical outcomes in patients with intraoperative Electrocorticography (EcoG) guided epilepsy surgery-experiences of a tertiary care centre in India. *Int J Surg* 2016. pii: S1743-9191(16)00155-2.
15. Koszewski W, Czarkwiani L, Bidzinski J. Multilobar resections in surgical treatment of medically intractable epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 1998;32 Suppl 2:81-94.
16. Leiphart JW, Peacock WJ, Mathern GW. Lobar and multilobar resections for medically intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurosurg* 2001;34(6):311-8.
17. Sarkis RA, Jehi L, Najm IM, Kotagal P, Bingaman WE. Seizure outcomes following multilobar epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012;53(1):44-50.
18. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):899-908.

อาการและอาการแสดงที่บ่งตำแหน่งและบ่งข้างในโรคลมชัก (Localizing and Lateralizing Signs in Epilepsy)

อว.ชวกร จันทรสกุล

โรงพยาบาลกรุงเทพ

อาการชัก (seizure) เกิดจากกระแสไฟฟ้าผิดปกติในสมอง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงตามตำแหน่งของสมองที่มีกระแสไฟฟ้าผิดปกติ ซึ่งสามารถจำแนกเป็น 4 ประเภทใหญ่ๆ ดังนี้

1. อาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทรับความรู้สึก (Sensory sphere)
2. อาการหรืออาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทสั่งการ (Motor sphere)
3. อาการหรืออาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic sphere)
4. อาการหรืออาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับความรู้สึกตัว (Consciousness)

เราสามารถใช้ข้อมูลของอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นระหว่างการชัก (seizure semiology) ในการประเมินหาตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชัก (symptomatogenic zone) โดยเฉพาะอาการที่เกิดขึ้นในระยะแรกของอาการชัก ซึ่งมักจะอยู่บริเวณเดียวกันหรือไม่ไกลจากตำแหน่งกำเนิดชัก (epileptogenic zone) เป็นประโยชน์สำหรับการประเมินผู้ป่วยเพื่อการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก

ทั้งนี้ในการชักแต่ละระยะ ผู้ป่วยอาจมีอาการมากกว่าหนึ่งประเภทร่วมกัน เช่น มีอาการเกร็งกระตุกร่วมกับไม่รู้สึกรตัว (motor sphere + loss of consciousness) ซึ่งการจำแนกประเภทของอาการชักจะดูจากอาการที่เด่นกว่าเป็นหลัก

อาการแสดงขณะชักที่มีประโยชน์ในการบ่งตำแหน่ง (localizing) และบ่งข้าง (lateralizing) ในโรคลมชักควรมีคุณสมบัติดังนี้

1. สามารถระบุได้ง่าย ชัดเจน ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ประเมินมากนัก (high inter-rater reliability)
2. ต้องเป็นอาการแสดงแรกหรือเกิดขึ้นในช่วงแรกๆ ที่ผู้ป่วยมีอาการชัก เนื่องจากอาการแสดงช่วงหลังอาจเกิดจากการที่คลื่นชักกระจายออกไปแล้ว
3. มีรายงานถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักที่เชื่อถือได้ ได้รับการยืนยันจากหลายที่ และถ้าเป็นไปได้ สามารถทำให้เกิดอาการดังกล่าวได้โดยการกระตุ้นผู้ป่วยด้วยไฟฟ้าบริเวณผิวสมองโดยตรง (cortical stimulation)

อาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทรับความรู้สึก (Sensory Sphere)

อาการเตือนทางกาย (Somatosensory aura)

ความรู้สึกชา (numbness) หรือรู้สึกยิบๆ (tingling sensation) ที่เกิดขึ้นจำเพาะบริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกายในระยะแรกของอาการชัก สามารถบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองส่วน primary somatosensory cortex ฝั่งตรงข้าม

ในกรณีที่ความรู้สึกขาหรือยิบๆ เกิดขึ้นเป็นบริเวณกว้างหรือมีอาการทั้งสองข้างของร่างกาย อาจบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองส่วน supplementary sensorimotor area (SSMA) หรือ secondary somatosensory cortex (S2) ซึ่งอยู่ทางฝั่งด้านบนของ Sylvian fissure หรือ posterior insula

ข้อควรระวัง การกระตุ้นบริเวณ motor area ที่ไม่แรงมาก ซึ่งยังไม่ทำให้เกิดการเกร็งหรือกระตุ้นจนมองเห็นได้จากภายนอก อาจทำให้ผู้ป่วยแปลผลการที่กล้ามเนื้อกระตุกเบาๆ เป็นความรู้สึกยิบๆ ได้

ความรู้สึกขาทั้งตัว หรือระบุตำแหน่งไม่ได้ ไม่มีประโยชน์ในการระบุตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชัก

อาการเตือนทางตา (Visual aura)

ผู้ป่วยที่มองเห็นเป็นแสงวาบ หรือเห็นเป็นสีต่างๆ เป็นแสงระยิบระยับ หรือเคลื่อนไหวได้ในลานสายตา (elementary visual aura) บ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองส่วน primary visual cortex (Brodmann's area 17 และ 18)

ถ้าผู้ป่วยสามารถให้รายละเอียดได้ว่าความผิดปกติของการมองเห็นเกิดขึ้นในฝั่งหนึ่งฝั่งใดของลานสายตา จะช่วยบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองฝั่งตรงกันข้าม

ผู้ป่วยบางรายอาจมองไม่เห็นในขณะที่มีอาการชัก (ictal blindness) ซึ่งอาจจะเป็นอาการเตือนทางตาประเภทหนึ่งก็ได้ หรืออาจจะเป็นอาการหลังอาการชัก (post-ictal symptoms) ที่เกิดขึ้นหลังจากอาการเตือนทางตา ซึ่งอาการดังกล่าวบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองส่วน primary visual cortex เช่นกัน

กรณีที่ผู้ป่วยเห็นภาพซับซ้อนขึ้น (complex visual hallucination) บ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักในส่วน visual association cortex บริเวณ parieto-temporal area

อาการเตือนทางการได้ยิน (Auditory aura)

ผู้ป่วยที่ได้ยินเสียงหึ่งๆ ในหู (tinnitus) ในระยะแรก of อาการชัก (simple auditory hallucination) สามารถบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองส่วน Heschl's gyrus หรือ transverse temporal gyrus โดยส่วนมากแล้วผู้ป่วยจะไม่สามารถระบุได้ว่าเสียงดังมาจากหูข้างใด อาการดังกล่าวจึงไม่มีประโยชน์ในการระบุข้างมากนัก แม้ว่าผู้ป่วยจะยืนยันว่าเสียงมาจากข้างใดข้างหนึ่งก็มักจะเชื่อไม่ค่อยได้

การได้ยินเสียงที่ซับซ้อนขึ้นในระยะแรก of อาการชัก เช่น ได้ยินเป็นเสียงดนตรี เสียงคนคุยกัน (complex auditory hallucination) อาจบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณ temporal association cortex แต่ความน่าเชื่อถือน้อยกว่า simple auditory hallucination มาก

อาการเตือนทางกลิ่น (Olfactory aura)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักแจ้งว่ากลิ่นที่ได้รับเป็นกลิ่นฉุน กลิ่นไม่พึงประสงค์ กลิ่นที่ไม่ชอบใจ กลิ่นยางไหม้ อาการเตือนทางกลิ่นไม่ช่วยในการระบุข้าง แต่มักพบได้ในผู้ป่วยที่มีอาการชักใน mesial temporal lobe epilepsy โดยตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักมักอยู่บริเวณ amygdala หรือ orbitofrontal part ของ gyrus rectus

อาการเตือนทางการรับรส (Gustatory aura)

ผู้ป่วยมักรายงานว่ารู้สึกถึงรสชาติที่ไม่พึงประสงค์ (unpleasant taste) ซึ่งสามารถบ่งถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองส่วน insula อาการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ในการบ่งข้าง

อาการเตือนทางจิต (Psychic aura)

ผู้ป่วยบางรายมีอาการเตือนทางจิต เช่น ความรู้สึกเคยจวน (déjà vu) จาเมสจวน (jamais vu) รู้สึกหวาดกลัว หรือมองเห็นภาพหลอน เห็นตัวเองหรือบางส่วนของร่างกายแยกออกเป็นสองอัน รู้สึกเหมือนวิญญูณหลุดออกไปจากร่าง อาการดังกล่าวมักพบใน temporal lobe epilepsy โดยที่ไม่มีประโยชน์ในการบ่งข้าง

อาการหรืออาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทสั่งการ (Motor Sphere)

เราสามารถจำแนกอาการชักที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทสั่งการ (motor seizure) ได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ตามความซับซ้อนของการเคลื่อนไหว ดังนี้

1. Simple motor seizure หรือ Elementary motor seizure คือ อาการชักที่มีการเคลื่อนไหวไม่ซับซ้อน เช่น อาการเกร็ง (tonic seizure) กระตุก (clonic seizure) ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นได้จากการใช้ไฟฟ้ากระตุ้นสมองบริเวณ motor area โดยตรง
2. Complex motor seizure เป็นอาการชักซึ่งเกิดจากการเคลื่อนไหวที่ซับซ้อน (gestural motor signs) และไม่สามารถใช้ไฟฟ้ากระตุ้นสมองส่วนใดให้เกิดอาการดังกล่าวขึ้นได้ การเคลื่อนไหวอาจดูเป็นธรรมชาติ (integrated gestural motor behavior) เป็นการเคลื่อนไหวที่พบเจอได้ในคนปกติ เช่น ถีบขาเหมือนปั่นจักรยาน (pedaling) เตะ (kicking) หรืออาจจะมีการทำซ้ำๆ (stereotypy) เช่น เคาะมือซ้ำๆ ทำปากขมุบขมิบ ในผู้ป่วยบางราย การเคลื่อนไหวอาจดูไม่เป็นธรรมชาติมากนัก (nonintegrated gestural motor signs) เช่น มีการขยับตัวทั้งตัว ทำหน้าตาแปลกๆ เป็นต้น

Simple Motor Seizure

อาการชักสะตุ้ง (Myoclonic Seizure)

เป็นอาการชักที่มีการกระตุกของกล้ามเนื้อ นานน้อยกว่า 200 มิลลิวินาที มักพบใน generalized epilepsy

อาการชักเกร็ง (Tonic Seizure)

เป็นอาการชักที่เกิดจากการเกร็งของกล้ามเนื้อต่อเนื่องนานหลายวินาที โดยในผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักเฉพาะที่ (focal epilepsy) มักจะมีการเกร็งของกล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal muscle groups) โดยอาจมีอาการข้างเดียวหรือสองข้างก็ได้ ซึ่งถ้ามีอาการทั้งสองข้างมักจะไมสมมาตรกัน (asymmetric tonic seizure)

อาการชักเกร็งที่เกิดขึ้นข้างใดข้างหนึ่งเพียงข้างเดียว มีประโยชน์มากในการบ่งชี้ตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักในสมองฝั่งตรงข้าม

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเกร็งทั้งสองข้างโดยไม่สูญเสียความรู้สึกตัว สามารถบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณ supplementary motor area (SMA)

ในอาการชักเฉพาะที่ที่มีการกระจายไปทั่วทั้งสมอง (secondarily generalized seizure) ผู้ป่วยมักมีการเปลี่ยนแปลงของอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทสั่งการเป็นแบบแผนชัดเจน โดยมักจะเริ่มจากการที่ศีรษะหันไปข้างใดข้างหนึ่ง (versive seizure) ตามมาด้วยอาการเกร็งของใบหน้า (face pulling or face tonic seizure), ท่ายกแขนขึ้นเหมือนเตรียมจะฟันดาบ (fencing posture) และแขนเกร็งทั้งสองข้างโดยที่ไม่สมมาตรกัน มักเป็นรูปเลข 4 (asymmetric limb posture or “figure of four sign”) ซึ่งอาการที่เกิดขึ้นมีประโยชน์ในการบ่งชี้ของตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชัก ดังนี้

Versive seizure: สมองฝั่งตรงกันข้ามกับศีรษะที่หันหน้าไป

Face tonic seizure: สมองฝั่งตรงกันข้ามกับอาการชัก

Fencing posture: สมองฝั่งตรงกันข้ามกับแขนที่ยกขึ้น

Figure of four sign: สมองฝั่งตรงกันข้ามกับแขนที่เหยียด

อาการชักกระตุก (Clonic Seizure)

เป็นอาการชักที่มีการกระตุกของกล้ามเนื้อซ้ำๆ โดยเฉลี่ย 0.2 ถึง 0.5 ครั้งต่อวินาที สามารถบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองส่วน primary motor cortex ฝั่งตรงข้าม

ในผู้ป่วย temporal lobe epilepsy มักมีอาการกระตุกบริเวณใบหน้า ตา และมือ ก่อนขา เนื่องจากการกระจายของกระแสไฟฟ้าจากบริเวณ temporal lobe ไปถึงสมองส่วนที่ควบคุมอวัยวะดังกล่าวก่อน

ผู้ป่วยที่มีอาการชักกระตุกโดยที่ไม่ได้สูญเสียความรู้สึกตัวเป็นอาการแรก บ่งชี้ว่า ตำแหน่งกำเนิดชัก (epileptogenic zone) อยู่ไม่ห่างจาก primary motor cortex มากนัก

ในอาการชักเฉพาะที่ที่มีการกระจายไปทั่วทั้งสมอง (secondarily generalized seizure) สมองข้างที่เป็นตำแหน่งกำเนิดชักมักจะ “ล้า” ก่อนสมองฝั่งตรงข้าม ทำให้ผู้ป่วยยังคงมีอาการชักกระตุกบริเวณแขนขาข้างเดียวกับสมองที่เป็นตำแหน่งกำเนิดชักต่อไปได้อีกระยะหนึ่ง (“end of seizure paradoxical clonus”) การกระตุกครั้งสุดท้ายก่อนที่ชักจะหยุด (last clonic jerk) จึงช่วยบ่งชี้ของตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักจากสมองฝั่งเดียวกัน

Post-ictal paralysis

อาการอัมพาตหลังจากอาการชัก มักพบได้หลังจากการที่ผู้ป่วยมีอาการชักแบบ simple motor seizure อาการดังกล่าวไม่สามารถบ่งตำแหน่งกำเนิดอาการชักได้ แต่สามารถช่วยบ่งชี้ไปยังสมองฝั่งตรงข้ามกับข้างที่ผู้ป่วยเป็นอัมพาต

Complex Motor Seizure

Hypermotor Seizure

เป็นอาการชักที่มีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อที่ซับซ้อน มักจะมีความรุนแรง ในบางครั้งอาจจะดูเป็นธรรมชาติเหมือนการเคลื่อนไหวปกติ เช่น ผู้ป่วยอาจจะลุกขึ้นมาวิ่ง หรือถีบขาเหมือนปั่นจักรยาน เป็นต้น อาการชักดังกล่าวมักเกิดขึ้นขณะที่ผู้ป่วยกำลังหลับ หรือถ้าผู้ป่วยตื่นอยู่อาจจะยังคงรู้สึกตัวขณะที่มีอาการชัก อาการชักประเภทดังกล่าวช่วยบ่งถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณ frontal lobe โดยเฉพาะ orbitofrontal หรือ mesial frontal regions

Automotor Seizure

เป็นอาการชักประเภทที่มีการเคลื่อนไหวซ้ำๆ โดยเฉพาะของแขนขาส่วนปลาย ของปาก หรือของลิ้น โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่กว่า 95% จะไม่รู้สึกรู้สึกระหว่างที่มีอาการชักประเภทนี้ อาการดังกล่าวส่วนมากพบในผู้ป่วย temporal lobe epilepsy แต่ก็อาจจะเจอได้ในผู้ป่วยที่มีตำแหน่งกำเนิดชักอยู่ใน frontal lobe โดยระยะเวลาที่เกิด automotor seizure ของ frontal lobe มักจะสั้นกว่าของ temporal lobe

ผู้ป่วยที่มีอาการของ automotor seizure มักจะมีอาการชักเกิดขึ้นพร้อมกันทั้งสองข้าง ถ้าผู้ป่วยมีอาการชักประเภทนี้เกิดขึ้นข้างใดข้างหนึ่งเพียงข้างเดียว จะช่วยบ่งชี้ของตำแหน่งที่ทำให้มีอาการชักจากสมองข้างเดียวกัน เชื่อว่าการที่ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวซ้ำๆ ข้างเดียวนั้น มาจากการที่แขนหรือขาส่วนตรงข้ามอาจมีการเกร็งแบบ dystonia ทำให้ไม่สามารถยับยั้งได้ ซึ่งการเกร็งดังกล่าวเป็นผลมาจากการกระตุ้นของสมองฝั่งตรงข้าม

ถ้าหากผู้ป่วยรู้สึกตัวในขณะที่มีอาการชักแบบเคลื่อนไหวซ้ำๆ จะช่วยบ่งชี้ถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณสมองส่วน non-dominant mesial temporal lobe

จากการศึกษาของ Bonini และคณะ โดยใช้ stereoelectroencephalography (SEEG) เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงระหว่างชัก (seizure semiology) ในการบ่งตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักในผู้ป่วย frontal lobe epilepsy พบว่า complex motor seizure อาจมีความสัมพันธ์กับตำแหน่งกำเนิดชักในสมองแบบเป็น spectrum โดยถ้าชักมาจากสมองส่วนที่ยังอยู่ทางด้านหน้ามากเท่าใด (ยิ่งใกล้กับบริเวณ prefrontal cortex มากเท่าใด) การเคลื่อนไหวจะยิ่งเป็นธรรมชาติมากขึ้นเท่านั้น และถ้าตำแหน่งกำเนิดชักยิ่งใกล้กับตำแหน่ง motor หรือ premotor cortex การเคลื่อนไหวก็จะยิ่งซับซ้อนน้อยลง

อาการชักแบบหัวเราะ (Gelastic Seizure)

อาการชักที่ผู้ป่วยหัวเราะนั้น ค่อนข้างจะจำเพาะกับ hypothalamic hamartoma โดยสามารถพบความผิดปกติดังกล่าวใน MRI ได้มากถึง 50% อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจมีอาการชักประเภทนี้จาก extrahypothalamic localization โดยมีรายงานการพบตำแหน่งกำเนิดชักจากบริเวณ anterior cingulate gyrus, frontal lobe, temporal lobe และ parietal lobe

อาการทางด้านภาษา

การที่ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถทางภาษาไประหว่างมีอาการชัก (ictal aphasia) หรือหลังจากชักไปแล้วนั้น (post-ictal aphasia) มีประโยชน์มากในการบ่งชี้ไปยัง language-dominant hemisphere ของผู้ป่วย

พบว่าผู้ป่วย temporal lobe epilepsy จะมีระยะเวลาในการฟื้นตัวของความสามารถทางภาษาที่นานกว่าผู้ป่วย frontal lobe epilepsy มาก

ผู้ป่วยที่ยังคงสามารถพูดคุ้ยได้เหมือนปกติทั้งๆ ที่สูญเสียความรู้สึกตัวไป (ictal speech) อาจช่วยบ่งถึง non-dominant temporal lobe epilepsy

การที่ผู้ป่วยส่งเสียงแต่เพียงอย่างเดียวโดยที่ฟังไม่เป็นภาษา (vocalization) ไม่มีประโยชน์ในการบ่งตำแหน่งหรือบ่งข้าง

อาการหรืออาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic Sphere)

อาการชักของระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic seizures) คืออาการชักที่มีอาการแสดงหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทอัตโนมัติ โดยจะต้องมีหลักฐานปรากฏชัดเจน เช่น การที่ผู้ป่วยมีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้นในระหว่างที่มีอาการชัก เป็นต้น

ตัวอย่างของอาการชักของระบบประสาทอัตโนมัติ รวมถึงประโยชน์ในการบ่งตำแหน่งและบ่งข้างของอาการชักสามารถสรุปได้ดังนี้

อาการเตือนทางระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic aura)

ผู้ป่วยโรคลมชักบางรายอาจรู้สึกใจสั่น เหงื่อออก หรือขนลุก ในระยะแรกของอาการชัก อาการดังกล่าวจัดเป็นอาการเตือนทางระบบประสาทอัตโนมัติก็ต่อเมื่อแพทย์พบหลักฐานของอาการดังกล่าวชัดเจน เช่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจเต้นเร็วขึ้น พบชีพจรเต้นเร็วขึ้น อาการดังกล่าวบ่งถึงตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักบริเวณ insula

อาการเตือนทางท้อง (Abdominal aura)

ผู้ป่วยโรคลมชักจำนวนหนึ่งบรรยายอาการเตือนว่ารู้สึก คลื่นไส้ พะอืดพะอม อึดอัดในท้อง แน่นท้อง ปวดบีบๆ ในท้อง ท้องไส้ปั่นป่วน รู้สึกเหมือนมีผีเสื้อบินอยู่ในท้อง รู้สึกว่ามีอะไรดันขึ้นมาจากท้อง เมื่ออาการดังกล่าวขึ้นมามาจนถึงระดับหน้าอกหรือคอ ผู้ป่วยมักจะหมดสติ อาการดังกล่าวพบได้มากในผู้ป่วย temporal lobe epilepsy แต่ก็สามารถพบในผู้ป่วย extratemporal epilepsies ได้เช่นกัน (โดยเฉพาะใน frontal lobe epilepsy และ insula) โดยตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักของอาการเตือนทางท้องอยู่ที่บริเวณ insula

อาการชักแบบขนลุก (pilomotor seizure)

ผู้ป่วยอาจมีอาการขนลุกตามบริเวณต่างๆ ของร่างกาย และอาจจะสามารถย้ายตำแหน่งได้ คล้ายกับการชักแบบ Jacksonian march

ตำแหน่งของอาการชัก: ไม่มีประโยชน์ในการบ่งตำแหน่ง

ข้างของอาการชัก: มักเกิดขึ้นกับข้างเดียวของอาการชัก

อาเจียนระหว่างการชัก (ictal vomiting)

ตำแหน่งของอาการชัก: Temporal lobe

ข้างของอาการชัก: ไม่ช่วย

การถ่มน้ำลายระหว่างการชัก (ictal spitting)

ตำแหน่งของอาการชัก: Temporal lobe

ข้างของอาการชัก: ไม่ช่วย

น้ำลายไหลระหว่างการชัก (ictal hypersalivation)

ตำแหน่งของอาการชัก: mesial temporal lobe

ข้างของอาการชัก: สมอข้างที่ไม่เด่น (non-dominant hemisphere)

อาการหรืออาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับความรู้สึกตัว (Consciousness)

อาการเหม่อระหว่างการชัก (dialepsis) คือ การที่ผู้ป่วยสูญเสียความรู้สึกตัวไประหว่างที่มีอาการชัก และไม่สามารถจำเหตุการณ์ระหว่างชักได้หลังจากหยุดชัก

ตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการชักของอาการชักแบบเหม่อมักจะอยู่ห่างจาก primary motor หรือ supplementary motor area เนื่องจากถ้าจุดกำเนิดอาการชักมาจากบริเวณ motor area ผู้ป่วยมักจะมีอาการแสดงทางระบบการเคลื่อนไหว เช่น กระตุก เกร็ง มาก่อน

ระยะเวลาของอาการชักแบบเหม่อ (dialeptic seizure) มีประโยชน์ช่วยบ่งตำแหน่งของอาการชัก โดยชักที่เกิดจาก mesial temporal structures จะมีอาการเหม่อยาวกว่าชักที่มาจาก frontal lobe

อาการชักแบบเหม่อยังอาจเป็นอาการของ generalized epilepsy ได้ เช่น absence seizure ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดอาการเหม่อใน absence seizure ชัดเจน แต่เชื่อว่าการที่มี generalized epileptiform discharges ทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ cortex เป็นบริเวณกว้างผ่านทาง corticothalamic networks

Table 1: สรุป localizing and lateralizing values ของอาการและอาการแสดงระหว่างชักที่สำคัญ

อาการ	Lateralization	Localization
Sensory Sphere		
- <i>Somatosensory aura</i> Unilateral sensory aura	Contralateral	Primary somatosensory cortex
- <i>Visual aura</i> Hemifield visual aura	Contralateral	Primary visual cortex
- <i>Auditory aura</i> Simple auditory aura		Heschl's gyrus
- <i>Olfactory aura</i>		Mesial temporal lobe
- <i>Gustatory aura</i>		Insula
- <i>Psychic aura</i>		Temporal lobe

อาการ	Lateralization	Localization
Motor Sphere <u>Simple Motor Seizures</u> - <i>Clonic seizure</i> - <i>Tonic seizure</i> - <i>Secondarily GTC seizure</i> Versive seizure Facial tonic seizure Fencing posture Figure of four - <i>Last clonic jerk</i> - <i>Post-ictal paralysis</i> <u>Complex Motor Seizures</u> - <i>Automotor seizure</i> Unilateral automotor seizure Automotor seizure with preserved consciousness - <i>Hypermotor seizure</i> - <i>Gelastic seizure</i> <u>Language</u> - Ictal speech - Ictal aphasia	Contralateral Contralateral Contralateral Contralateral Contralateral to raised arm Contralateral to extended arm Ipsilateral Contralateral Ipsilateral Non-dominant Non-dominant Dominant	Primary motor cortex SMA SMA Mesial temporal lobe Frontal lobe Hypothalamus Language area
Autonomic Sphere - <i>Autonomic aura</i> - <i>Abdominal aura</i> - <i>Pilomotor seizure</i> - <i>Ictal vomiting</i> - <i>Ictal spitting</i> - <i>Ictal hypersalivation</i>	Ipsilateral Non-dominant	Insula Insula Temporal lobe Temporal lobe Mesial temporal lobe

Reference:

1. Loddenkemper T and Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:1-17.
2. Tufenkijan K and Lüders HO. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol* 2012;8:243-250.
3. Bonini F, et al. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization. *Epilepsia* 2014; 55:264-277.

สรุปการบรรยายวิชาการประจำปี สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2559

Luncheon Symposium เรื่อง A new Lacosamide monotherapy and other clinical applications

วิทยากร : รศ.นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Professor William E Rosenfeld จาก The comprehensive epilepsy care center
for children and adults, St Louis, Missouri, USA

สรุปการบรรยายโดย อ.พญ. กมรพรรณ กัตณนุวงศ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ.นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า ได้กล่าวนำในเบื้องต้นว่าประเทศไทยและทางทีมงานของอาจารย์ได้มีส่วนร่วมใน global clinical trial ในหลายโครงการตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 ซึ่งมีประโยชน์ ได้ประสบการณ์ตรงทำให้ได้เห็นคุณลักษณะเฉพาะและข้อมูลของยาในหลายรูปแบบ ยา lacosamide (LCM) นั้นได้มีการรับรองครั้งแรกจากทางฝั่งยุโรปในเดือนกันยายนปี ค.ศ. 2008 ด้วยข้อบ่งชี้ adjunctive therapy ของ partial onset seizure in adults จากนั้นในเดือนตุลาคมปีเดียวกัน FDA ทางฝั่งสหรัฐอเมริกาได้รับรองด้วยข้อบ่งชี้เดียวกัน จากนั้นในปี ค.ศ. 2014 ทาง FDA สหรัฐอเมริกาได้รับรองเพิ่มเติมในข้อบ่งชี้ของ monotherapy ใน partial onset seizure in adults และทางฝั่งยุโรปก็เริ่มรับรองในข้อบ่งชี้เดียวกันของ monotherapy ของ LCM ในปี ค.ศ. 2016 ณ ปัจจุบันมีกว่า 49 ประเทศทั่วโลกที่ได้ใช้ LCM ซึ่งข้อกำหนดของแต่ละประเทศอาจมีความแตกต่างกันบ้างเล็กน้อย นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 มียากันชัก new generation ทั้งหมด 4 จาก 16 ชนิดที่ได้รับการรับรองเป็น initial monotherapy in adults ได้แก่ Topiramate (TPM), Oxcarbazepine (OXC), Lacosamide (LCM) และ Eslicabazepine (ESL) ซึ่งประเทศไทยเองยา LCM นี้ได้รับการรับรองให้ใช้ใน partial onset seizure in adults เมื่อเดือนเมษายน ปี ค.ศ. 2014 และในภายหลังประเทศไทยก็รับรอง LCM ก็ได้รับการรับรองในการใช้ในรูปแบบฉีดหรือทดแทนในรูปแบบรับประทานในข้อบ่งชี้ของ monotherapy ใน partial onset seizure in adults เช่นกัน

การบรรยายของ Professor William E Rosenfeld เรื่อง A new Lacosamide monotherapy and other clinical applications สรุปใจความสำคัญได้ดังนี้

ในเบื้องต้นของการบรรยาย วิทยากรได้เน้นย้ำว่าการใช้ LCM ในประเทศไทยนั้นสามารถใช้ใน monotherapy และ adjunctive therapy ในผู้ป่วยที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปซึ่งเหมือนกับทางฝั่งยุโรปในขณะที่ฝั่งสหรัฐอเมริกาก็จะเริ่มใช้ที่อายุมากกว่า 17 ปีเป็นต้นไป การใช้ในรูปแบบฉีดในกรณีใช้ทดแทนรูปแบบรับประทานนั้นมีข้อมูลว่าคุณสมบัติของยาทั้งสองรูปแบบมี bioequivalent ที่เท่ากัน

ในประเทศสหรัฐอเมริกามีผู้ป่วยโรคลมชักเป็นจำนวนมาก พบได้ถึงร้อยละ 1-3 ของประชากรทั้งหมดซึ่งโดยการประมาณต่ำสุดอาจเท่ากับ 2.2 ล้านคน ซึ่งสัดส่วนของผู้ป่วยจะเป็น partial onset seizure ที่ประมาณร้อยละ 60 และมีคนใช้ใหม่โรคลมชักถึง 150,000 คนต่อปี (หรือมี 1 ใน 26 คนที่อาจได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักได้ในช่วงหนึ่งของอายุ)

การศึกษาของ Brodie MJ และคณะในปี ค.ศ. 2012 นั้นทำให้เราได้ทราบว่าผู้ป่วยโรคลมชักใหม่จะตอบสนองต่อ ยากันชักแบบ initial monotherapy ที่ประมาณร้อยละ 49.5 และร้อยละของการตอบสนองจะเปลี่ยนไปเมื่อมีการเปลี่ยน สูตรยากันชักเมื่อ initial monotherapy ไม่ได้ผล แม้ว่าจะมีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยากันชักที่เลือกใช้ในตัวต่างๆ แต่ความน่าจะเป็นของการตอบสนองก็มักจะต่ำลงด้วยเช่นกัน ดังนั้นจึงเป็นความสำคัญที่ควรจะต้องเลือกยากันชักให้เหมาะสม สำหรับผู้ป่วยตั้งแต่ช่วงแรกของการรักษา การศึกษาของ Brodie นั้นบอกเราว่าการใช้ยา second drug มักจะเป็น add on therapy และเมื่อผู้ป่วยตอบสนองดีก็มักจะค่อยๆเปลี่ยนไปเป็น second monotherapy มากกว่าที่จะเปลี่ยนไปเป็น second monotherapy ตั้งแต่ช่วงแรก วิทยากรเน้นย้ำว่าหากการตอบสนองยากันชักในหลายๆตัวที่เลือกใช้ไม่ประสบความสำเร็จ อาจจะต้องคำนึงถึงการรักษาในรูปแบบการผ่าตัดโรคลมชักด้วยเช่นกัน

ในแง่ของสาเหตุของโรคลมชักนั้น มีความแตกต่างในช่วงอายุ หากเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่โดยเฉพาะอายุมากกว่า 64 ปี สาเหตุอาจมาจากปัญหา vascular disease แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านั้นอาจไม่มีประวัติที่เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดอย่างชัดเจน แต่ถ้าภาพถ่าย MRI brain มีปัญหาของ white matter ก็มักสื่อถึงสาเหตุจาก vascular ได้ สำหรับผู้ป่วยเด็กทารกแรก เกิดสาเหตุของโรคลมชักอาจมาจากปัญหาจากการคลอดหรือโรคทาง metabolic disease และในเด็กที่โตขึ้นมาเล็กน้อย ที่มีประวัติ febrile seizure และกลุ่มนี้เมื่อโตขึ้นมาอาจจะเป็นกลุ่มมีอาการชักที่ไม่ใช่จัดเป็นกลุ่ม mesial temporal sclerosis ได้ ผู้ป่วยเด็กอายุ 4-6 ปีเมื่อมีการพิจารณาประวัติบางอย่างแล้วอาจจะต้องระวังสาเหตุจาก absence seizure ถ้าผู้ป่วยอายุ 14-16 ปีมีอาการชักเกร็งกระตุกจะต้องพิจารณาว่าแท้จริงแล้วผู้ป่วยเป็น primary generalized tonic-clonic seizure หรือ partial onset seizure ในสหรัฐอเมริกาผู้ป่วยที่อายุ 18-30 ปีจะต้องระวังสาเหตุโรคลมชักที่มา จาก traumatic injury และที่อายุ 40-50 ปีมักมีสาเหตุจาก primary brain tumor ส่วน metastatic tumor ก็มักจะ พบในผู้ป่วยมีอายุที่มากกว่า 50-60 ปี เป็นต้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคลมชักยังมีปัญหาโรคของ comorbidities ได้เช่นกัน ไม่ว่าจะเป็น depression หรือกลุ่ม pain disorders เช่น fibromyalgia ในแง่ของการขับชี่ยานพาหนะของผู้ป่วยโรค ลมชักในประเทศสหรัฐอเมริกานั้นขึ้นกับกฎหมายของรัฐนั้นๆ ในรัฐที่เคร่งครัดอาจกำหนดไว้ว่าต้องไม่มีอาการชักนาน ต่อเนื่องถึง 18 เดือน แต่บางรัฐอาจกำหนดไว้เพียงปลอดจากอาการชักที่ 3 เดือนเท่านั้น ดังนั้นโดยทั่วไปหากไม่มีชักในช่วง 6 เดือนถึง 1 ปี ในสหรัฐอเมริกาอาจจะยอมให้ขับชี่ยานพาหนะได้ ส่วนในประเทศญี่ปุ่นจากเดิมที่งดเว้นการขับชี่ยาน พาหนะตลอดชีพก็ปรับลดเป็นยอมให้ขับชี่ยานพาหนะได้หากไม่มีอาการชักต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 2 ปี

วิทยากรกล่าวถึงกลุ่มโรคที่มักจะมีการให้การวินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคลมชัก กลุ่มโรคดังกล่าวได้แก่ sleep disorder, paroxysmal movement disorders, syncope, acute vascular disorder, panic attack, psychogenic non-epileptic attacks และภาวะ hypoglycemia เป็นต้น ซึ่งมีข้อมูลว่าผู้ป่วยร้อยละ 20-30 ที่ส่งเข้ามาปรึกษาใน epilepsy center ด้วยเรื่อง refractory epilepsy แท้จริงแล้วไม่ใช่เรื่อง epilepsy ซึ่งแพทย์อาจจะต้องดูข้อมูลอย่างถี่ถ้วนถี่ พิจารณาข้อมูลไม่ว่าจะเป็น routine EEG, sleep deprivation EEG หรือ video monitoring EEG และที่สำคัญต้อง ไม่แปลผล normal benign EEG variants ว่าเป็นความผิดปกติของโรคลมชัก

วิทยากรได้กล่าวว่าการให้คำนิยามสำหรับชนิดของโรคลมชักอาจเปลี่ยนไปตามยุคสมัยเช่นมีการใช้คำว่า psycho-motor seizure, temporal lobe epilepsy, complex partial seizure หรือในปัจจุบัน focal seizure characterized according to their features แทนกัน

ในสหรัฐอเมริกาจะมีผู้ป่วยประมาณ 1 ล้านคนต่อปี ที่ไปที่แผนกฉุกเฉินและมีถึง 170,000 คนที่ได้รับการรับไว้เป็นผู้ป่วยใน มีร้อยละ 16 ของผู้ป่วยโรคลมชักแต่ให้การวินิจฉัยเป็น non-epileptic event ด้วยเช่นกัน ในกลุ่ม frontal lobe seizure เป็นตัวอย่างของ misdiagnosis ได้

หากอยู่ในสถานที่ที่สามารถทำการ monitor ผู้ป่วยได้ ข้อบ่งชี้ของการทำ continuous EEG monitoring (cEEG) ในผู้ป่วยที่มาด้วย altered mental status นั้นจะได้แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็นโรคลมชัก การมี fluctuating ของระดับ consciousness การมีประวัติ acute brain injury และการตรวจร่างกายพบลักษณะ stereotyped activity เช่น paroxysmal movements, nystagmus, twitching, jerking, hippus, autonomic variability มีการศึกษาของ Friedman D และคณะในปี ค.ศ. 2009 พบว่ามีถึงร้อยละ 37 ของผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ coma ใน ICU มีอาการชักแบบ non-convulsive seizure ซึ่งสามารถพิสูจน์ได้จากการทำ cEEG นอกจากนี้การทำ cEEG นั้นมีผลต่อการรักษาไม่ว่าจะเป็นการเริ่มให้ AED การปรับยา AED หรือการหยุดยา AED

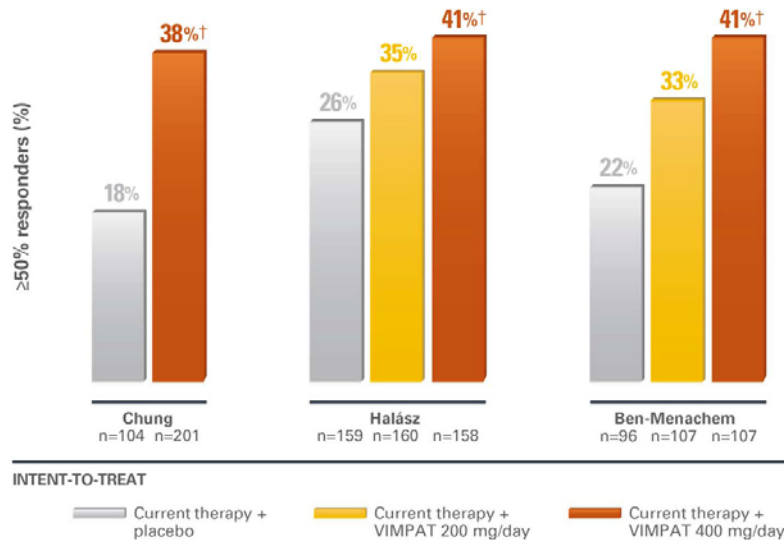
ในการบรรยายช่วงหลังของวิทยากร Professor William W Rosenfeld ได้เน้นเกี่ยวกับข้อมูลของการใช้ LCM ดังข้อสรุปดังนี้

- LCM สามารถเลือกใช้ได้เป็น monotherapy หรือ adjunctive therapy ใน partial onset seizures ในผู้ป่วยอายุ 16 ปีขึ้นไปในประเทศไทยและประเทศทางยุโรป ในขณะที่สามารถใช้ในผู้ป่วยอายุ 17 ปีขึ้นไปในสหรัฐอเมริกา ข้อมูลของยานี้มีผลข้างเคียงน้อยมากในด้าน mood และผลข้างเคียงของ suicidal idea นั้นค่อนข้างต่ำ

- ย้อนกลับไปในอดีต การศึกษา adjunctive therapy ของ LCM เริ่มมาจากการศึกษาแบบ multicenter, placebo-controlled และ double-blind clinical trials จำนวน 3 การศึกษา เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (1. Chung S และคณะ, 2. Halasz P และคณะ, 3. Ben-Menachem E และคณะ) ข้อมูลดิบของการศึกษาเหล่านี้เป็นการรวบรวมผู้ป่วย partial onset seizures 1,294 รายที่ไม่สามารถควบคุมอาการชักด้วยยากันชัก 1-3 ชนิด (with or without VGN stimulation) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการชักที่ค่อนข้างถี่โดยเฉลี่ยมีอาการชัก 11.5 ครั้งในระยะเวลา 28 วัน ใน 3 การศึกษานี้จะศึกษา LCM ที่ขนาดแตกต่างกันโดยศึกษา LCM 200 , 400 หรือ 600 mg/day โดยเทียบกับ placebo พบว่า 50% responder rates ของ LCM เมื่อเทียบกับ placebo นั้นอยู่ที่ร้อยละ 33-41 ต่างกันไปตามการศึกษาและขนาดยาที่ใช้ (Slide 1) นอกจากนั้นการศึกษายังพบข้อมูลของ median percent reduction in seizure frequency per 28 days from baseline to maintenance phase อยู่ที่ ร้อยละ 33, 37 และ 39 ใน LCM 200, 400 และ 600 mg/day ตามลำดับ (Slide 2) นอกจากนั้นยังพบ seizure free rate สำหรับกลุ่ม completers ในช่วง maintenance อยู่ที่ร้อยละ 2.7, 3.3 และ 4.8 สำหรับ LCM ที่ 200, 400 และ 600 mg/day ตามลำดับ (slide 3) ยังมีข้อมูลในกลุ่มที่มี $\geq 50\%$ response rate นั้นจะตอบสนองได้ดีในช่วง สองอาทิตย์แรกของการเริ่มใช้ยา ไม่มีข้อแตกต่างของการ add-on LCM ใน previous AEDs ต่างๆกัน ในแง่ของผลข้างเคียงนั้นพบว่า dizziness นั้นสามารถพบได้และอาจขึ้นกับขนาดของ LCM ที่ใช้ และอาจเป็นผลรวมของผลข้างเคียงของยา AED ที่ใช้ร่วมกัน (ยา 1-3 ชนิด) headache nausea และ double vision ก็พบได้จากข้อมูลการศึกษาชุดนี้ ไม่พบการมีปัญหาน้ำหนักเพิ่มหรือลดจากการใช้ LCM

VIMPAT® Demonstrated Significant Control of Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization¹⁻³

≥50% responder rates from baseline with VIMPAT vs placebo^{1-3*}



*Per 28 days from baseline to maintenance
 †P<0.05.

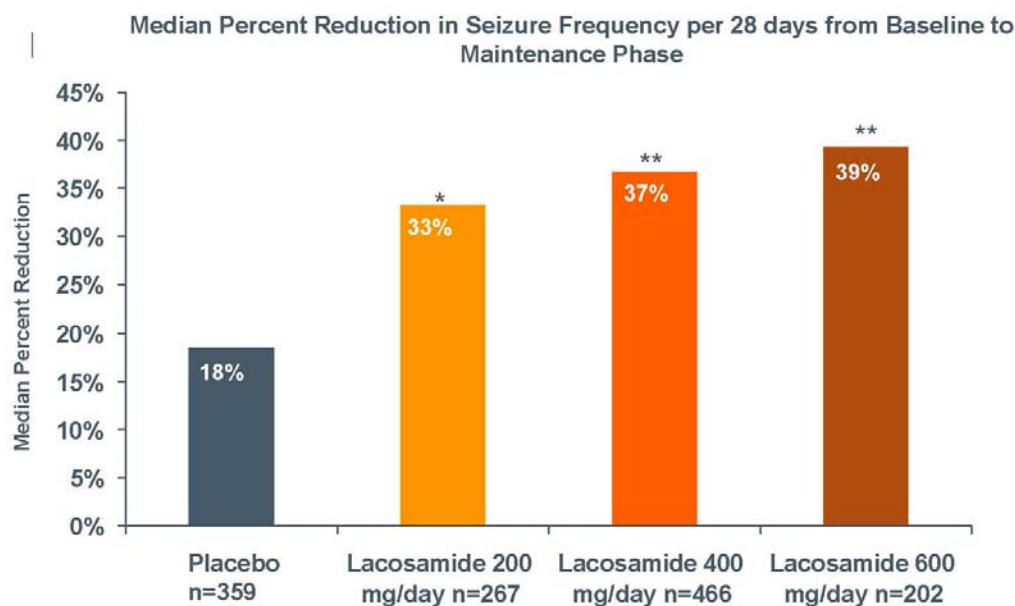


Please see additional Important Safety Information within this presentation. Please refer to full Prescribing Information provided by the UCB Representative, and visit www.VIMPAT.com/hcp.



Slide 1

Pivotal clinical trials pooled : Efficacy: Seizure Reduction (ITT N=1294)

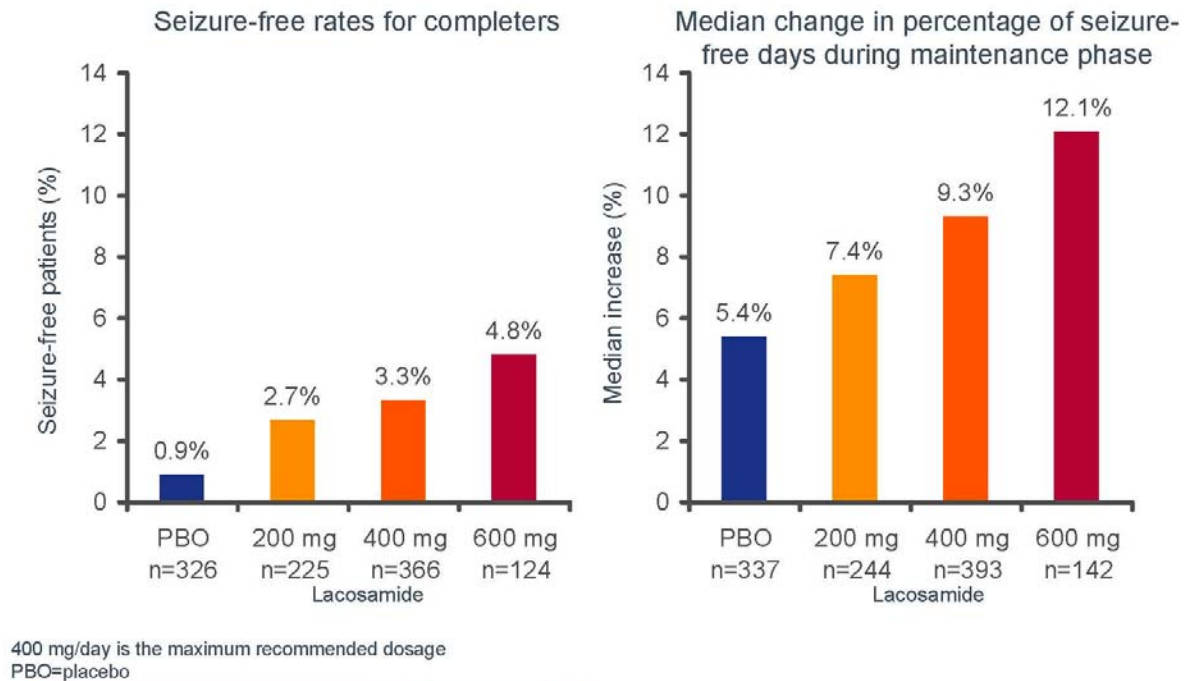


Adapted from Chung et al Poster at AES 2008



Slide 2

Pivotal trials: Seizure freedom during maintenance (Pooled data)



Slide 3

- การศึกษาถัดมาที่วิทยากรนำมากล่าวคือ The vitoba study (vimpat added to one baseline AED) ซึ่งเป็นการศึกษาของ Noack-Rink M และคณะ โดย added on LCM ไปกับ one baseline AED in epilepsy patients with or without secondary generalization in clinical practice in Germany การศึกษานี้เป็น prospective study เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วย 500 คน โดย ยา AED background นั้นถูกเลือกโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้แม้จะไม่ใช่มักรุ่น intractable epilepsy เหมือนกับการศึกษาเริ่มต้นของ LCM แต่ผลการตอบสนองก็จะประเมิน ที่มากกว่า 50% และ $\geq 75\%$ reduction in seizure , ดู global impression of change score (CGI-C) และประเมิน emergent adverse events ซึ่งผลการศึกษาโดยสรุปจาก 2nd interim analysis พบว่าร้อยละ 70.2 และ 59.9 ของผู้ป่วยมี $\geq 50\%$ และ $\geq 75\%$ reduction in seizure ตามลำดับ นอกจากนั้นผลข้างเคียงที่พบยังไม่รุนแรง ที่พบได้คือ fatigue, vertigo, headache, nausea (slide 4) นอกจากนี้ในการทำ subgroup analysis ใน vitoba study พบว่า หากเลือกผู้ป่วยที่มี shorter duration of therapy (<5 ปี) และผู้ป่วยในกลุ่มสูงอายุ หรือ LCM เป็น 1st adjunctive therapy นั้น ตัว $\geq 50\%$ responder rate และ Seizure free rate นั้นจะค่อนข้างสูง (slide 5)

VITOBA ...2st Interim analysis

Results : In this second interim report, efficacy (n=329 patients) and safety (n=367 patients) data are reported.

Outcome measure	Results
Reduction in seizure frequency compared to baseline	≥ 50 % reduction : 70.2% patients ≥ 75 % reduction : 59.9 % patients
Seizure freedom	Seizure free for at least 3months :40 7 % patients
Clinical Global impression of change (CGIC)	“Very much improved” and “much improved “ : 66.4 % patients
Treatment emergent adverse events (TEAEs)	Overall TEAEs incidence :48.8 % Related to lacosamide :30.2% Discontinuation due to TEAEs : 12.5 % Common AEs Fatigue, vertigo , headache , nausea

Slide 4

VITOBA ...2nd Interim analysis

Subanalysis : In this second interim report, efficacy was seen to be better in **elderly age group** , in patients having **less than 5 years** duration of epilepsy and in patients where lacosamide was used as **1st adjunctive** .

Better results noted in

A) Elderly (≥ 65 years , n=55)

- ≥ 50 % responder rate : 78 %
- Seizure free rate : 54 .5 %

B) Lacosamide is 1st adjunctive (n=112)

- ≥ 50 % responder rate : 81.3 %
- Seizure free rate : 55.4 %

C) Shorter duration of therapy (≤ 5 years n=130)

- ≥ 50 % responder rate : 75.4 %
- Seizure free rate : 48.5%

Slide 5

- การศึกษา LCM as monotherapy วิธีในการทำการศึกษาร่วมแรกของ monotherapy แบบนี้มีความยุ่งยาก เป็นการศึกษาแบบ historical-controlled, multicenter, double-blind, randomized trial (รายละเอียดในวิธีการ ทำการศึกษาสามารถอ่านเพิ่มเติมได้จาก Wechsler, RT, Li G, French J, et al. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: Results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia*. 2014; 55(7):1088-98) การศึกษานี้เป็นการดูการตอบสนองของยา LCM ที่ขนาด 400 หรือ 300 mg/day โดยค่อยๆเปลี่ยนจาก baseline AED เดิมเป็น LCM (โดยที่ผู้ป่วยจะได้ขนาดของยากันชักชนิดเดิม < 50% ของ minimum FDA-recommended maintenance dose ในยากันชักชนิดเดิม) ในส่วนของผลข้างเคียงพบว่า เหมือนกับการศึกษาแบบ adjunctive therapy ยกเว้น insomnia ที่พบมากกว่าที่มากกว่าร้อยละ 2 ส่วนผลสรุปของการศึกษาพบว่า LCM ที่ 400 mg/day นั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาแบบ monotherapy มีการทำ post-hoc analysis ของการศึกษานี้โดยผู้ป่วยที่มีการตอบสนองแบบ $\geq 50\%$ reduction of seizure frequency per 28 days นั้นอยู่ที่ประมาณ ร้อยละ 60 และกลุ่ม $\geq 75\%$ reduction of seizure frequency per 28 days อยู่ที่ร้อยละ 36.9 และสัดส่วน seizure free ใน post-hoc analysis อยู่ที่ร้อยละ 14

- การศึกษาแบบ monotherapy ของ LCM ในรูปแบบอื่นนั้น พบว่ามีการศึกษาของ Lattanzi S และคณะ ตีพิมพ์ใน *Seizure* ปี ค.ศ. 2015 การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วย 58 คนที่เป็นการศึกษาแบบ prospective follow up ในผู้ป่วย partial onset seizure ที่เริ่มแรกรักษาแบบ LCM add on therapy และมี 1-year seizure free จากนั้นเปลี่ยนมาเป็น LCM monotherapy ในระยะเวลาอีก 1 ปี โดยถอนยา AED ชนิดเดิมออกด้วย ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 63.8 จากการศึกษายังคงทำการใช้ยา LCM monotherapy อยู่อย่างต่อเนื่อง และร้อยละ 55.2 มี seizure free โดยขนาดของ LCM อยู่ที่ 400 mg/day โดยที่ผลข้างเคียงไม่ต่างจากการศึกษาที่กล่าวไว้ข้างต้น

- การศึกษา long-term efficacy and safety of LCM monotherapy in the treatment of partial onset seizure: A multicenter evaluation โดย Giraldez BG และคณะในปี ค.ศ. 2015 เป็น retrospective review ใน 6 centers ในระยะเวลาสูงสุด 54 เดือน มีจำนวนผู้ป่วย 66 รายโดยแบ่งเป็นกลุ่มแรกผู้ป่วย 18 รายที่ไม่เคยได้ยากันชักอื่นมาก่อนและกลุ่ม 2 มีผู้ป่วย 48 รายที่เคยได้รับการรักษาด้วยยากันชักชนิดอื่น ซึ่งทั้งสองกลุ่มนั้น ที่ประมาณ 6 เดือน และ 12 เดือนของการประเมินนั้น มีร้อยละ 77.6 และ 72.3 ของผู้ป่วยที่มี seizure free ตามลำดับ ผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่น แต่ที่แตกต่างคือ dose ของ LCM ที่ใช้โดยเฉลี่ยนั้นไม่สูงมากอยู่ที่ 204.2 mg ในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยากันชักอื่น และที่ 270.8 mg ในกลุ่มที่เคยรักษาด้วยยากันชักอื่น

- การศึกษาของ Villanueva V และคณะในปี ค.ศ. 2015 From early add-on LCM to monotherapy conversion: results of really study ซึ่งการศึกษานี้จะดู efficacy และ tolerability ของ LCM as early add on therapy in a large population of patients with partial onset seizures เป็นเวลา 1 ปี ซึ่งการศึกษานี้โดยสรุปจะพบว่าในระยะเวลา 1 ปีของผู้ป่วยจะสามารถค่อยๆเปลี่ยนจาก add on therapy ไปเป็น monotherapy ได้ โดยขณะที่ได้รับการรักษาแบบ monotherapy ก็มี seizure free ในสัดส่วนที่มากกว่าร้อยละ 70 ผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่น

- วิทยากรได้กล่าวถึงการศึกษา LCM โดยคณะของท่านวิทยากรเองซึ่งเป็นการศึกษาที่ต่อเนื่องมาจากการศึกษาแบบ add on therapy ของการศึกษากลุ่มของท่าน โดยการศึกษาจะเป็น open-label extension study แบบ ongoing โดยขนาดของ LCM อยู่ที่ 100-800 mg และขนาดของ AED อื่นๆจะขึ้นกับแพทย์ผู้รักษา โดยสรุปมีร้อยละ 77 ของผู้ป่วยที่ยังคงอยู่ในการศึกษาแบบ long term patient retention ที่ระยะเวลา 1 ปี และร้อยละ 56 ที่ระยะเวลากการศึกษาที่ 2 ปี (> 30 เดือน) มีผลการศึกษา $\geq 50\%$ response rate ที่ประมาณร้อยละ 60-65 ในแง่ผลข้างเคียงนอกเหนือจาก dizziness นั้นหากกล่าวถึงปัญหาทาง cardiology พบว่ามีข้อมูลว่า LCM ในขนาดที่เป็น dose-related นั้นสามารถเพิ่ม PR interval ได้ (2-7 milliseconds) ซึ่งถ้าหากผู้ป่วยมีภาวะ 2nd หรือ 3rd degree heart block ก็ควรจะหลีกเลี่ยงการใช้ LCM แต่ถ้าเป็น 1st degree heart block นั้นคงต้องมีการพิจารณาอีกที ซึ่งส่วนใหญ่ cardiologist มักแนะนำว่า 1st degree heart block นั้นมีโอกาที่จะเกิด 2nd degree heart block ตามมาได้น้อย ด้วยความเห็นส่วนตัวของวิทยากรเองจะเลือกทำ EKG ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีปัญหาโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคหัวใจอยู่แล้วหรือในผู้ป่วยสูงอายุ อาจดูการตรวจ EKG จากข้อมูลในอดีตว่ามี PR interval เท่าไหร่

- LCM intravenous dose มีการศึกษาที่ยังอยู่ใน phase IIIb แบบ multicenter, open-label, intravenous loading dose และให้รับประทานต่อเนื่องด้วยขนาดเท่ากันแบ่งให้ bid ในระยะเวลา 6-7 วันต่อเนื่องถัดมา โดยมีผู้ป่วยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้รับ LCM loading และ maintenance ที่ขนาดแตกต่างกัน โดยสรุปพบว่า LCM 200 mg loading และรับประทานที่ 100 mg bid จะเป็นขนาดที่ปลอดภัย หากขนาดของยาสูงกว่านี้ผู้ป่วยอาจมีอาการ dizziness ได้อย่างชัดเจน (slide 6)

LOADING DOSE

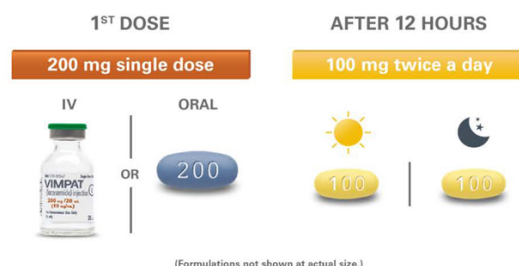
Trial Results Support the Safety of a VIMPAT® 200 mg Loading Dose¹

Safety and tolerability¹

- ◆ The most common 200 mg loading dose AEs $\geq 5\%$ in the 15-minute infusion loading dose study included dizziness, headache, paraesthesia, and gait disturbance

Loading dose administration¹

- ◆ VIMPAT may be initiated with a single loading dose of 200 mg (oral or injection) followed approximately 12 hours later by 100 mg twice-daily (200 mg/day)
 - Based on individual response and tolerability, the dose can be increased at weekly intervals by 50 mg twice-daily (100 mg/day), as needed, up to the recommended monotherapy (300 mg/day to 400 mg/day) or adjunctive (200 mg/day to 400 mg/day) maintenance dose
- ◆ The loading dose should be administered with medical supervision considering the VIMPAT pharmacokinetics and increased incidence of CNS adverse reactions



For complete dosing and titration, please refer to full Prescribing Information provided by the UCB Representative.

Reference: 1. VIMPAT® (lacosamide): US prescribing information. Smyrna (GA): UCB, Inc., June 2015.



Please see additional Important Safety Information within this presentation. Please refer to full Prescribing Information provided by the UCB Representative, and visit www.VIMPAT.com/hcp.



Slide 6

- ยังมีการศึกษา LCM ในรูปแบบยาฉีดอีก 2-3 การศึกษา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการใช้ทดแทนในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ในรูปแบบรับประทาน ระยะเวลาในการให้ยาในรูปแบบฉีดนั้นอยู่ในช่วง 15-60 นาที ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยที่ขนาดมากกว่า 600 mg ส่วนใหญ่ของการศึกษาไม่มีปัญหาของ burning venous site ในยาในรูปแบบฉีด

โดยสรุป

1. dose ของ LCM ใน adjunctive therapy จะเริ่มที่ 50 mg bid และค่อยๆปรับขึ้นทุก 1-2 สัปดาห์ จนขึ้นไปถึง 200 mg bid (ซึ่งขนาดของยาจะประมาณ 200-400 mg/day และแบ่งให้สองครั้ง) ส่วน dose ของ LCM ใน monotherapy จะเริ่มที่ 100 mg bid และค่อยๆเพิ่มทุกสัปดาห์เป็น 150 mg bid และ 200 mg bid ใน dose สุดท้าย (300-400 mg/day)
2. อาจต้องมีการปรับ dose ของ LCM ในผู้ป่วย severe renal impairment และผู้ป่วย mild to moderate liver impairment ในผู้ป่วยดังกล่าวถ้าได้รับยาที่มีลักษณะเป็น enzyme inhibitor ต่อ CYP 3A4 และ 2C19 ก็ต้องระวังเพราะจะทำให้ expose ต่อ LCM ที่มากขึ้น
3. ยา LCM ไม่ค่อยมีปัญหาพร้อมกับยาอื่นในแง่ของ drug-drug interaction ยา LCM สามารถรับประทานพร้อมหรือแยกจากมื้ออาหารได้ โดยอาหารจะไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา
4. ยา LCM มีส่วนประกอบของ phenylalanine ดังนั้นผู้ป่วย phenylketonuria อาจจะต้องพึงระวัง
5. แม้ปัญหาของผื่นแพ้แบบ DRESS นั้นเกิดขึ้นได้น้อยมากแต่มีรายงานเกิดขึ้นสำหรับยากันชักทั่วไป ดังนั้นหากเกิดปัญหา skin reaction สมควรหยุดยา LCM และปรับเปลี่ยนเป็นยากันชักชนิดอื่น

Highlight from International Conference

พญ. ศิริรัตน์ สุวรรณโชติ
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

การประชุมประจำปีของ American Epilepsy Society (AES 2016) จัดขึ้นเมื่อวันที่ 2-6 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ณ George R. Brown Convention Center เมืองฮุสตัน รัฐเท็กซัส ประเทศสหรัฐอเมริกา มีหัวข้อที่เป็นที่น่าสนใจ ได้แก่ เรื่อง Radiosurgery or Open Surgery for Epilepsy (ROSE) Trial: Efficacy and Adverse Events โดย Nicholas Barbaro, M.D. Professor and Chair of the Department of Neurological Surgery at the Indiana University School of Medicine และเรื่อง ROSE (Radiosurgery or Open Surgery for Epilepsy) Trial: Efficacy and Adverse Events: Secondary Outcomes and Health Care Utilization โดย Mark Quigg, M.D. Professor of Neurology, head of the EEG/EP/Intensive Monitoring laboratories, and member of the Comprehensive Epilepsy Program at the University of Virginia

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า การผ่าตัดเป็นอีกวิธีในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อยาต้านชัก นอกเหนือไปจากการรับประทานยาต้านชักซึ่งเป็นวิธีรักษาหลัก การปรับพฤติกรรม (Behavioral therapy) หรือการปรับสูตรอาหาร (Dietetic measure) สำหรับการผ่าตัดนั้นได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษา ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือทุพพลภาพ และลดอัตราการเสียชีวิต ในช่วง 20-30 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาและมีการพัฒนาในเรื่องของ Neurodiagnostics โดยเฉพาะ Structural และ Functional neuroimaging อาทิ การพัฒนา PET scan ร่วมกับการใช้ MRI ในการประเมินผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด เพื่อได้ข้อมูลที่จำเพาะมากขึ้น การใช้ EEG ช่วยยืนยันตำแหน่งของจุดกำเนิดการชัก และการใช้ SPECT, MEG, และ fMRI ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เห็นรอยโรค เช่น hippocampal sclerosis ในกลุ่มที่เป็น mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) เช่นเดียวกับ malformations of cortical dysplasia (MCD) โดยเฉพาะกลุ่มเด็กทารกและเด็กเล็ก ซึ่งไม่เพียงนำไปสู่ผลการรักษาที่ดี แต่ส่งผลถึงคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยโรคลมชัก ทั้งยังลดอัตราการเกิดทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดอีกด้วย ความก้าวหน้าดังกล่าวนำไปสู่การเพิ่มโอกาสในการรักษาให้กับผู้ป่วยโรคลมชัก ทำให้ผู้ป่วยได้มีโอกาสรักษาด้วยการผ่าตัดมากขึ้น สามารถพิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลมชักได้มากขึ้น และเพิ่มโอกาสในการได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับราคาสำหรับประเทศที่มีทรัพยากรจำกัดอีกด้วย

สำหรับการผ่าตัดรักษาโรคลมชักที่มียาที่มีอยู่ในปัจจุบันนั้นขึ้นอยู่กับชนิดและตำแหน่งของ Epileptogenic region การผ่าตัดที่พบบ่อยดังตารางที่ 1

Anterior temporal lobe resection
Amygdalohippocampectomy
Neocortical resection
Lesionectomy
Hemispherectomy/Hemispherotomy
Multilobar resection
Corpus callosotomy
Multiple subpial transection
Stereotactic ablation

ตารางที่ 1 แสดงการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคลมชักที่พบบ่อย

การผ่าตัดเพื่อรักษาโรคลมชักสามารถแบ่งกลุ่มได้เป็น standard resections, tailored resections, disconnections และ stereotactic surgery ส่วน deep brain stimulation และ responsive cortical stimulation ยังไม่กล่าวถึงในที่นี้ ตัวอย่างการผ่าตัดแบบ Standard resection ที่ทำบ่อยที่สุด คือ การผ่าตัดที่บริเวณตำแหน่ง anterior temporal lobe (ATL) resection และผ่าตัดครอบคลุมถึง 5-6 ซม. ด้าน lateral temporal cortex และเร็ว ๆ นี้ได้มีวิธีการผ่าตัดซึ่งมีขนาดเล็กกว่า smaller standard resection ซึ่งตัดบริเวณ pole & mesial temporal structure มาใช้ในหลายๆสถาบัน ส่วนการผ่าตัดชนิดอื่นๆ เช่น Hemispherectomy/Hemispherotomy เป็นต้น ส่วน Tailored resections มักจะเป็นการผ่าตัดแบบ neocortical resections ซึ่งการประเมินก่อนการผ่าตัดไม่เพียงแค่ epileptogenic zone เท่านั้นแต่ยังต้องประเมินเรื่องของขอบเขตในการผ่าตัดอีกด้วย เช่นในภาวะ MTLE ส่วนการรักษาแบบ Disconnections เช่นการทำ corpus callosotomy จะพิจารณาในกลุ่มที่เป็น diffuse bilateral epileptogenic abnormalities ซึ่งได้ประเมินแล้วว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีรอยโรคที่สามารถผ่าตัดได้ โดยปัจจุบันนี้ vagus nerve stimulation (VNS) ได้เข้ามามีบทบาททดแทนการทำ corpus callosotomy แล้วเนื่องมาจากการทำให้ผลการรักษาที่ไม่ต่างกัน และสำหรับการผ่าตัดแบบ Stereotactic ablative procedure ที่นิยมที่สุดคือ Gamma knife surgery (GKS) เป็น stereotactic radiosurgery (SRS) ปลดปล่อยแสงไปทำลาย epileptogenic tissue โดยในช่วงแรกหลังผ่าตัดจะมีการบวม (edema) และอาจเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ได้ ส่วนผลการรักษานั้นจะวัดประสิทธิภาพที่เวลาเป็นเดือนหรือหลายปี

ในบทความนี้จะกล่าวถึง Stereotactic radiosurgery (SRS) ซึ่งนับตั้งแต่ปีค.ศ.1949 ได้มีการพัฒนาโดย Lars Leksell ศัลยแพทย์ประสาทวิทยาชาวสวีเดน หลังจากนั้นในปีค.ศ. 1967 ได้มีการพัฒนา Gamma Knife เพื่อใช้ใน stereotactic radiosurgery ขึ้นที่สถาบัน Karolinska Institute และมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยวัตถุประสงค์ของการใช้ stereotactic radiosurgery เพื่อรักษาและควบคุมรอยโรคที่มีขนาดเล็กในสมอง แต่ไม่สามารถผ่าตัดเปิดสมองแบบปกติได้ โดยไม่ต้องการให้สมองส่วนอื่นได้รับความเสียหายไปด้วย เช่นการใช้เพื่อควบคุมการกระจายของมะเร็งในสมองที่มีขนาดเล็กและมีขอบเขตชัดเจน, meningioma, schwannoma และ pituitary adenomas ปัจจุบันนี้มีการพัฒนาและนำไปใช้ในการผ่าตัดหลายด้าน เช่น

- Tumors: brain metastases, vestibular schwannoma, glioblastoma, acoustic neuroma, meningioma, และ pituitary adenomas
- Vascular: arteriovenous malformation (AVM)
- Pain & movement disorders: essential tremor, trigeminal neuralgia

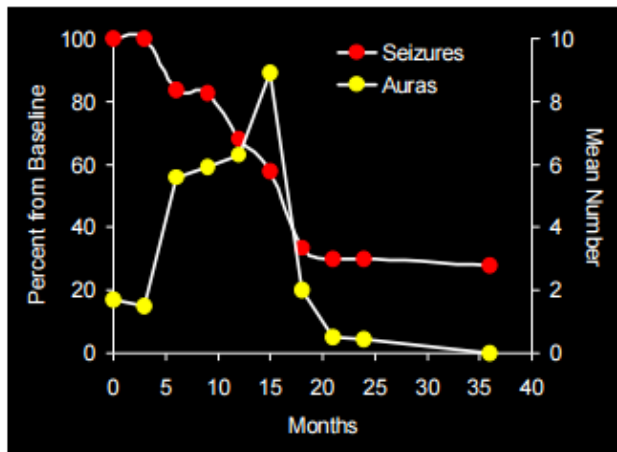
สำหรับผู้ป่วยโรคลมชักได้มีการพัฒนาและนำมาใช้ในปีค.ศ. 1995 Régis et al. ได้ตีพิมพ์บทความเรื่องการผ่าตัดด้วย Gamma knife ในผู้ป่วย medial temporal lobe epilepsy (MTLE) จากนั้นได้มีการศึกษาและวิจัยดังแสดงด้านล่าง (รูป1) พบว่าผลของการรักษา temporal lobe epilepsy โดย stereotactic radiosurgery มีความหลากหลาย แต่พบว่าสามารถลดภาวะการชักได้อย่างมีนัยสำคัญด้วย Gamma ขนาด 20-24 (Gy) (Neurology 2010;74:165-172)

Summary of peer-reviewed SRS of MTLE: seizure remission					
Study	N	Dose(Gy)	Vol(ml)	F/U(m)	Seizure-free
Regis 1995	7	25	6.25-6.9	24	6 (86%)
Regis 2004	21	24	5.5-9.0	24	13 (62%)
Srikijvilaikul 2004	5	20	6.1-8.7	24	0 (0%)
Cmelak 2001	1	15	NA	12	0 (0%)
McDonald 2004	5	20-24	4.3-5.2	27	0 (0%)
Kawai 2001	2	18	6.2-8.7	18	0 (0%)
Hoggard 2008	8	25	6.2±0.7	24	3 (37%)
Barbaro 2010	17	20	5.5-7.0	36	10 (77%)
	13	24	5.5-7.0	36	10 (59%)

รูปที่ 1 การศึกษาเปรียบเทียบการผ่าตัดระหว่าง Stereotactic radiation and open surgery สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักชนิด TLE ที่ต่อเนื่องกัน

มีการศึกษา SRS ของ NIH ซึ่งเป็นการศึกษาจากหลายสถาบันและเป็นโครงการนำร่องของ SRS (Barbaro et al 2009) พบว่า เมื่อติดตามการรักษาที่ระยะเวลา 36 เดือนโดยใช้ Engel's Classification มีผู้ป่วยถูกจัดอยู่ใน Classification IB หรือดีกว่าเท่ากับร้อยละ 67 (20/29) ที่ 36 เดือน และการผ่าตัดด้วยการใช้แสงขนาด 24 Gy ควบคุมชักได้ที่ร้อยละ 77 ในขณะที่การใช้แสง 20 Gy ควบคุมการชักได้ร้อยละ 58.8 ดังกราฟที่ 1

Clinical time course



กราฟที่ 1 แสดงอัตราส่วนการหยุดชัก (Engels class IB or less) เมื่อติดตามต่อที่เวลา 36 เดือนด้วยวิธี SRS พบว่า (Barbaro et al 2009)

และจากการศึกษาที่ตีพิมพ์ในวารสาร Epilepsia เมื่อปีค.ศ. 2011พบว่า secondary outcomes ด้านอื่นๆ เช่น ผลต่ออารมณ์ของผู้ป่วยพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากเดิมมีคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นในกลุ่มที่ไม่มีอาการชัก และสำหรับผลต่อด้านความรู้ความเข้าใจแบ่งเป็นในกลุ่มผู้ร่วมวิจัยที่ได้รับการผ่าตัดของสมองข้างเด่น verbal-memory (verbal-memory dominant-hemisphere) พบว่าร้อยละ 25 ความเข้าใจด้านภาษาแม่ (ในการตรวจ 1 ครั้ง) โดยการใช้การตรวจต่างๆ (cal Verb Learn Test, Wechsler Memory Long term Recall), ร้อยละ 16 ความเข้าใจด้านภาษาดีขึ้น (ในการตรวจ 1 ครั้ง) เมื่อพิจารณาด้าน historical comparison พบว่าร้อยละ 60 แย่ลงในการตรวจ 1-2 ครั้ง trail-making tests และ Boston naming test ไม่พบมีความเปลี่ยนแปลง

สรุปผลจาก NIH pilot study พบว่า

Seizure outcomes:

- o 2/3 seizure free เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม open surgery ที่เวลา 36 เดือน
- o การใช้แสงขนาด 24 Gy มีประสิทธิภาพกว่า
- o Inflammatory response (T2) volume ช่วยพยากรณ์โรคได้

Morbidities:

- o ร้อยละ 50 ของคนไข้ได้รับ steroids และมีภาวะแทรกซ้อนชั่วคราว
- o ส่วนใหญ่มี auras หรือ complex partial seizures สั้นๆ
- o Visual field (VF) defect ไม่แตกต่างจากการผ่าตัดแบบปกติ

Neuropsychiatric outcomes:

- o ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้าน verbal memory เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดด้วย Anterior temporal lobectomy (ATL) และ Radiosurgery (RS)
- o ไม่มีการสูญเสียความทรงจำระยะสั้น
- o คุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่หยุดชัก

ต่อมาได้มีการพัฒนาและวิจัยเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยลมชักชนิด unilateral mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) งานวิจัยนี้เรียกว่า Radiosurgery or Open Surgery for Epilepsy (ROSE) เกิดจากความร่วมมือจากหลายสถาบันวิจัยและเป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized trial โดยใช้ Gamma Knife radiosurgery (RS) เปรียบเทียบกับการผ่าตัดด้วยวิธี anterior temporal lobectomy (ATL) สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ unilateral MTLE

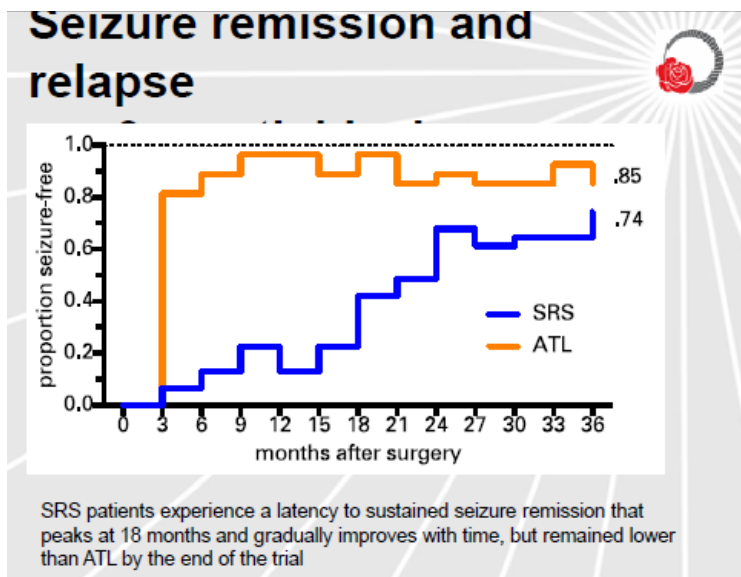
วัตถุประสงค์ของการทดลอง:

ในผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการประเมินและการวินิจฉัย unilateral MTLE อย่างมีมาตรฐาน ก่อนการเข้ารับการผ่าตัดทุกคน ผู้ป่วยทุกคนจะต้องได้รับการตรวจติดตามเป็นระยะเวลา 36 เดือนหลังการรักษาด้วยการผ่าตัด จุดประสงค์ของการวิจัยนี้มี 4 ประการหลัก คือ

1. เปรียบเทียบ อัตราการหยุดชักหลังการรักษา และความผิดปกติของการรักษาด้วย radiosurgery โดยเปรียบเทียบกับ ALT ซึ่งสมมุติฐานหลักเชื่อว่าการรักษาด้วยวิธีการ radiosurgery ไม่ได้ดีกว่าการผ่าตัดด้วยวิธี lobectomy เมื่อเปรียบเทียบอัตราการหยุดชักที่เวลา 25-36 เดือนหลังการรักษา หรือการหยุดชักที่ 1 ปีหลังจากไม่ได้ใช้ชักมาเป็นเวลา 2 ปี โดยมี power of allowance 15%
2. เปรียบเทียบ verbal memory ในกลุ่มที่มีการผ่าตัดสมองของผู้ป่วยข้างที่เด่น (dominant hemisphere) ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบใดที่มีความสามารถด้านภาษาลดลงน้อยกว่า
3. เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยวิธีมาตรฐานและมีการประเมิน functional outcomes เช่นการขับรถ การถูกจ้างงาน
4. เปรียบเทียบค่าใช้จ่ายและประสิทธิภาพในการรักษาทั้งทางตรงและทางอ้อม ด้วยวิธี radiosurgery เปรียบเทียบกับวิธี lobectomy

ปัจจุบัน ROSE อยู่ในขั้นตอนการวิจัยขั้น 3 เพื่อเปรียบเทียบ temporal lobectomy กับ radiosurgery โดยการใช้ GK 24 Gy มีสถาบันร่วมวิจัย 14 แห่งในประเทศอเมริกา 2 แห่งในประเทศอินเดียและ 2 แห่งในสหราชอาณาจักร มีผู้เข้าร่วมวิจัย จำนวน 234 ราย (จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยขนาดใหญ่เนื่องจากต้องการแสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย radiosurgery ไม่ได้ดีกว่าการผ่าตัดด้วยวิธีปกติ)

ผลการวิจัย พบว่า ตามวัตถุประสงค์แรกนั้น การรักษาด้วย radiosurgery ไม่ได้ดีไปกว่าการผ่าตัดแบบ ATL แต่ SRS ให้ผลการรักษาที่ดีเมื่อเวลา 18 เดือน (ขณะที่ ALT ให้ผลรักษาที่ดีตั้งแต่เวลา 3 เดือนหลังผ่าตัด) และ SRS สามารถลดอัตราการชักได้ช้ากว่า และที่เวลา 36 เดือนหลังผ่าตัด ให้ผลในการควบคุมชักได้ประมาณร้อยละ 74 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับร้อยละ 85ในการรักษาด้วย ATL (กราฟที่ 2)



กราฟที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบผลการรักษา ระหว่าง ATL และ SRS เมื่อติดตามการรักษา เป็นเวลาต่อเนื่องที่ 36 เดือน

สำหรับภาวะไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษาด้วยวิธี SRS ส่วนใหญ่เกิดภาวะสมองบวม (cerebral edema) ร่วมกับการปวดศีรษะ มี new neurological deficits หรือการชักชั่วคราวและมักเกิดในช่วง 9-16 เดือนหลังผ่าตัด ในขณะที่ ATL ส่วนใหญ่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ 3 เดือนแรก อาทิ การติดเชื้อที่บริเวณแผลที่หนังศีรษะ ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง (subdural hematoma) หรือภาวะเส้นเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis) ตารางที่ 2

Adverse Events: “Definite” adjudicated

	Arm			
	SRS		ATL	
	Serious	Not serious	Serious	Not serious
Increase or emergence of new headache	1	1		
Cerebral edema	1	2		
Neurological deficit	1	1		
Seizure increase	2	1		
Pin site infection	1	1		
Subdural hematoma				1
Deep venous thrombosis				1
Postoperative wound infection			2	

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่าง ATL และ SRS เมื่อติดตามการรักษาเป็นเวลาต่อเนื่องที่ 36 เดือน

เมื่อพิจารณาจากการใช้ steroids จากโครงการวิจัยนำร่องเดิมพบว่ามีการใช้ steroids ในการรักษาภาวะสมองบวมที่มีอาการปวดศีรษะในผู้ป่วย SRS พบว่าร้อยละ 65 (20/31) ได้รับการรักษาด้วย steroids (ตั้งแต่หลังการรักษาด้วย SRS ที่เวลา 3 เดือนและค่อยเพิ่มการใช้มากที่สุดเมื่อเวลาประมาณ 15 เดือน หลังจากนั้นอัตราการใช้ลดลง) เมื่อเทียบกับการใช้ steroids ที่เพียงประมาณร้อยละ 26 (7/27) ที่เวลา 3 เดือนของการรักษาด้วย ATL

กลุ่ม SRS พบมีการชักซ้ำที่แย่ลง ในผู้ป่วย 2 ราย ที่ระยะเวลา 10 และ 27 เดือน สำหรับการศึกษาที่น่าร้องพบว่ามีการชักเพิ่มขึ้นแบบชั่วคราวที่ 9-15 เดือน

สำหรับปัญหาการมองเห็น VF defects บริเวณ upper superior quadrant พบว่าในกลุ่ม SRS พบร้อยละ 34 (10/29) และ ATL พบร้อยละ 42 (11/26)

สรุปการศึกษาที่ Phase III ROSE พบว่า SRS ดีกว่า ATL ในด้านการควบคุมชักที่ระยะเวลา 25-36 เดือนเมื่อติดตามการรักษา ส่วนภาวะไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ภาวะสมองบวมจากผลของรังสีจากการรักษาด้วย SRS และพบภาวะแทรกซ้อนเช่นการติดเชื้อและเลือดออก จากการผ่าตัด ALT และไม่พบความแตกต่างด้าน verbal memory เมื่อเทียบการรักษาด้วย ALT และ SRS สุดท้ายการทดลองทั้งสองกลุ่มให้ผลต่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น (โดย ALT มากกว่า SRS) สอดคล้องกับการหยุดชักซ้ำ

References:

1. Chang EF, Quigg M, Oh MC, Dillon WP, Ward MM, Laxer KD, Broshek DK, Barbaro NM; Epilepsy Radiosurgery Study Group. Predictors of efficacy after stereotactic radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy, *Neurology*; 2010 Jan 12;74 (2):165-72.
2. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00860145?term=radiosurg>
3. http://neurosurgery.ucsf.edu/index.php/clinical_trials_epilepsy.html
4. Engel J Jr. Why is there still doubt to cut it out? *Epilepsy Curr*. 2013 Sep;13(5):198-204.

อ.บพ.ชูศักดิ์ ลิ้มภัย

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักครบวงจร
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

QUIZ

A 63-year-old lady was admitted to the hospital for elective surgery due to T12 compression fracture. She underwent discectomy with fixation and decompression with uneventful perioperative period. Approximately one month after the surgery while being still hospitalized for rehabilitation and pain control, she developed two episodes of bilateral arm and leg tonic posturing associated with eye rolling up and loss of consciousness. These lasted about 2-3 minutes. She became drowsy and slow to response to the verbal commands after the events. Intravenous levetiracetam 500 mg was given, followed by 500 mg IV every 12 hour. On the following day, she became more alert, but still drowsy and tended to sleep most of the time. Electroencephalogram (EEG) was performed and revealed the findings as the picture below (Figure 1).

Question 1

What is the next step of management you should perform, in addition to finding the cause of seizures?

- A. Watches and sees the clinical course
- B. Prescribes intravenous phenobarbital
- C. Prescribes intravenous levetiracetam

10 second epoch

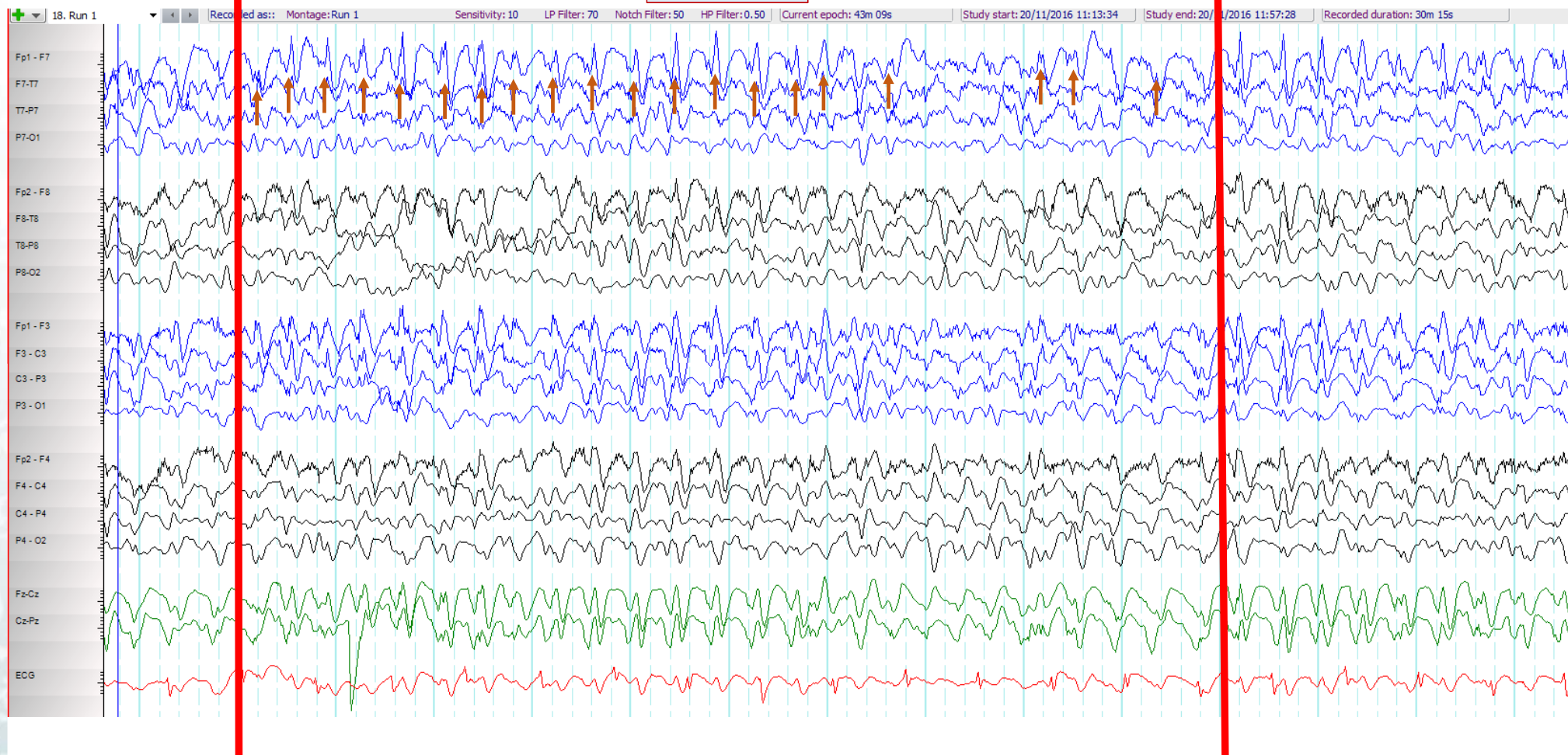


Figure 1

Question 2

After another 500 mg of intravenous levetiracetam was given, she became alert and oriented to time, place and person. A follow-up EEG study was shown as below (Figure 2)

According to the Salzburg EEG criteria 2016 for nonconvulsive status epilepticus (NCSE), what is the final diagnosis of this case? (You can review the Journal Watch Chapter “Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study”, before answering this question)

- A. Nonconvulsive status epilepticus
- B. Possible NCSE
- C. Epileptic encephalopathy without NCSE

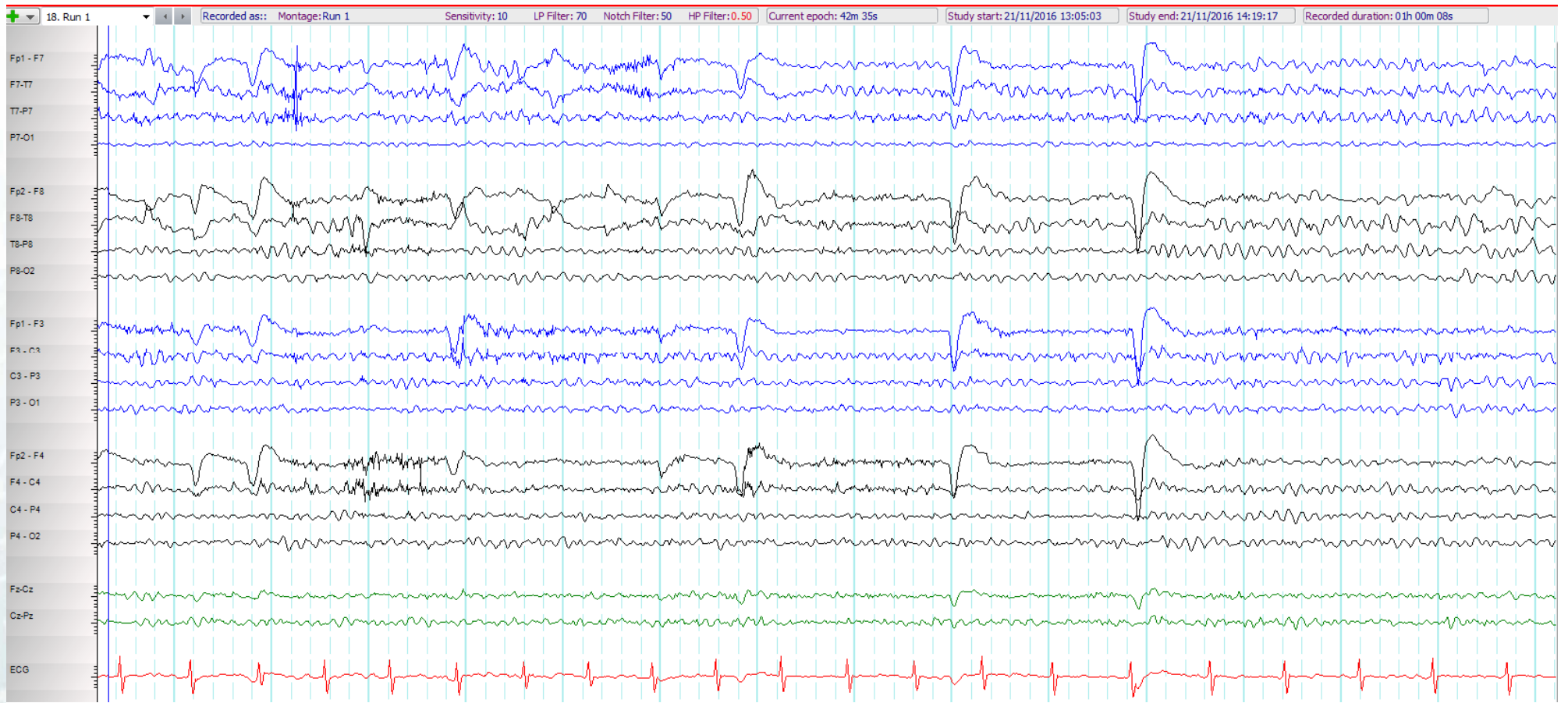


Figure 2

Question 1: C

When we encounter with the patients clinically suspicion for NCSE (depressed level of consciousness particularly after convulsive seizures) and the EEG findings reveal epileptiform discharges, according to the Salzburg EEG criteria repetition rate (frequency) of the epileptiform discharges is an important element to help define NCSE. In this case, the frequency of the epileptiform discharges is 20 cycles in 10 seconds (2 cycles per second). Given the frequency ≤ 2.5 Hz, a therapeutic trial with non-sedative intravenous antiepileptic drugs should be prescribed since if the patient shows both clinical and EEG improvement after AED treatment, a diagnosis of NCSE can be made, according to the Salzburg EEG criteria.

Question 2: A

According to the Salzburg EEG criteria 2016, a diagnosis of NCSE can be made in this patient since the patient shows repetitive 2 Hz spike-and-wave epileptiform discharges along with both clinical and EEG improvement after a therapeutic trial with intravenous levetiracetam.

Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study

Markus Leitinger, Eugen Trinkla, Elena Gardella, Alexandra Rohrer, Gudrun Kalss, Erisela Qerama, Julia Her, Alexander Hess, Georg Zimmermann, Giorgi Kuchukhidze, Judith Dobesberger, Patrick B Langthaler, Sndor Beniczky

ตีพิมพ์ในวารสาร *Lancet Neurology* ปี ค.ศ. 2016
ฉบับที่ 15 หน้า 1054-62

พ.ญ.สิริณษา ปิตินันท์กุล
อ.นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มภัย

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักครบวงจร
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ที่มาของการศึกษา

ภาวะอาการชักต่อเนื่องแบบ convulsive status epilepticus (CSE) สามารถวินิจฉัยได้ง่ายจากอาการแสดง ในขณะที่การวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ non-convulsive status epilepticus (NCSE) นั้นทำได้ยาก NCSE หมายถึง ภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของไฟฟ้าสมองที่บ่งถึงชัก แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงหรือมีอาการแสดงของอาการชักเพียงเล็กน้อย ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะ NCSE จึงต้องอาศัย electroencephalogram (EEG) เพื่อช่วยในการวินิจฉัย

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาได้มีการเสนอเกณฑ์การวินิจฉัย (diagnostic criteria) ภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE ไว้หลายแบบ แต่ความถูกต้องแม่นยำ (accuracy) และความน่าเชื่อถือ (reliability) ของเกณฑ์การวินิจฉัยเหล่านี้ยังไม่มี การศึกษาอย่างเป็นระบบ ในการประชุม London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus ครั้งที่ 4 ที่เมือง Salzburg ประเทศออสเตรีย เมื่อวันที่ 4-6 เมษายน ปี ค.ศ. 2013 ได้มีการตกลงร่วมกันในการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัย ภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE โดยกลุ่มผู้เชี่ยวชาญในด้านนี้ โดย The Salzburg EEG criteria ที่ถูกเสนอขึ้นนี้ ได้อิง คำศัพท์ (EEG terminology) ต่างๆ จาก SCORE consensus statement (1) ร่วมกับคำศัพท์จาก The revised terminology for Critical Care EEG (2012 version) ของ the American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) (2)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ทำการศึกษาต้องการประเมินความถูกต้อง (diagnostic accuracy) ในการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE โดยใช้ Salzburg EEG criteria โดยเปรียบเทียบความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงที่ทำให้สงสัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE (clinical suspicion of NCSE) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงที่ทำให้สงสัย NCSE แต่มีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง

วิธีวิจัย

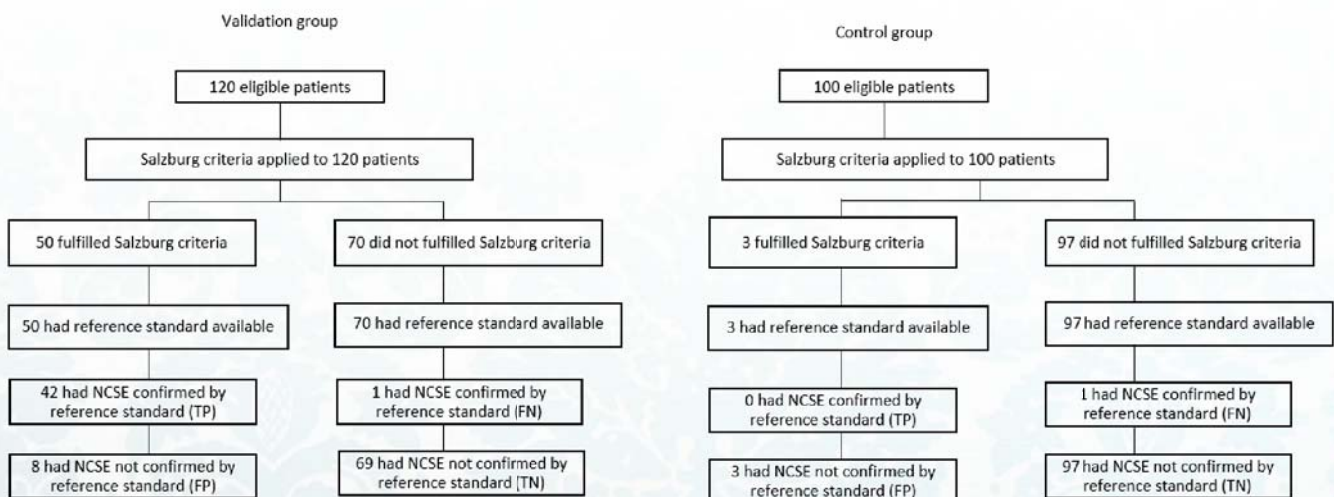
การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ที่เก็บข้อมูลจาก 3 ศูนย์ในประเทศเดนมาร์กและออสเตรีย คือ Danish Epilepsy Centre เมือง Dianalund ประเทศ Denmark ซึ่งเป็นศูนย์พยาบาลระดับตติยภูมิ (tertiary referral center) ข้อมูลที่ได้จากศูนย์นี้เป็นข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 4 เดือน ส่วนอีกสองศูนย์เป็นภาควิชาประสาทวิทยาที่ให้การดูแลผู้ป่วยฉุกเฉินทางระบบประสาทได้แก่ Paracelsus Medical University เมือง Salzburg ประเทศ Austria และ Aarhus University ประเทศ Denmark ซึ่งข้อมูลที่ได้จากสองศูนย์นี้เป็นข้อมูลของผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

การศึกษานี้ได้เลือกผู้ป่วยมาแล้วแบ่งเป็นสองกลุ่มดังนี้ (ดังรูปที่ 1)

1) Validation group เป็นผู้ป่วยที่มีอาการแสดงที่ทำให้สงสัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE โดยมีการลดลงของพฤติกรรมหรือระดับความรู้ตัว (cognitive performance or consciousness) มากกว่าหรือเท่ากับ 10 นาที

2) Control group เป็นผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงที่ทำให้สงสัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE แต่พบมีคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ

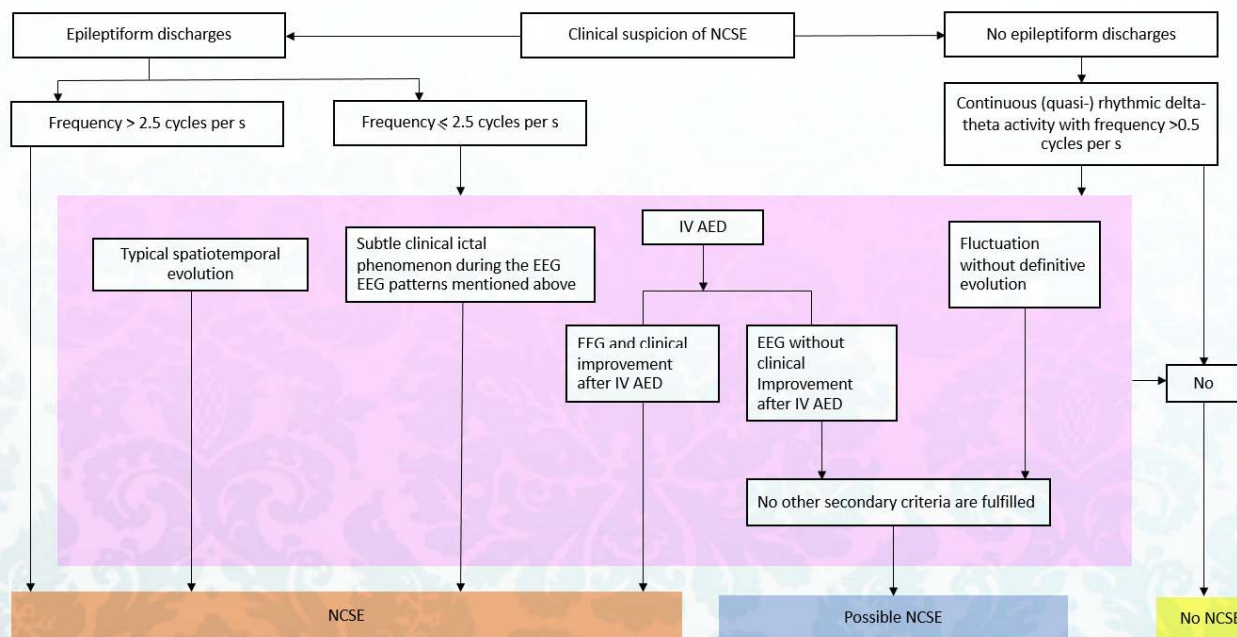
การแปลผลคลื่นไฟฟ้าสมองทำโดยผู้เชี่ยวชาญทั้งหมด 9 ท่านที่ร่วมในการศึกษานี้ มีการคัดออกผู้ป่วยในกรณีที่คลื่นไฟฟ้าสมองมี artifact จนไม่สามารถแปลผลได้ หรือในกรณีที่มีการบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองน้อยกว่า 20 นาที



รูปที่ 1 การแบ่งกลุ่มในการศึกษา

ผู้เชี่ยวชาญที่ทำการแปลผลคลื่นไฟฟ้าสมองจะไม่ทราบอาการและอาการแสดง รวมทั้งการวินิจฉัยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ (blinded) โดยใช้ The Salzburg criteria ในการแปลผลคลื่นไฟฟ้าสมอง การวินิจฉัยจะแบ่งออกเป็นสามกลุ่ม คือภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE, สงสัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE (possible NCSE) และไม่ใช่ภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE (not NCSE) คลื่นไฟฟ้าสมองของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกแปลผลโดยผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่านอย่างเป็นอิสระต่อกัน การแปลผลนั้นผู้เชี่ยวชาญจะให้คะแนนตาม The Salzburg criteria หากการแปลผลไม่สอดคล้องกัน จะให้ผู้เชี่ยวชาญ 2 ท่านนั้นมาแปลผลร่วมกันเพื่อหาข้อตกลง แต่หากไม่สามารถหาข้อตกลงได้ จะให้ผู้เชี่ยวชาญอีกท่านร่วมแปลผลและหาข้อตกลง

ในการศึกษาหาความถูกต้อง (diagnostic accuracy) ของ The Salzburg EEG criteria นั้น การศึกษานี้ใช้ reference standard ในการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE โดยใช้ข้อมูลในส่วนของ clinical และ para-clinical data ซึ่งรวมถึงลักษณะของคลื่นไฟฟ้าสมองที่ตรวจพบ (ที่ไม่ได้ประเมินตาม The Salzburg EEG criteria), ผลการตรวจทางปฏิบัติการ (laboratory data), ผลของภาพรังสีที่ตรวจพบ (neuroimaging data), การตอบสนองต่อการรักษา (therapeutic response), การเฝ้าติดตามอาการ (follow-up) และผลลัพธ์สุดท้ายหลังเสร็จสิ้นการรักษา (final outcome) เมื่อประเมินผู้ป่วยโดยใช้ reference standard ดังที่กล่าวข้างต้นแล้ว จะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE (non-NCSE) และเนื่องจากตาม The Salzburg criteria ยังไม่มีการกำหนดระยะเวลาของความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองที่เข้าเกณฑ์ของ NCSE ในการศึกษานี้ผู้ทำการศึกษาจึงได้แบ่งช่วงระยะเวลาของความผิดปกติคลื่นไฟฟ้าสมองเป็น 3 กลุ่ม คือ 10-30 วินาที, 31-60 วินาที และ มากกว่า 60 วินาที



รูปที่ 2 แสดงแนวทางการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE โดยใช้ The Salzburg EEG criteria

โดย The Salzburg EEG criteria ในการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE ได้กำหนดดังนี้

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ Epileptic encephalopathy ร่วมด้วย การวินิจฉัย NCSE เป็นดังนี้

1. ตรวจพบ epileptiform discharges (sharp waves and spikes) มากกว่า 2.5 Hz (cycle per second) หรือมีจำนวน epileptiform discharges มากกว่า 25 cycles ในเวลา 10 วินาที หรือ
2. ตรวจพบ epileptiform discharges ที่ความถี่ไม่เกิน 2.5 Hz หรือ พบ continuous (quasi-) rhythmic delta-theta activity ที่มีความถี่มากกว่า 0.5 Hz (0.5 cycle per second) ร่วมกับมีลักษณะอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้
 - 2.1 มีการตอบสนองที่ดีขึ้นทั้งอาการแสดงและคลื่นไฟฟ้าสมอง (Clinical and EEG improvement) หลังได้ยากันชักทางหลอดเลือด (intravenous antiepileptic drugs)
 - 2.2 มีอาการแสดงของอาการชักเล็กน้อยที่ยากต่อการสังเกต (subtle clinical phenomena)
 - 2.3 มี typical spatiotemporal evolution ของคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติ

การวินิจฉัย possible NCSE เป็นดังนี้

1. มีการตอบสนองเฉพาะคลื่นไฟฟ้าสมอง (only EEG improvement) ต่อยากันชักทางหลอดเลือด ไม่มี การตอบสนองของอาการแสดง (no clinical improvement)
2. มี fluctuation ของลักษณะของคลื่นไฟฟ้าสมอง ที่ยังไม่เข้าเกณฑ์ของ evolution

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ Epileptic encephalopathy ร่วมด้วย นั้นการวินิจฉัย NCSE นอกจากใช้เกณฑ์ดังที่กล่าวข้างต้น เหมือนกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ epileptic encephalopathy แล้วจำเป็นต้องมีอีกอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้

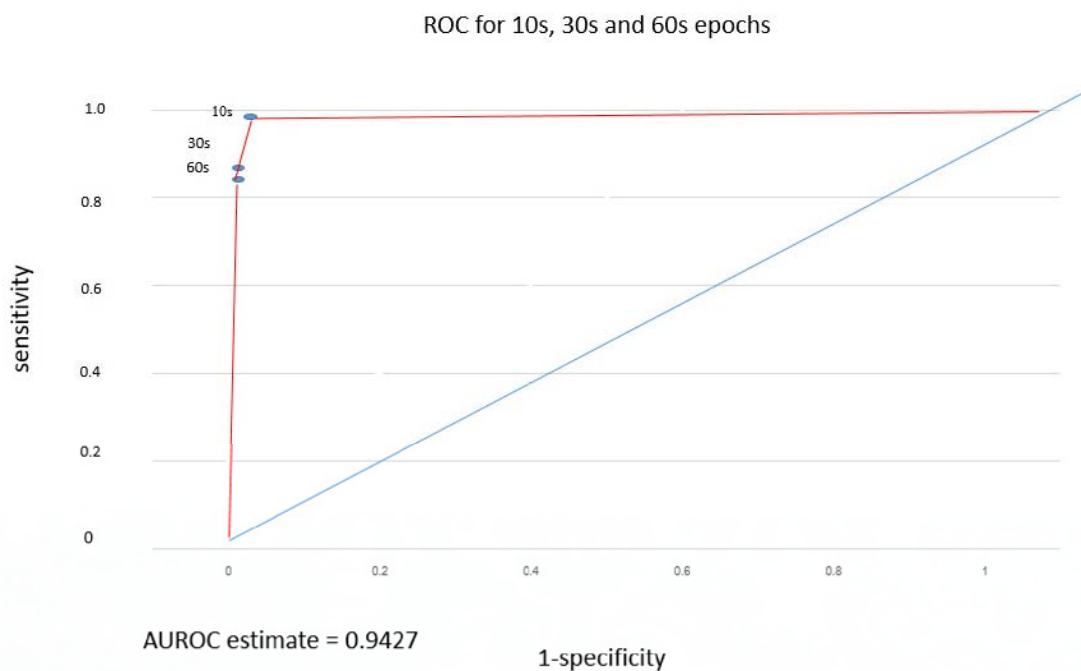
1. มีการตอบสนองที่ดีขึ้นทั้งอาการแสดงและคลื่นไฟฟ้าสมอง (Clinical and EEG improvement) หลังได้ยากันชักทางหลอดเลือด (intravenous antiepileptic drugs)
2. พบอาการทางคลินิกแยลงเมื่อความถี่หรือความผิดปกติของลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติที่สงสัยนั้นมากขึ้นหรือเด่นชัดขึ้น

สำหรับการศึกษาผู้ป่วยในกลุ่ม possible NCSE ตาม The Salzburg EEG criteria ถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มที่ถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE

ผลการศึกษา

มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 220 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยจำนวน 120 ราย ที่อยู่ใน validation group และผู้ป่วยอีก 100 รายที่อยู่ใน control group ผลจากการศึกษาพบว่าเมื่อใช้ reference standard ดังที่กล่าวข้างต้นในการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE มีผู้ป่วยจำนวน 43 ราย (36%) ใน validation group อยู่ในภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE และเมื่อใช้ Salzburg criteria จะพบว่าในจำนวนนี้ (43 ราย) มีผู้ป่วย 42 รายที่เป็น true positive มีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่เป็น false positive (กล่าวคือ Salzburg criteria ระบุว่าเป็นภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE แต่

reference standard ระบุว่าไม่มีภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE (non-NCSE) จากผู้ป่วย 42 รายที่เป็น true positive พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (37 ราย) เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยตาม EEG criteria โดยมีระยะเวลาของความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองนานมากกว่า 60 วินาที แต่เมื่อประเมิน area under the receiver operating curve (ROC) จะพบว่าการใช้ระยะเวลาของคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติอย่างน้อย 10 วินาที จะทำให้ได้ AUC มากที่สุดคือ 0.94 (ดังรูปที่ 3) โดยที่มี sensitivity สูง แต่ specificity จะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ระยะเวลาของคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกตินาน 31-60 วินาที และนานมากกว่า 60 วินาที



รูปที่ 3 แสดง ROC ของระยะเวลาความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองที่ใช้ใน Salzburg criteria

ใน Validation group เมื่อใช้ระยะเวลาของคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติที่นานอย่างน้อย 10 วินาทีเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย พบว่า sensitivity ของ Salzburg criteria ในการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE เท่ากับ 97.7% (95% confidence interval (CI) 87.9–99.6) และ specificity เท่ากับ 89.6% (95% CI 80.8–94.6); overall diagnostic accuracy เท่ากับ 92.5% (95% CI 88.3–97.5); positive predictive value (PPV) เท่ากับ 84.0% (95% CI 74.1–91.5) และ negative predictive value (NPV) เท่ากับ 98.6% (95% CI 94.4–100) และค่าต่างๆที่ใช้ในการประเมินความถูกต้องของ Salzburg criteria เหล่านี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อนำไปใช้ในผู้ป่วยในลักษณะต่างๆกัน เมื่อใช้ระยะเวลาของคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติที่นานมากกว่า 30 วินาที และ 60 วินาที ตามลำดับจะทำให้ sensitivity ของ Salzburg criteria ในการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE ลดลง 9.3% และ 11.7 % ตามลำดับ แต่จะทำให้ specificity เพิ่มขึ้นเป็น 1.3% และ 2.6 % ตามลำดับ และ PPV เพิ่มขึ้น 0.4% และ 2 % NPV ลดลง 5.3% และ 6.3 % ตามลำดับ

การศึกษานี้ได้รวมผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย possible NCSE ให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE จากจำนวนผู้ป่วย 42 รายใน validation group ที่เป็น true positive พบว่าผู้ป่วย 13 ราย (31%) ได้รับการวินิจฉัย possible NCSE และมีผู้ป่วย 6 รายจาก 8 รายในกลุ่ม false positive มีภาวะ possible NCSE แต่เมื่อจัดให้ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย possible NCSE ให้อยู่ในกลุ่ม non-NCSE จะทำให้ specificity เพิ่มขึ้น 7.8% PPV เพิ่มขึ้น 10.4% และ sensitivity จะลดลง 18.6% NPV ลดลง 9.3%

ผู้ป่วย 8 รายใน validation group ที่เป็น false positive พบว่า 2 รายมีชักเป็นชุดแต่ระยะเวลาลั้นและรู้ตัวระหว่างชักแต่ละครั้ง ซึ่งหากตาม ILAE definition ล่าสุดของ NCSE ผู้ป่วยเหล่านี้ยังไม่เข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE แต่พบว่าความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองของผู้ป่วยเหล่านี้เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE เมื่อใช้ Salzburg criteria ส่วนผู้ป่วยอีก 6 รายพบว่าความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองเข้าได้กับ possible NCSE โดยทั้งหมดมี fluctuation แต่ไม่ evolution ของลักษณะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง

เมื่อใช้ Salzburg criteria ในการวินิจฉัยทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาในผู้ป่วยจำนวน 42 ราย (84%) จากจำนวนผู้ป่วย 50 รายที่อยู่ใน validation group ส่วนในผู้ป่วย 70 รายที่เข้าไม่เข้าเกณฑ์ตาม Salzburg criteria มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาจำนวน 11 ราย (15.7%)

ใน control group ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วย 100 ราย พบว่ามีเพียง 3 รายที่เป็น false positive คือความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองเข้าได้กับภาวะ NCSE ตาม Salzburg criteria (specificity 97.0%; 95% CI 91.5–99.0) แต่ reference standard ระบุว่าผู้ป่วยเหล่านี้ไม่มีภาวะ NCSE

สรุปผล

จากการศึกษาพบว่า The Salzburg criteria มีความถูกต้องสูงในการวินิจฉัยภาวะชักต่อเนื่องแบบ NCSE ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงที่ทำให้สงสัยภาวะ NCSE (clinical suspicion of NCSE) จึงเหมาะสมที่จะนำมาใช้ใน clinical practice

ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับความน่าเชื่อถือของการศึกษานี้

เนื่องจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG findings) เป็นส่วนหนึ่งที่ใช้เป็น reference standard ในการวินิจฉัยภาวะ NCSE และ Salzburg EEG criteria (index test) ก็ใช้ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองในการวินิจฉัย NCSE ดังนั้น index test และ reference standard จึงไม่อิสระต่อกัน ซึ่งจะส่งผลให้ค่าต่างๆที่บอกถึงความถูกต้องของ Salzburg EEG criteria นั้น ไม่ว่าจะเป็น sensitivity หรือ specificity มีความน่าเชื่อถือน้อยลง

บรรณานุกรม

1. Beniczky S, Aurlen H, Brøgger JC, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE. *Epilepsia* 2013; 54: 1112–24.
2. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30: 1–27.

Interesting case from interhospital epilepsy conference

uw.ทองแดง พุงใหญ่, พญ.พาสี สิกิณามสุวรรณ, uw.โยธิน ชินวลักษณ์
sw.พระมงกุฎเกล้า

ผ.หญิงไทย โสด อายุ 45 ปี ญาติขาว

อาการสำคัญ : มีอาการเหม่อลอย กระพริบตา ระหว่างนั่งเคี้ยวอาหาร เมื่อ 7 ปีก่อน

ประวัติปัจจุบัน : ปี พ.ศ. 2552 เดือนเมษายน ขณะอยู่ต่างประเทศรีบวิ่งลงจากรถไฟเพื่อไปซื้ออาหารเข้า ขณะนั่งรับประทานอาหาร มีอาการวูบ คอพับ พุงลงกับโต๊ะอาหาร เพื่อนเรียกไม่รู้สีกตัว แล้วนำตัวขึ้นรถพยาบาล หลังจากนั้นมีอาการเกร็งกระตุกทั้งตัว ประมาณ 30 วินาที ไม่มีปัสสาวะ อุจจาระราด หลังรู้สึกตัว ผู้ป่วยจำเหตุการณ์ก่อนที่จะหมดสติได้ดี ไม่มีปวดศีรษะ ไม่มีสับสนใดๆ ขณะอยู่ที่ รพ. ได้ตรวจ วิดีโอและคลื่นไฟฟ้าสมอง, CT brain ปกติ แล้วได้ให้ยา valproic acid (200) มารับประทาน 1 เม็ด เข้าและเย็น หลังจากนั้นก็กลับประเทศไทย ผ.ไม่ได้กินยาต่อเนื่อง บอกว่ากินแล้วมีวิงเวียนศีรษะ หลังจากนั้นก็มีอาการตาเหม่อลอย เป็นพักๆ ร่วมกับเคี้ยวปาก โดยเฉพาะเวลารับประทานอาหารเข้าไม่นาน หลังจากนั้นจะดูซึมๆ วิงเวียนศีรษะ ต่ออีก 5-10 นาที แต่ไม่มีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัวอีกเลย จะเป็นประมาณ 2-3 ครั้ง ต่อเดือน

ปี พ.ศ. 2554 ผู้ป่วยมักมีอาการเหม่อลอยเป็นพักๆ ร่วมกับอาการเคี้ยวปาก โดยเฉพาะเวลารับประทานอาหารมื้อเช้า จึงมารับการรักษาที่ รพ.พระมงกุฎเกล้า ได้นัดผู้ป่วยเพื่อทำ วิดีโอและคลื่นไฟฟ้าสมอง อีกครั้งพบว่ามีอาการชักเหมือนดังกล่าว จึงปรับยากันชักดังนี้

1. Carbamazepine CR and slowly titrate to 800 mg/day with partial response.
2. Levetiracetam 500,1000,1500 mg and maximum tolerate to 2000 mg/day.
3. Zonisamide 100 mg and titrate to 200 mg/day.

ช่วงแรกที่เริ่ม carbamazepine พอคควบคุมชักได้อยู่ 2-3 เดือน จากนั้นผู้ป่วยยังคงมีชักอยู่สม่ำเสมอ มี ครั้งหนึ่งมือจุ่มลงในน้ำร้อนโดยไม่รู้สีกตัว จนกระทั่งปรับยาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

ประวัติอดีต : ไม่มีประวัติไข้สูงชักในวัยเด็ก หรือได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะ พัฒนาการปกติ

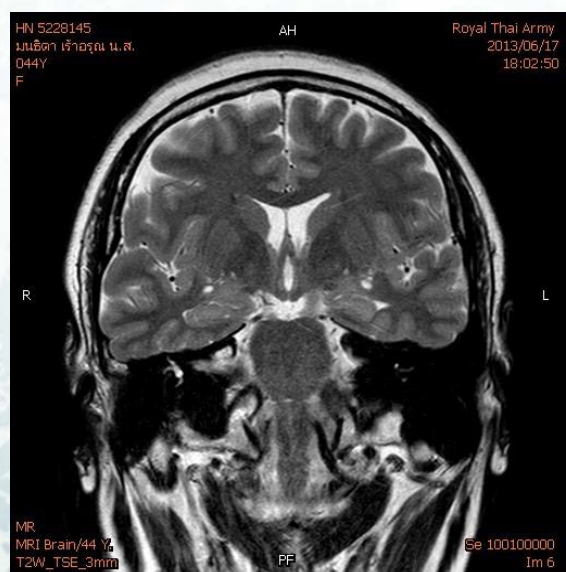
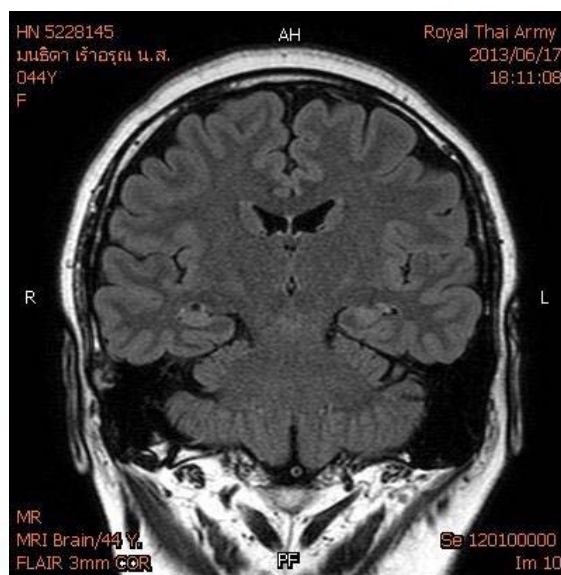
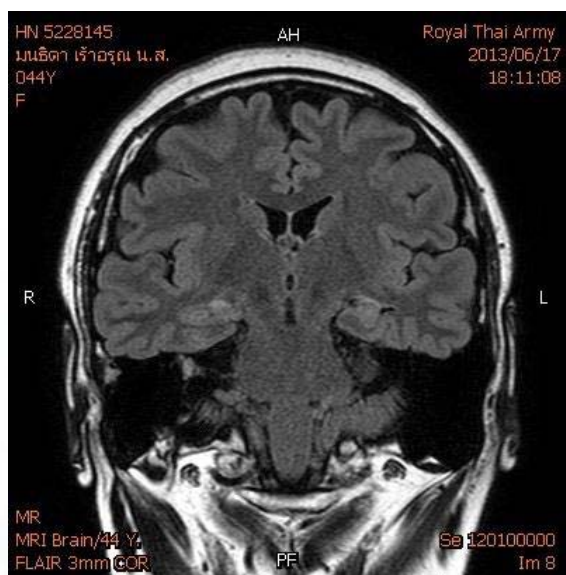
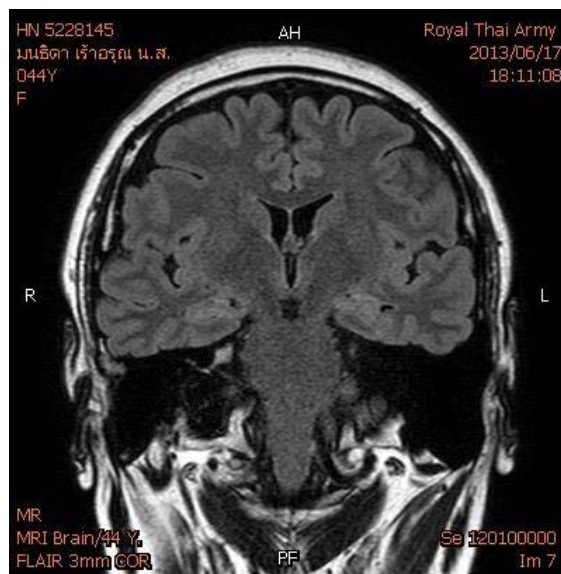
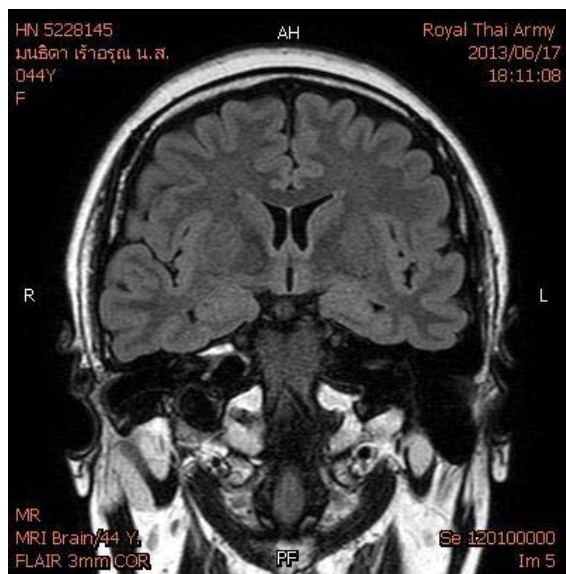
ประวัติครอบครัว : ปฏิเสธประวัติโรคลมชักในครอบครัว

ปัจจัยกระตุ้นชัก : ช่วงเริ่มเคี้ยวอาหารเวลาเช้า

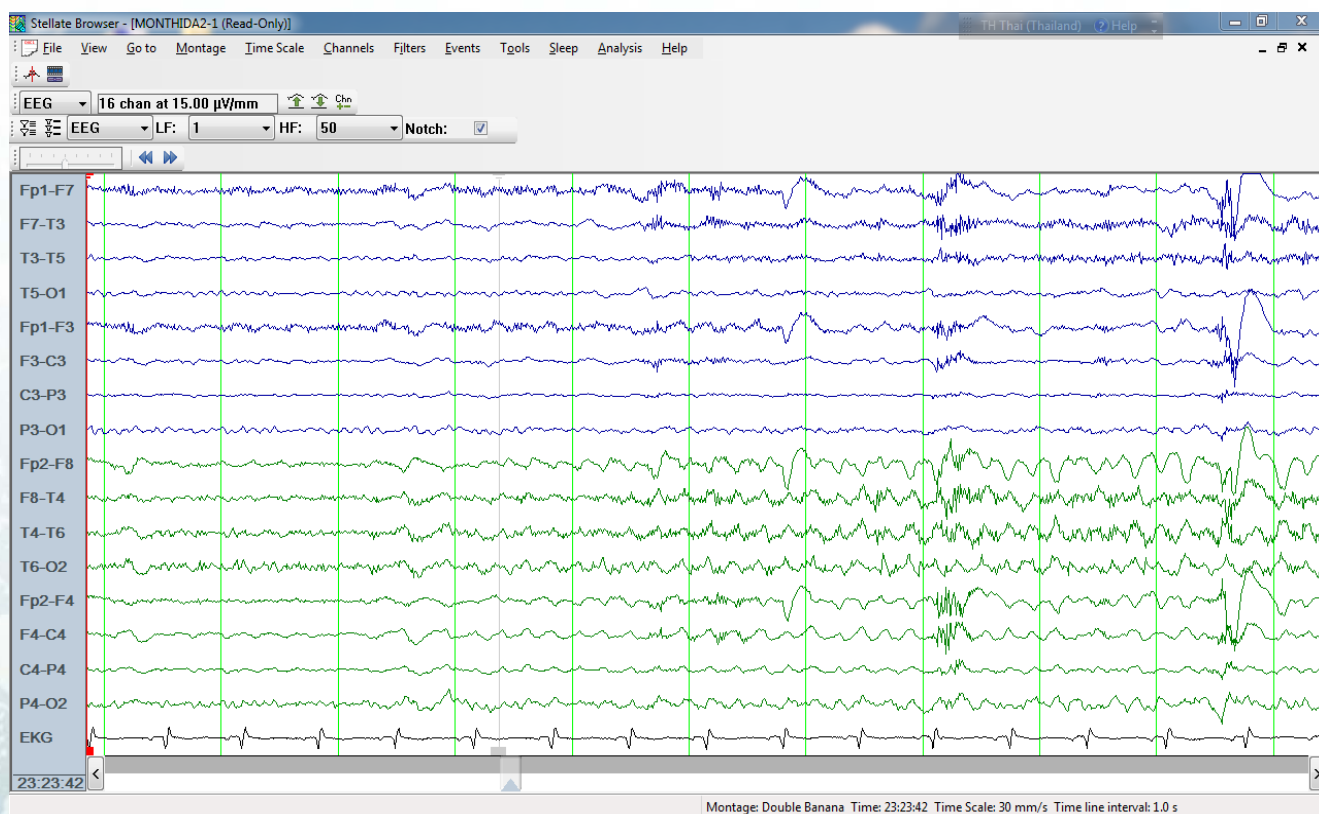
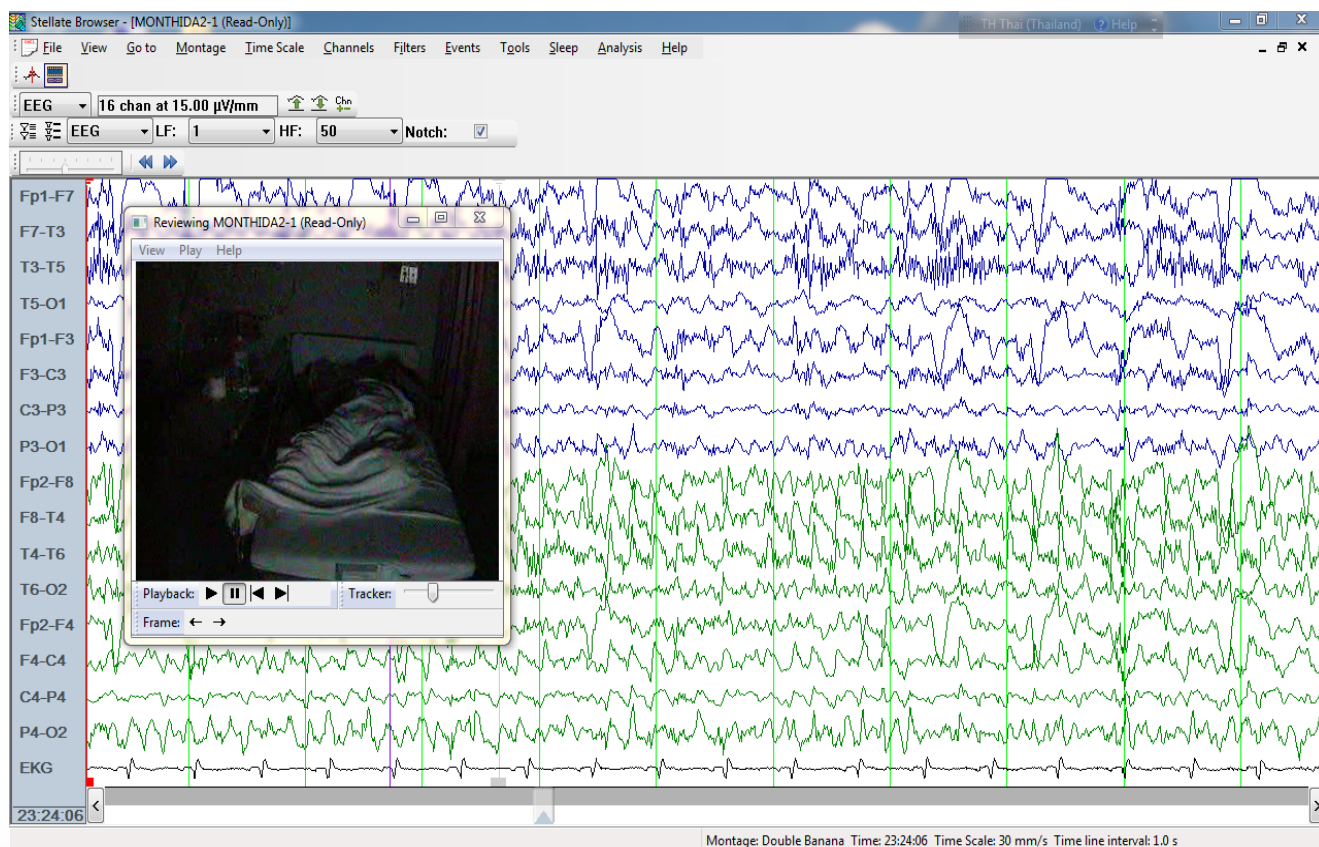
ตรวจร่างกาย : Normal systemic examination and Neurological examination

INVESTIGATION

MRI brain



Video EEG Monitoring 2012



Clinical lateralization	Left 0	Right 0	Non lateralization 6/6
EEG ictal onset/ lateralization	Left 0/6	Right 6/6	Non lateralization 0
Interictal EEG	Left 25% F7T3	Right 75%F8T4	Non lateralization 0

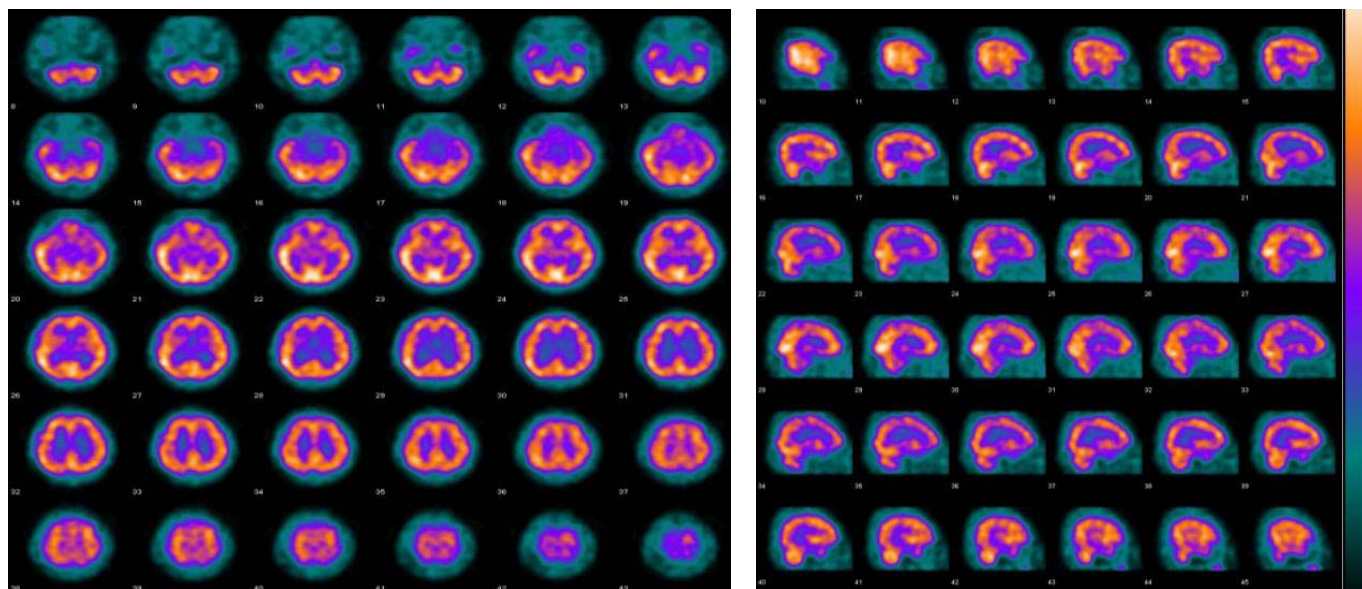
SEMIOLOGY

- Seizure 1: ictal EEG: rhythmic theta activity over the right frontotemporal region (F8F4) and then increased in amplitude with changing in amplitude and frequency. After that it spread to the right hemisphere and bilateral hemisphere consecutively. This electrographic seizure take about 70 seconds (7 pages). The ending of ictal discharge composed of sharp and slow wave over the left hemisphere and only slowing(delta) over the right hemisphere (65 sec)
- Semiology: Happening at sleep period. Abnormal hyperkinetic nonrhythmic bilateral legs movement with occasional leg rolling.

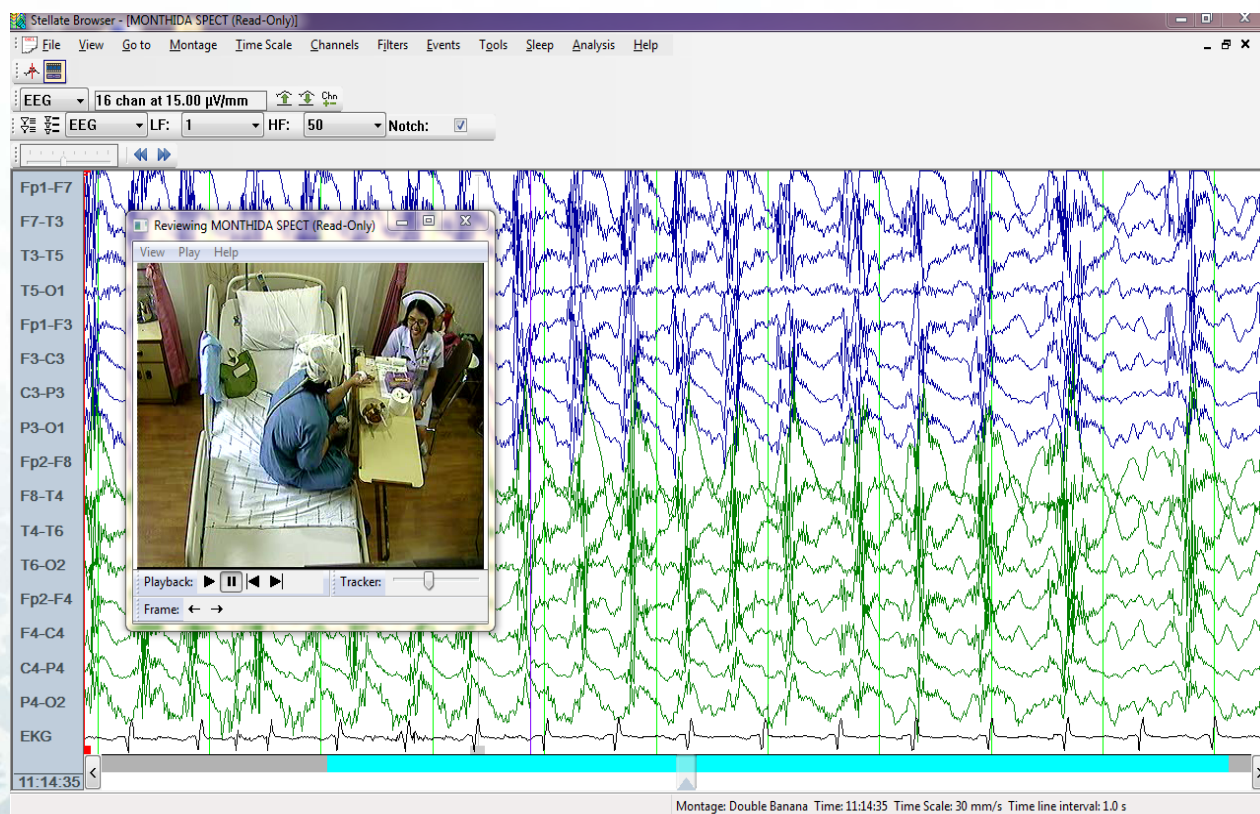
Conclusion of video-EEG monitoring

EEG : Background shows bilateral symmetrical synchronous posterior dominant alpha activity with attenuated by eye opening. EMG, eye blink and electrode artifacts are observed. Sleep architecture reveals normal. IEDs have been found more over the right temporal area and rarely over the left temporal area. Electrographic seizure as figures above X 5 times

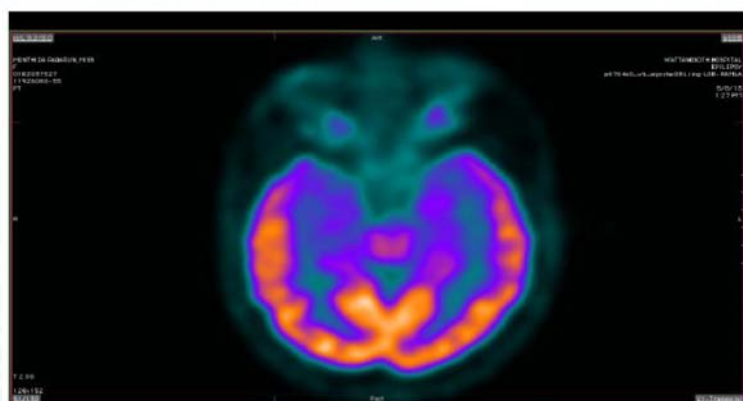
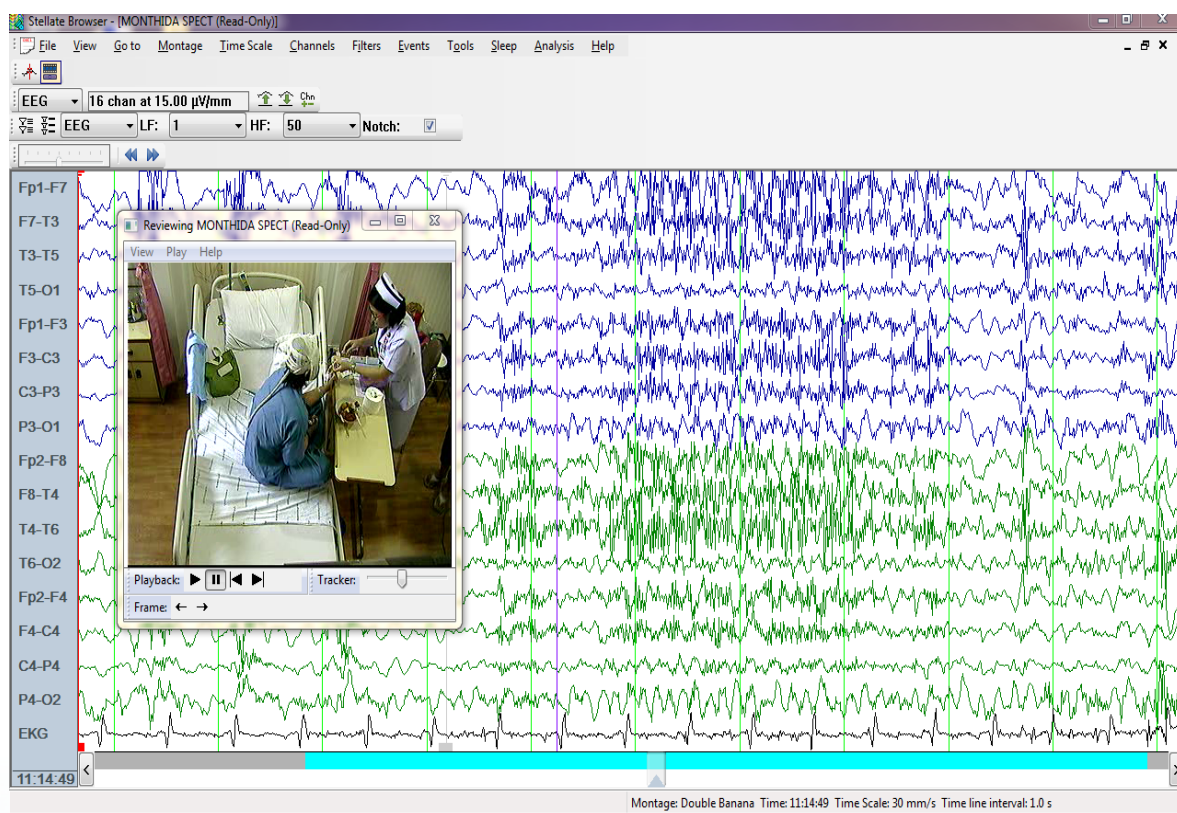
VEM and SPECT EEG 2014



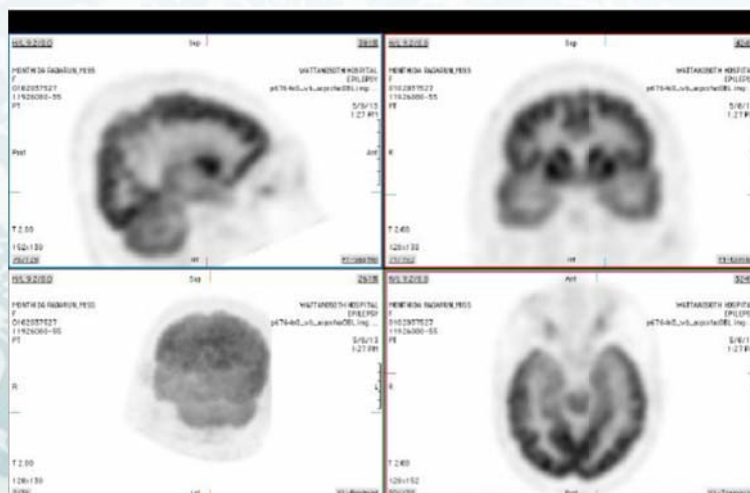
Start seizure 11.14.35 and then inject 11.14.49.



Three eating induced dyscognitive seizures were captured by the VEM. Ictal EEG showed focal epileptiform discharges originated from the right mesial temporal lobe. These abnormalities suggested right temporal lobe epilepsy with right amygdala abnormality.



SPECT (13/03/2014) : Abnormal increase radiotracer accumulation at right temporal lobe, right parieto-temporal lobe ,parieto-occipital lobe .



PET Scan 05/08/2013 : showing bilateral hypoperfusion bilaterally

วินิจฉัย : Eating related seizure with right mesial temporal lobe epilepsy.

การรักษา :

Surgery : Right anterior temporal lobe and Hippocampal lobectomy.

Histopathology : Hippocampal sclerosis , Focal cortical dysplasia (FCD type 2A).

ล่าสุด on antiepileptic agent : levetiracetam (500) 1*2 , carbamazepine (200) 1*2 , Zonisamide(100) 1*1 hs

Prognosis post operative : Engel's class I.

Factors Related to Neuropsychological Outcome after Epilepsy Surgery

Chonpivat Treepong, MD;¹ Pinnakarn Srisarakorn, MSc;¹ Charcrit Sutthisewan, MD;²
Teeradej Srikitvilaikul, MD;¹ Kanjana Unnwongse, MD¹

1. Neurology Department, Prasat Neurological Institute, Bangkok, Thailand

2. Phayathai Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Objectives: Neuropsychological test determines a functional deficit zone, one of the five cortical zone required for identification of epileptogenic zone. Additionally, it offers functional prognosis after surgery. Our study aims to evaluate post-surgical neuropsychological outcome and identify factors related to deterioration.

Methods:

Records of 141 epilepsy patients with refractory focal epilepsy who underwent epilepsy surgery from January 2010 to March 2016 were revealed. Sixty-four patients had completed pre- and post-operative (at least 6 months) neuropsychological data (WAIS-IV& WMS-III) were recruited.

Results:

Overall, 75% (range 64-88%) of patients have post-surgical improve or unchanged level and 56% (range 40-75%) have improve or unchanged raw score after surgery. Among all indices full scale IQ (FSIQ) and verbal IQ (VIQ) are amongst intelligence indices were more frequently affected while immediate memory (IM), memory index, was most commonly affected. FSIQ (by level) and VIQ (by level and raw score) were found to have significant declines, however perceptual reasoning (PR) has improve substantially after surgery. Gender, higher education year, history of GTC, and left temporal surgery are independently predicted post-surgical delay auditory memory (DAM), delay visual memory (DVM) and general memory (GM) worsening. Female gender (OR=13.4, 95% CI 1.7-107.1) and high education year (OR 1.7, 95% CI 1.1-2.6) were risk factor of post-surgical DVM regression but presence of GTC showed protecting effect to DVM (OR=0.1, 95%CI 0-0.7). The impact of GTC towards GM was found in similar direction (OR 0.03, 95% CI 0-0.4). Lastly left side resection was a great risk of DAM declining after surgery (OR 6, 95%CI 1.2-30.7).

Conclusions:

Epilepsy surgery in refractory focal epilepsy generally renders satisfactory neuropsychological outcome. Specified factors comprising of demographic profile, education level, seizure attributes, and side of resection predict worsening of neuropsychological indices.

Introduction

In epilepsy, which is refractory to antiepileptic drugs, epilepsy surgery is an acceptable choice of treatment in standard epilepsy care (1,2). Epilepsy surgery could offer curative or palliative treatment, depending on individual types of epilepsy. Information of five cortical zones are principally required during pre-surgical evaluation to identify epileptogenic zone, an area needed to be resected to render seizure freedom. Neuropsychological test is a non-invasive, time-required tool determining a functional deficit zone, one of five cortical zone (3).

Besides efficacy and complication of epilepsy surgery, patients and families usually wonder about post-surgical disabilities that might occurs. Deterioration of neuropsychological function post-operatively, in particular memory, is largely affected in resection of temporal lobe and dominant hemisphere (4,5). Previous researches have declared several factors, associated with declining auditory memory such as left temporal lobe resection (5,6), high preoperative verbal or auditory memory performance (6), normal imaging findings for the ipsilateral hippocampus, insufficient functional integrity of the contralateral temporal lobe, older age at surgery, and late onset of epilepsy (7). Right side resection is only factor, associated with declining visual memory (5).

In our institute, we have been performed epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy since 2010, using neuropsychological data, obtained from Weschler Adult Intelligence Scale-fourth edition (WAIS-IV) and Weschler Memory Scale-third edition (WMS-III) tests which were translated into our language, Thai. However, it is uncertain whether this data has localized functional deficit zones accurately or has given reliable prognosis after surgery. In this study we thus examine our neuropsychological outcome, comparing pre- and post-surgical and reveal factors, predicting deterioration of neuropsychological function postoperatively.

Methods

Patients

We recruited 64 patients who have completed pre- and post-surgical neuropsychological testing, according to our following criteria from 141 patients with drug-resistant focal epilepsy undergoing pre-surgical evaluation and epilepsy surgery in Prasat Neurological Institute during January 2010 to March 2016. Their demographic data, seizures history and evolution, and treatment were retrieved. All patients have gone through basic pre-surgical evaluation including video-EEG monitoring, MRI of brain, psychiatric consultation, and neuropsychological testing. High cost investigations e.g., ictal SPECT, PET scan, or intracranial monitoring were performed in selective cases, whose basic test results were discordant. Each of patient data was discussed among multidisciplinary team before giving out consensus of treatment options.

Neuropsychological Test

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test was done to allow evaluation of attention. Then Weschler Adult Intelligence Scale-fourth edition (WAIS-IV) which include full scale IQ (FSIQ), verbal IQ (VIQ), perceptual reasoning (PR), and Weschler Memory Scale-third edition (WMS-III) which comprise immediate memory (IM), immediate auditory memory (IAM), immediate visual memory (IVM), delay auditory memory (DAM), delay visual memory (DVM), delay auditory recognition (DAR), general memory (GM), working memory (WM) were employed in Thai. Pre-surgical neuropsychological test was performed within 1 year before surgery and post-surgical test was performed in at least 6 months after surgery.

Neuropsychological outcome was defined as improved, declined, and unchanged, using qualitative (level) and quantitative (raw score) comparison. Qualitative (level) outcome was graded as following: very superior (>130), superior (120-129), high-average (110-119), average (90-109), low-average (80-89), borderline (70-79), and extremely low (<69). Neuropsychological outcome was classified qualitatively as declined or improved if at least one level decrement or increment attained, when comparing of pre- and post-surgical result. Whereas quantitative outcome was straightforward comparison of raw score. For example, one patient, his pre-surgical score is 108 (high-average) and post-surgical score is 88 (average), outcome in this case would be unchanged qualitatively but declined by quantitative scoring.

Study factors embracing age, gender, handedness, year of education, age at seizure onset, seizure duration, seizure frequency per month, aura, generalized tonic-clonic seizure (GTC), concordant of electro-clinical characteristics and anatomical abnormalities on MRI, number of anti-epileptic drugs taken, surgical side, lesional MRI, standard anterior temporal lobectomy performed, hippocampal sclerosis pathologically, and surgical outcome as defined by Engel classification (8).

Statistical Analysis

Data was analyzed on SPSS version 16, using paired t-test and Wilcoxon Signed Ranks test for comparison of raw score and level changes between pre- and post-surgical neuropsychological results correspondingly. Testing of predicting factors was employed, via independent samples t-test and Pearson Chi-Square or Fisher's Exact tests for univariate analysis and for multivariate analysis, binary logistic regression using backward stepwise method was used.

Results

Of 64 patients who completed pre- and post-surgical neuropsychological tests, 36 (56%) are female and mean age is 39 (17-70) years old. Fifty-seven (89%) patients are mainly right handed and they have average year of education of 14 (0-21) years which is equivalent to diplomate degree. Seizure onset on average is at age of 20 (1-65) and seizure frequency is about 7 (3-91) per month. Presence of aura and GTC are 34% and 72% accordingly. Concordant of electro-clinical characteristics and imaging data is found in 81% of patients. MRI of brain shows abnormalities in 94% of cases. Average number of pre-operative and post-operative anti-epileptic drugs usage are 1.9 (1-3) and 1.8 (1-3) respectively. Left hemispheric resection are performed in 42% of cases. Anterior temporal lobectomy is commonly performed (77%) and the rest are resections in temporal and extra-temporal lobes in comparable amount. Pathological result shows hippocampal sclerosis in 63% and others less common pathology are vascular malformation and abnormal of cortical development. Engel class I can be accomplished in 64%, class II, III, and IV are found in 18%, 13%, 5% accordingly.

Overall neuropsychological outcome postoperatively showed improved or unchanged in average of 75 percent (range 66-86) of patients per level (qualitative) comparison and this number is fairly down to 56 percent (range 40-75) on average when measuring raw score (quantitative) changes. By mean of raw score comparison, FSIQ and VIQ were amongst intelligence scales most commonly declined, in which more than 50 percent of patients affected. With the same measure, IM was the

only memory index mostly altered. In contrast, DAM and DAR, memory indices, were less frequently declined, about 30 percent of cases affected. However, with using level assessment, the most common memory indices, declining were IVM and WM with affecting approximately 35 percent of cases. Conversely PR and IM were uncommonly disturbed by the same mean (Figure1). In pair comparison of pre- and post-surgical raw score and level in all 11 indices, significant decline of neuropsychological changes were found in FSIQ by raw score measuring and in VIQ by both raw score and level criterions. Significant increment post-surgically was observed in PR via level comparison (Table 1).

Factors related to decrement of specific intelligence and memory indices were shown on table 2-4. Older aged patients have significantly declined WM after surgery ($p=0.01$). Women and higher education years have remarkably declined DVM postoperatively (78% vs 48%/ $p=0.03$, 16 vs 13/ $p=0.03$). Later seizure onset was fairly associated with declined WM and IVM (25 vs 17/ $p=0.05$, 26 vs 17/ $p=0.05$). Patients with smaller number of seizure frequency likely had declined DAM (4 vs 8, $p=0.02$), while those with fewer rate of GTC had declined DVM and GM (50% vs 80%/ $p=0.02$, 48% vs 78%/ $p=0.02$). Smaller number of post-surgical antiepileptic drugs dispensing was found in patients with declined WM (1.6 vs 1.9/ $p=0.01$). Patients underwent left side surgery had markedly declined DAM (69% vs 35%, $p=0.03$). Hippocampal sclerosis was more likely found in patients whose PR declined (100% vs 61%, $p=0.03$).

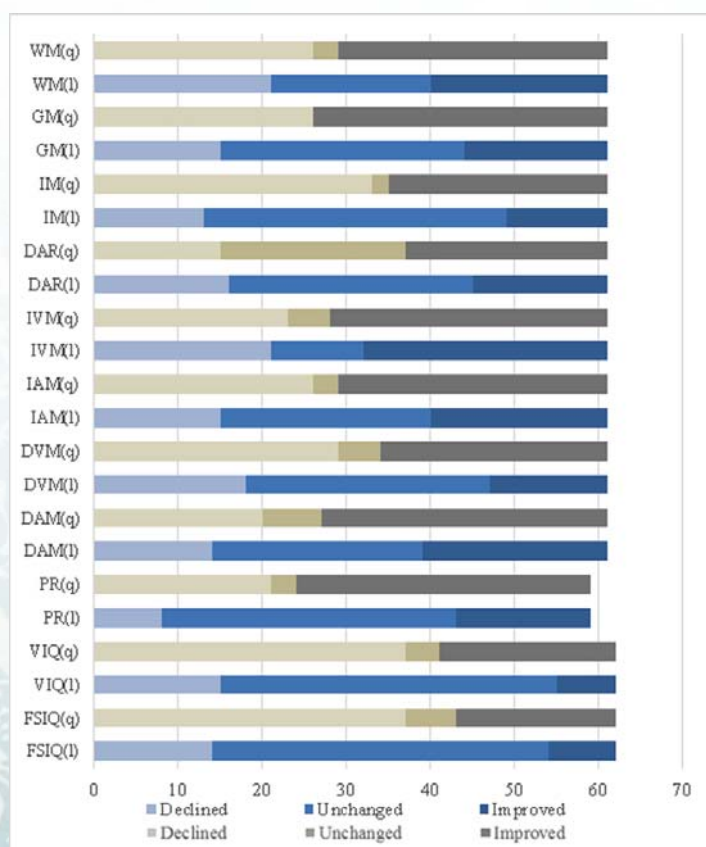


Figure 1 shows proportion of patients stratified by qualitative/level (l) and quantitative/ raw score (q) neuropsychological score changes after surgery on each intelligence and memory indices

Abbreviation: FSIQ: full scale IQ, VIQ: verbal IQ, PR: perceptual reasoning, DAM: delay auditory memory, DVM: delay visual memory, IAM: immediate auditory memory, IVM: immediate visual memory, DAR: delay auditory recognition, IM: immediate memory, GM: general memory, WM: working memory

Table 1 Neuropsychological outcome changes stratified by qualitative (level) and quantitative (raw score) measurement

Intelligence and memory Indices	Mean (SD) of pre-surgical raw score	Mean (SD) of post-surgical raw score	Mean difference (SD)	Significant difference (p-value)	Mean (SD) of pre-surgical level	Mean (SD) of post-surgical level	Significant difference (p-value)
FSIQ	79.7 (12.6)	77.5 (14)	2.2 (7.2)	0.02	3 (1.4)	2 (1.4)	0.22
VIQ	81.7 (13.9)	78 (14.7)	3.3 (8.4)	0.003	3 (1.5)	2 (1.4)	0.03
PR	80.6 (12.1)	82.4 (12.4)	-1.8 (8.3)	0.11	2 (1.5)	3 (1.5)	0.03 +
IAM	79 (17.9)	81.8 (21.3)	-2.8 (20.2)	0.29	2 (1.5)	3 (1.7)	0.13
IVM	78.1 (16.3)	74.3 (17.2)	3.8 (14.4)	0.05	2 (1.5)	2 (1.7)	0.83
IM	74.8 (17.4)	73.8 (19.6)	1 (13.8)	0.58	2 (1.5)	2 (1.7)	0.55
DAM	79.4 (18.7)	81.3 (21.2)	-1.8 (15.8)	0.37	3 (1.6)	3 (1.7)	0.46
DVM	76.7 (16.5)	74.4 (15.9)	2.3 (15.7)	0.26	2 (1.4)	2 (1.6)	0.31
DAR	80.2 (16.7)	78.9 (16.7)	1.3 (14.5)	0.48	3 (1.5)	3 (1.6)	0.59
GM	74.4 (17.5)	74.3 (17.9)	0.1 (14)	0.97	2 (1.5)	2 (1.5)	0.59
WM	87.6 (16.2)	87.5 (15.5)	0.02 (14.1)	0.99	3 (1.6)	3 (1.6)	0.96

Abbreviation: 1: extremely low (<69), 2: borderline (70-79), 3: low-average (80-89), 4: average (90-109), 5: high-average (110-119), 6: superior (120-129), 7: very superior (>130)

Table 2 shows characteristics of patients who have improved/unchanged and declined (qualitative) scores of full scale IQ (FSIQ), verbal IQ (VIQ), and perceptual reasoning (PR)

Factors	FSIQ		VIQ		PR	
	Improved/Unchanged	Declined	Improved/Unchanged	Declined	Improved/Unchanged	Declined
Age	38.4	40.8	38.4	41.2	38.6	38.9
Female	28 (54.9%)	8 (61.5%)	24 (53.3%)	11 (64.7%)	29 (56.9%)	5 (62.5%)
Right handed	47 (92.2%)	10 (76.9%)	41 (91.1%)	14 (82.4%)	45 (88.2%)	8 (100%)
Education year	13.6	14	13.6	14.4	13.3	15.1
Seizure onset (yr)	20.4	19	20.6	19.2	20.5	17.9
Seizure duration (yr)	15.7	19.3	15	19.8	15.8	18.6
Seizure frequency per month	6.9	6.3	6.6	7.4	6.5	11.1
Presence of aura	16 (31.4%)	6 (46.2%)	15 (33.3%)	7 (41.2%)	18 (35.3%)	3 (37.5%)
Presence of GTC	38 (74.5%)	8 (61.5%)	34 (75.6%)	11 (64.7%)	37 (72.5%)	5 (62.5%)
Concordant data	41 (82%)	11 (84.6%)	34 (75.6%)	16 (94.1%)	42 (82.4%)	5 (62.5%)
No. pre-op. AED	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.8
No. post-op. AED	1.8	1.7	1.8	1.7	1.8	1.9
Left side resection	21 (41.2%)	6 (46.2%)	18 (40%)	8 (47.1%)	23 (45.1%)	1 (12.5%)
Lesional MRI	48 (96%)	12 (92.3%)	43 (95.6%)	15 (88.2%)	48 (94.1%)	7 (87.5%)
Anterior temporal lobectomy	39 (76.5%)	10 (76.9%)	36 (80%)	12 (70.6%)	39 (76.5%)	8 (100%)
Hippocampal sclerosis	32 (69.6%)	8 (61.5%)	31 (68.9%)	8 (47.1%)	31 (60.8%)	8 (100%)*
Engel Class I	32 (65.3%)	8 (61.5%)	30 (66.7%)	9 (52.9%)	33 (64.7%)	4 (50%)

Abbreviation: * univariate analysis shows significance at $p < 0.05$

Table 3 shows characteristics of patients who have improved/unchanged and declined scores (qualitative) of general memory (GM), delay auditory memory (DAM), delay auditory recognition (DAR), and delay visual memory (DVM)

Factors	GM		DAM		DAR		DVM	
	Improved/ Unchanged	Declined	Improved/ Unchanged	Declined	Improved/ Unchanged	Declined	Improved/ Unchanged	Declined
Age	38.5	39.3	38.4	40.9	38.5	39.3	37.7	41.9
Female	24 (52.2%)	12 (80%)	28 (54.9%)	8 (61.5%)	19 (42.2%)	6 (37.5%)	22 (47.8%)	14 (77.8%)* $\alpha\alpha$
Right handed	41 (89.1%)	13 (86.7%)	45 (88.2%)	12 (92.3%)	41 (91.1%)	13 (81.2%)	41 (89.1%)	16 (88.9%)
Education year	13.6	15.3	13.5	14.5	14	14.1	13	15.5* $\alpha\alpha$
Seizure onset (yr)	19.9	20.3	20.6	18.4	19.7	20.7	19.5	21.7
Seizure duration (yr)	16.3	16.8	15.6	19.7	16.3	16.7	15.7	18.1
Seizure frequency per month	6.8	6.3	7.7	3.5*	6.7	6.8	7.3	5.6
Presence of aura	16 (34.8%)	6 (40%)	17 (33.3%)	5 (38.5%)	15 (33.3%)	7 (43.8%)	14 (30.4%)	8 (44.4%)
Presence of GTC	36 (78.3%)	7 (46.7%)* $\alpha\alpha$	38 (74.5%)	8 (61.5%)	33 (73.3%)	10 (62.5%)	37 (80.4%)	9 (50%)* α
Concordant data	39 (84.8%)	10 (66.7%)	42 (82.4%)	10 (83.3%)	38 (84.4%)	11 (68.8%)	39 (86.7%)	13 (72.2%)
No. pre-op. AED	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.8
No. post-op. AED	1.8	1.7	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.7
Left side resection	18 (39.1%)	8 (53.3%)	18 (35.3%)	9 (69.2%)* α	17 (37.8%)	9 (56.2%)	19 (41.3%)	8 (44.4%)
Lesional MRI	43 (93.5%)	14 (93.3%)	47 (94%)	13 (100%)	41 (91.1%)	16 (100%)	44 (95.7%)	16 (94.1%)
Anterior temporal lobectomy	37 (80.4%)	10 (66.7%)	40 (78.4%)	9 (69.2%)	36 (80%)	11 (68.8%)	5 (76.1%)	14 (77.8%)
Hippocampal sclerosis	32 (53.3%)	7 (46.7%)	33 (71.7%)	7 (53.8%)	32 (68.9%)	7 (43.8%)	29 (69%)	11 (64.7%)
Engel Class I	31 (67.4%)	8 (53.3%)	31 (63.3%)	9 (69.2%)	29 (64.4%)	10 (62.5%)	30 (68.2%)	10 (55.6%)

Abbreviation: univariate analysis shows significance at $p < 0.05^*$, at $p < 0.01^{**}$, multivariate analysis shows significance at $p < 0.05^\alpha$, at $p < 0.01^{\alpha\alpha}$

Table 4 shows characteristics of patients who have improved/unchanged and declined scores (qualitative) of immediate memory (IM), immediate auditory memory (IAM), immediate visual memory (IVM), and working memory (WM)

Factors	IM		IAM		IVM		WM	
	Improved/ Unchanged	Declined	Improved/ Unchanged	Declined	Improved/ Unchanged	Declined	Improved/ Unchanged	Declined
Age	39.1	37.4	37.7	41.8	37.6	41.1	36	44.5**
Female	21 (43.8%)	4 (30.8%)	27 (58.7%)	9 (60%)	22 (53.7%)	14 (70%)	25 (59.5%)	11 (50%)
Right handed	43 (89.6%)	11 (84.6%)	40 (87%)	14 (93.3%)	37 (90.2%)	17 (85%)	38 (90.5%)	19 (86.4%)
Education year	13.8	14.7	14.1	13.7	13.5	15.1	13	15
Seizure onset (yr)	19.6	21.2	20	19.9	17.1	25.9*	17.4	25.4*
Seizure duration (yr)	17	14.1	15.4	19.5	18.1	13	16.2	16.8
Seizure frequency per month	6.2	8.8	7	5.5	6.8	6.5	6.3	7.9
Presence of aura	17 (35.4%)	5 (38.5%)	17 (37%)	5 (33.3%)	15 (36.6%)	7 (35%)	13 (31%)	9 (40.9%)
Presence of GTC	35 (72.9%)	8 (61.5%)	35 (76.1%)	8 (53.3%)	31 (75.6%)	12 (60%)	33 (78.6%)	13 (59.1%)
Concordant data	40 (83.3%)	9 (69.2%)	39 (84.8%)	10 (66.7%)	33 (80.5%)	16 (80%)	33 (80.5%)	19 (86.4%)
No. pre-op. AED	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.8	1.9	1.8
No. post-op. AED	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9	1.7	1.9	1.6*
Left side resection	20 (41.7%)	6 (46.2%)	18 (39.1%)	8 (53.3%)	19 (46.3%)	7 (35%)	17 (40.5%)	10 (45.5%)
Lesional MRI	45 (93.8%)	12 (92.3%)	42 (91.3%)	15 (100%)	38 (92.7%)	19 (95%)	39 (95.1%)	21 (95.5%)
Anterior temporal lobectomy	38 (79.2%)	9 (69.2%)	37 (80.4%)	10 (66.7%)	32 (78%)	15 (75%)	35 (83.3%)	14 (63.6%)
Hippocampal sclerosis	31 (64.6%)	7 (53.8%)	31 (67.4%)	7 (46.7%)	27 (65.9%)	11 (55%)	28 (75.7%)	12 (54.5%)
Engel Class I	32 (66.7%)	7 (53.8%)	29 (63%)	10 (66.7%)	28 (68.3%)	11 (55%)	26 (65%)	14 (63.6%)

Abbreviation: univariate analysis shows significance at $p < 0.05^*$, at $p < 0.01^{**}$, multivariate analysis shows significance at $p < 0.05^\alpha$, at $p < 0.01^{\alpha\alpha}$

However, after multi-variate analysis, only gender, education year, and history of GTC were independently predicted declining of post-surgical DVM and GM, while side of surgery and seizure onset were independently related to DAM and WM worsening after surgery accordingly. In conclusion, female gender (OR=13.4, 95% CI 1.7-107.1) and high education year (OR 1.7, 95% CI 1.1-2.6) were risk factor of post-surgical DVM regression but presence of GTC showed protecting effect to DVM (OR=0.1, 95%CI 0-0.7). The impact of GTC to GM was found in similar direction (OR 0.03, 95% CI 0-0.4). Lastly left side resection was a great risk of DAM declining after surgery (OR 6, 95%CI 1.2-30.7). There were no significant factors were found related to decline score post-operatively in other 6 indices including FSIQ, VIQ, PR, IM, IAM, and DAR.

Discussion

There were previous studies have looked at FSIQ score changes after surgery (9-11). They found about 18 percent of patients improved and 8 percent declined after left temporal surgery and improvement in 13 percent of patients and worsening in 16 percent after right temporal lobectomy. These changes however were not statistical significance. We found overall, 14 percent of patients having non-significant FSIQ declining qualitatively which is comparable to results from previous studies, though when looks at quantitative measure, we found declining in 37 percent of cases and a significant decrement of FSIQ with mean difference of 2. However, in our experience this change might not lead to clinically significant. Of note, our result has heterogeneity as they derived from both temporal and extra-temporal lobe epilepsies (25%) thus comparison with other studies may imperfect. Full scale IQ (FSIQ) is basically an integration of verbal comprehension (VIQ), perceptual reasoning (PR), processing speed, and working memory index scale. Therefore, it is obvious that VIQ is likely responsible FSIQ score worsening in our cohort since VIQ is substantially dropped by 3 quantitatively and 1 level qualitatively. Surgery in temporal lobes where language networks situated could be our first hypothesis causing VIQ changed.

Previously PR was reported declining in 5-10 percent of patients with temporal epilepsies. This is comparable to our result, in which 8 percent of patients had PR score falling (9,10) However when focusing on score changes, we demonstrated meaningful improvement of PR with 1 level and 1.8 increment by qualitative and quantitative measure respectively. Verbal memory (DAM) was formerly observed worsening in 38 percent in left temporal and 18 percent in right temporal surgery, in contrast to our data in which declining was seen in only 14 and 20 percent according to our qualitative and quantitative comparison (12). In term of mean difference of score in each indices, our data has shown insignificant gain of DAM and IAM raw score by 1.8 and 2.8. Because of other indices namely IM, IVM, and WM measurement have not been found separately in literatures so discussion of their changes could be made precisely.

Older age at surgery and late onset of epilepsy also related to DAM decline after surgery but this could not be established from our data (6,13,14). Nevertheless, our results showing that later seizure onset tended to associate with specific post-surgical WM and IVM declining. This may depend upon pathologies that underlie epilepsy, which have distinctive natural courses affecting onset of each epilepsy disorders. Some acquired pathologies such as infection or autoimmune process may happened later in life and left extensive consequence behind. DAM decrement have been reported in 37-50 percent of patients who attended left temporal surgery but less declining range from 11 to 34 percent have been observed after right side surgery (9,12,16,17). This is in line with our result, patient who underwent left temporal surgery has 6 times more to have DAM score drop than those with right side surgery. This effect nonetheless is more pronounced than one from systematic review of which, a risk to auditory memory with left temporal surgery was twice as high as the rate for right temporal surgery (5). Other factors such as high pre-operative DAM (higher than average level), normal MRI finding of ipsilateral hippocampus, and insufficient functional integrity of contralateral temporal lobe were found related to post-operative DAM decline, though these apparently were not founded to be risk factors for our cohort (6,14,17).

For DVM, our result showed side of surgery was not determined DVM losing after surgery which is comparable to pooled estimates that risk of loss was both right and left surgery (23 and 21 percent respectively) (5). In addition, we found female gender has predicted DVM worsening for 13 times. This might be explained by the fact that men generally had higher level of visual memory performance, therefore more preserved after surgery (21). One longer educational year have predicted DVM worsening for about 2 times. We have hypothesized an explanation for this unexpected result that patients who have higher visuospatial abilities may have more to lose than those who have lower abilities. Lastly, patients with history of GTC had 11 times of protective effect on post-surgical DVM deterioration. Likewise, GTC has shown much obvious protective effect, 33 times, on post-operative WM. In our view GTC maybe a great warning sign, letting patients to seek for immediate medical assistance. We did not find any previous evidences supporting these latter phenomena. Our limitations are heterogeneity of epilepsy disorders, small number, using translated neuropsychological batteries, and short term follow-up of neuropsychological outcome. Furthermore, it is interesting to know relationships of these objective neuropsychological result and self-reported cognitive declines after epilepsy surgery.

Conclusion

Epilepsy surgery is a standard treatment for refractory focal epilepsies, which provides favorable clinical outcomes on seizure frequency but leaves some changes on neuropsychological functions. As a result, specific intelligence and memory indices may well improve, unchanged or decline. Certain endogenous factors like gender, age of seizure onset, and presence of GTC as well as some external circumstances such as education level and surgical procedures, to some extent have effects on patient's cognitive outcome.

References

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345(5):311-318.
2. Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Temporal Lobe and Localized Neocortical Resections for Epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(6):741-751.
3. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1683-1700.
4. Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery results from MRI and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(8):1402-1408.
5. Sherman E MS, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011;52(5): 857-869.
6. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43(1):87-95.
7. Bell ML, Rao S, So EL, Trenerry M, Kazemi N, Stead SM, et al. Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia* 2009;50(9):2053-2060.
8. Engel J, Cascino GD, Ness PCV, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. NY: Raven Press; 1993.
9. Chelune G, Naugle R, Lüders H, Sedlak J, Awad IA. Individual change after epilepsy surgery: practice effects and base-rate information. *Neuropsychology* 1993;7:41-52.
10. Engman E, Andersson-Roswall L, Samuelsson H, Malmgren K. Serial cognitive change patterns across time after temporal lobe resection for epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:765-772.
11. Sherman E, Slick DJ, Connolly MB, Steinbok P, Martin R, Strauss E, et al. Re-examining the effects of epilepsy surgery on IQ in children: use of regression-based change scores. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:879-886.
12. Lineweaver TT, Morris HH, Naugle RI, Najm IM, Diehl B, Bingaman W. Evaluating the contributions of state-of-the-art assessment techniques to predicting memory outcome after unilateral anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2006;47:1895-1903.
13. Hermann BP, Gold J, Pusakulich R, Wyler AR, Randolph C, Rankin G et al. Wechsler adult intelligence scale-revised in the evaluation of anterior temporal lobectomy candidates. *Epilepsia* 1995;36(5):480-487.

14. Davies KG, Bell DB, Bush AJ, Wyler AR. Prediction of verbal memory loss in individuals after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 1998;39:820-828.
15. Martin RC, Sawrie SM, Roth DL, Gilliam FG, Faught E, Morawetz RB, et al. Individual memory change after anterior temporal lobectomy: a base rate analysis using regression-based outcome methodology. *Epilepsia* 1998;39:1075-1082.
16. Stroup E, Langfitt J, Berg M, McDermott M, Pilcher W, Como P. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology* 2003;60:1266-1273.
17. Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol* 1995;10(5):413-432.
18. Helmstaedter CA. Prediction of memory reserve capacity. *Adv Neurol*. 1999;81:271-279.
19. Rausch R, Babb TL. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol* 1993;50(8):812-817.
20. Trenerry MR, Jack CR Jr, Cascino GD, Sharbrough FW, So EL. Bilateral magnetic resonance imaging determined hippocampal atrophy and verbal memory before and after temporal lobectomy. *Epilepsia* 1996;37:526-533.
21. Pauls F, Petermann F, Lepach AC, Gender differences in episodic memory and visual working memory including the effects of age. *Memory* 2013;21(7):857-874.

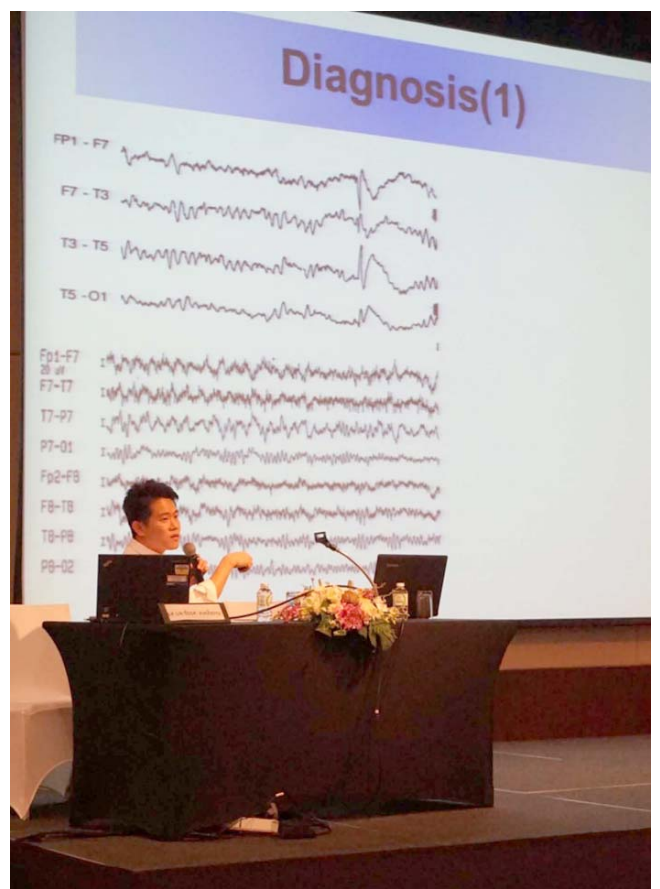
*Photo
Gallery*

สำหรับ Photo Gallery ฉบับนี้
จะรวบรวมภาพถ่ายในหลายกิจกรรมของสมาคมโรคลมชักฯ
ระหว่างปี พ.ศ. 2559 มาให้ได้ระลึกถึงกันอีกครั้ง
ไม่ว่าจะเป็นการจัดงานประชุมวิชาการประจำปี
โดยสมาคมโรคลมชักฯ หรือ สมาคมโรคลมชักฯ
ร่วมกับสมาคมประสาทวิทยาฯ
ในงานประชุมประสาทวิทยาสัญจร
หรืองานประชุมสัญจรลมชักสัญจร
ตามจังหวัดต่างๆ ที่กรรมการสมาคม
ได้กระจายกำลังไปบรรยายโดยมีพันธมิตร
ในการทำกิจกรรมร่วมกับภาคเอกชน

ปีหน้าฟ้าใหม่ ทางสมาคมโรคลมชักฯ
คงได้มีโอกาสจัดกิจกรรมดีๆ เช่นที่ผ่านมา
พบและแลกเปลี่ยนความรู้ทางการแพทย์
ร่วมกันในโอกาสต่อไป



May



งานประชุมสมาคมลมชักร่วมกับภาคเอกชน เดือนพฤษภาคม 2559
 สัณจกร ณ จังหวัดเชียงใหม่

June

January

February

March

June

December



งานประชุมสมาคมลมชักฯ ร่วมกับ
ภาคเอกชน เดือนมิถุนายน 2559
สัณจร ณ จังหวัดนครสวรรค์



July

January

February

March

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29					

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		



งานประชุมประจำปีสมาคมโรคลมชักฯ
Epilepsy in every day life
เดือนกรกฎาคม 2559

October

December

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

July

January

February

March

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29					

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		



งานประชุมสมาคมลมชักร่วมกับภาคเอกชน

เดือนกรกฎาคม 2559

สัณจร ณ จังหวัดอุดรราชธานี

October

December

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
						1
						2
						3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

July



กิจกรรมวิชาการสมาคมโรคลมชักฯ
ร่วมกับสมาคมประสาทวิทยา
เดือนกรกฎาคม 2559 จังหวัดพิษณุโลก

August

January

February

March

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29					

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		



งานประชุมสมาคมลมชักร่วมกับภาคเอกชน
เดือนสิงหาคม 2559 สัณจร ณ จังหวัดสงขลา

October

December

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

August



กิจกรรมวิชาการสมาคมโรคลมชักร่วมกับสมาคมประสาทวิทยา
เดือนสิงหาคม 2559 จังหวัดสุราษฎร์ธานี

September



งานประชุมสมาคมลมชักฯ
ร่วมกับภาคเอกชน
เดือนกันยายน 2559
สัณจร ณ จังหวัดอุบลราชธานี

November



งานประชุมสมาคมลมชักฯ ร่วมกับภาคเอกชน
เดือนพฤศจิกายน 2559 สัณจร ณ จังหวัดสุราษฎร์ธานี

December



กิจกรรมวิชาการสมาคมโรคลมชักร่วมกับสมาคมประสาทวิทยา
เดือนธันวาคม 2559 จังหวัดอุบลราชธานี



ข่าวประชาสัมพันธ์

- ด้วยนโยบายของสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยและชมรมโรคลมชักเพื่อประชาชน ขอประชาสัมพันธ์ให้ทราบว่าวันที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคลมชักนั้นมีอยู่ 2 วันสำคัญดังนี้ ท่านสามารถมีส่วนร่วมในการรณรงค์ให้ชุมชน รัฐบาล เห็นความสำคัญในวันดังกล่าว

- International Epilepsy Day จัดขึ้นในวันจันทร์ สัปดาห์ที่ 2 เดือนกุมภาพันธ์ ของทุกปี ในปีนี้ตรงกับวันที่ 13 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560

- Purple Day จัดขึ้นทุกวันที่ 26 มีนาคม ของทุกปี

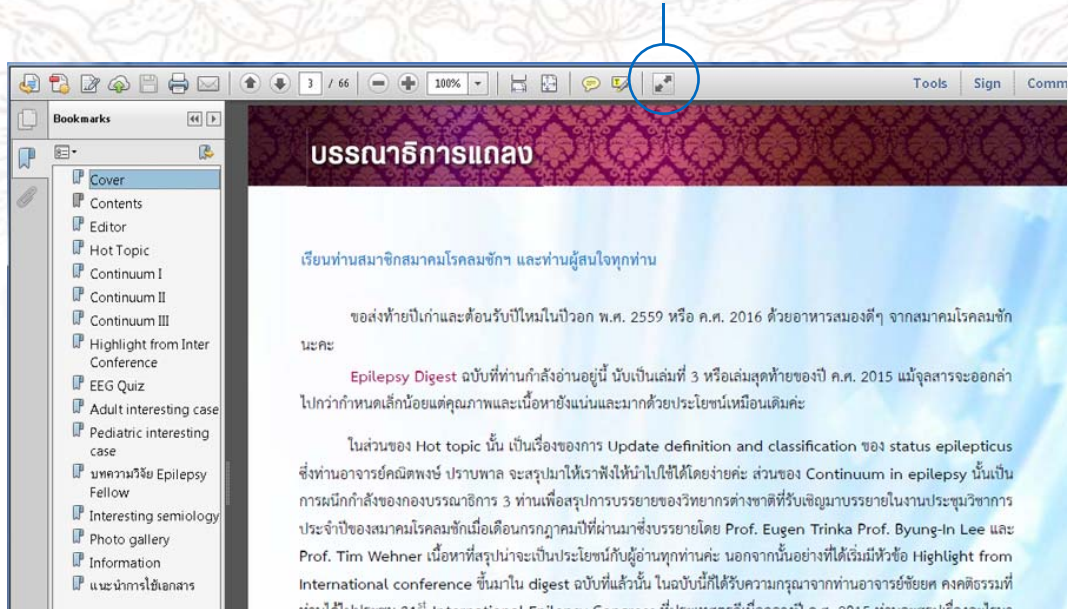
- การประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทยครั้งที่ 21 จะจัดขึ้น ณ วันที่ 20-21 เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2560 รายละเอียดการประชุมติดตามได้ที่ www.thaiepilepsysociety.com

- Epilepsy course for neurology in-training residents and pediatric neurology fellows วันที่ 19-20 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2560



แนะนำเครื่องมือช่วยในการใช้เอกสาร

view file in read mode



แถบเครื่องมือ

กดปุ่ม home จะกลับสู่ mode เดิม

คลิกปุ่มนี้เพื่อใช้ bookmarks

