



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

issue 1 : January-April

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



สารบัญ

บรรณาธิการแถลง

Hot topic 1: Postanoxic seizures	1 - 8
นพ.อภิสิทธิ์ บุญเกิด	
Hot topic 2: Epilepsy in systemic diseases	9 - 16
พท.พญ.พาสิริ สิทธินามสุวรรณ	
Epilepsy Continuum: Practical points of using anticonvulsants	17 - 21
ผศ.ภก.ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์	
Highlight from International conference: Brivaracetam	22 - 27
นพ.ยอด ปิ่นโรจน์	
สรุปการบรรยายเรื่อง Epilepsy in the era of genomic medicine	28 - 39
พญ.กรรณิการ์ ศรีสุวรรณ และ ผศ.นพ.ชัยยศ คงคติธรรม	
Interesting epileptic case	40 - 42
พญ.พีรยา ภิรมย์ริน และ นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัฬห์	
EEG quiz : นพ.กฤษณชัย ชมโท	43 - 48
Special column: บอกเล่าประสบการณ์ผ่านตัวอักษร	49 - 52
รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า	
Photo gallery	53 - 61
ประชาสัมพันธ์ท้ายเล่ม	62

บรรณาธิการแถลง

เรียนท่านสมาชิกสมาคมโรคลมชักฯ และท่านผู้สนใจทุกท่าน

จุลสาร **Epilepsy Digest** กลับมาพบกับท่านอีกครั้ง เล่มนี้เป็นเล่มแรกของปี พ.ศ. 2560 เนื้อหาของบทความยังเต็มไปด้วยเรื่องที่น่าสนใจมากมาย นอกจากบทความที่น่าสนใจหลายเรื่องทั้ง Hot topic I & II, Interesting cases, EEG quiz จากเหล่ากองบรรณาธิการแล้ว ในฉบับนี้ยังพิเศษไปด้วยเกร็ดความรู้แบบนำไปใช้ได้จริงในประเด็นต่างๆของยากันชัก จากนักเขียนรับเชิญ ผศ.ภก.ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ นอกจากนี้ยังมีไฮไลท์สรุปเรื่องยากันชักตัวใหม่ Brivaracetam จากการประชุมวิชาการ ณ ประเทศออสเตรเลีย โดย นพ.ยอด ปิ่นเจริญ ซึ่งการประชุมครั้งนี้มีเรื่องดีๆ เกิดขึ้นมากมายขอท่านผู้สนใจได้ติดตามจากบทความ “บอกเล่าประสบการณ์ผ่านตัวอักษร” ของ รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า ได้ค่ะ เนื่องจากในช่วงต้นปีที่ผ่านมา มีวิทยากรจากต่างประเทศได้มาให้การบรรยายในเรื่องที่ใกล้ตัวของพวกเรามาทุกทีนั่นคือเรื่อง Epilepsy in the era of genomic medicine ต้องขอบพระคุณทีมงานจากทางโรงพยาบาลรามาริบัติ ที่ได้สรุปประเด็นสำคัญและแบ่งปันความรู้มาให้พวกเราได้เรียนรู้ด้วยกันค่ะ

พญ.กมลวรรณ กัตัญญวงศ์

บรรณาธิการ



กองบรรณาธิการ Epilepsy Digest

บรรณาธิการ: พญ.กมลวรรณ กัตัญญวงศ์ ผู้ช่วยบรรณาธิการ: พญ.กนกวรรณ บุญญพิศิษฐ์

กองบรรณาธิการ

พญ.อาภาศรี ลุสวัสถ์ | น.พ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย | น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล | พญ.ศศิวิมล โฆษขุนพันธ์
พญ.กาญจนา อ้นวงศ์ | น.พ.กฤษณชัย ชมโท | พญ.พาสีร์ สิทธินามสุวรรณ | น.พ.ชัยยศ คงคศิริธรรม
น.พ.สรวิศ วีรวรรณ | น.พ.ชาคร จันทร์สกุล



Postanoxic seizures

นพ.อภิสิทธิ์ บุญเกิด

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามารับดี

Postanoxic seizures เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สามารถพบได้ในเวชปฏิบัติตามหลังภาวะ cardiopulmonary arrest โดย postanoxic seizures สามารถเกิดได้ตั้งแต่ ภายหลังจากที่เกิดภาวะ return of spontaneous circulation (ROSC), targeted temperature management (TTM), และ/หรือ ระยะเวลาช่วง rewarming ในยุคของการรักษาผู้ป่วย postcardiac arrest ด้วยวิธี therapeutic hypothermia พบว่ามีข้อมูลหลายอย่างที่เปลี่ยนไปอย่างมากเมื่อเทียบกับในอดีตที่ยังไม่มีการรักษาด้วย therapeutic hypothermia (1-3) สำหรับในบทความนี้จะบรรยายเน้นในแง่ของข้อมูลที่น่าสนใจของ postanoxic electroencephalography (EEG) และ management of postanoxic seizures

Pathophysiology of clinical and electrographic seizures in postanoxic encephalopathy

ผลของภาวะ cardiopulmonary arrest ที่มีต่อสมอง คือ ทำให้เกิด hypoxic ischemic brain injury การศึกษาทางประสาทสรีรวิทยาจาก electroencephalography, evoked potentials, และ intraoperative neurophysiologic monitoring พบว่าในคนปกติ brainstem structures จะมีแนวโน้มที่จะทนต่อภาวะ ischemic brain injury ได้มากกว่า cortical brain structures โดยบริเวณของสมองที่ไวต่อการขาดเลือด ได้แก่ thalamus, hippocampus, และ cortical pyramidal cells โดยเฉพาะอย่างยิ่ง peri-rolandic cortical areas จากเหตุผลดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะ cardiopulmonary arrest มีโอกาสสูงที่จะเกิดอาการชัก เนื่องจากมีภาวะการขาดสมดุลระหว่าง excitatory neuronal systems และ inhibitory neuronal systems ซึ่งมีสาเหตุมาจาก hypoxic ischemic brain injury โดยรูปแบบของการแสดงของชักสามารถที่จะมีได้ทั้งแบบ focal และ generalized seizure ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของรอยโรค (neuroanatomical location of the lesion) และระดับความรุนแรงของภาวะสมองขาดเลือดที่มีต่อเซลล์สมอง (severity of ischemic brain injury) (4, 5) ผู้ป่วย postanoxic encephalopathy จะอยู่ในภาวะที่ไม่รู้สึกตัวและไม่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น (coma) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ผู้ป่วยจะต้องได้รับการประเมินอาการอย่างต่อเนื่องในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยอาศัยทั้งการตรวจร่างกาย, blood tests, neuroimaging, และ neurophysiologic tests electroencephalography (EEG), และ somatosensory evoked potentials (SSEPs) เป็นต้น ทั้งนี้อาการแสดงทางคลินิกและผลของการตรวจเหล่านี้ในผู้ป่วย postanoxic encephalopathy มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา (dynamic process) ภายหลังจากที่เกิดภาวะ cardiopulmonary arrest

Clinical presentations of postanoxic status epilepticus (PSE)

Status epilepticus (SE) เป็นภาวะที่พบได้ประมาณ 7 % (6) ตามหลังการเกิดภาวะ cardiopulmonary arrest การแบ่ง classification ของ SE โดย International League Against Epilepsy (ILAE) (7) ในปีพ.ศ. 2015 ได้ให้คำจำกัดความและแนวทางในการ classification ของ SE ไว้ในผู้ป่วย SE แต่ละราย โดยอาศัยการประเมินใน 4 axes ของผู้ป่วย SE ได้แก่ semiology, etiology, EEG correlates, และ age ทั้งนี้การแบ่ง classification ของ SE แบบดังกล่าวมีข้อจำกัดเช่นกัน เช่น ในบางกรณีผู้ป่วยพบว่าสาเหตุ (etiology of SE) ไม่สามารถที่จะบ่งชี้ได้ ณ เวลานั้น หรือภายหลังจากการตรวจเพิ่มเติมแล้วก็ตาม หรือในบางกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถได้รับการประเมินโดย EEG เป็นต้น

สำหรับในบทความนี้จะบรรยายเฉพาะอาการแสดงของ PSE ที่สามารถพบได้ในเวชปฏิบัติ โดยอาศัยการแบ่งตาม classification of status epilepticus (7) โดยอาศัยการประเมินจากสองหัวข้อหลัก คือ presence or absence of prominent motor symptoms และ degree of impaired consciousness

อาการแสดงของ PSE ที่สามารถพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ดังนี้ คือ

With prominent motor symptoms

- Generalized convulsive status epilepticus ในผู้ป่วย postcardiac arrest พบว่ามีโอกาสที่จะเกิด convulsive seizures ได้ประมาณ 7 % (6) เนื่องจากงานวิจัยของการรักษาภาวะ PSE ยังมีจำนวนที่จำกัด และยังไม่มีการทำ randomized controlled trials ในผู้ป่วย PSE ที่มีจำนวนมากพอเพื่อที่จะทำการวิเคราะห์ ดังนั้นจึงยังไม่สามารถที่จะสรุปเป็นแนวทางที่ชัดเจนได้ว่ายากันชักตัวใดที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการรักษา PSE (8)

- Myoclonic SE with coma ช่วงระยะเวลาก่อนหน้าที่จะมี definition of SE ในปีพ.ศ. 2015 ในอดีตคำว่า myoclonus status epilepticus ถูกได้รับการอ้างอิงถึงว่าสามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น generalized epilepsy syndromes, inflammatory neurologic diseases, และ anoxic brain injury เป็นต้น ในปีพ.ศ. 1994 Wijdicks et al. ได้ให้คำจำกัดความของ myoclonic SE ไว้ดังนี้คือ spontaneous or sound-sensitive, repetitive, irregular brief jerks in both face and limb present during most of the first day after cardiopulmonary resuscitation (9) ในยุคก่อนเริ่มการรักษา cardiac arrest ผู้ป่วยด้วยวิธี therapeutic hypothermia พบว่าการที่ผู้ป่วยมีภาวะ MSE เป็นตัวบ่งชี้หนึ่งว่าผู้ป่วยน่าจะมี poor prognosis แต่ในยุคของการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธี therapeutic hypothermia พบว่าผลลัพธ์ของการรักษาไม่เป็นเช่นในอดีตเสมอไป กล่าวคือ ผู้ป่วย MSE มีโอกาสที่จะมี favorable clinical outcomes ได้เช่นกัน (2) สำหรับในบทความนี้ MSE หมายถึง myoclonus ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิด epileptic activity จาก cortical brain

ในผู้ป่วย postcardiac arrest พบว่ามีโอกาสเกิด myoclonus ได้ประมาณ 20% และในจำนวนผู้ป่วยเหล่านี้พบว่ามีโอกาสที่จะเกิดเป็น MSE ได้ประมาณ 3% ของผู้ป่วยเหล่านี้ (1, 2) กลไกในการเกิด acute posthypoxic myoclonus สามารถที่จะเกิดได้จากภาวะภยันตรายจากสมองขาดเลือด (hypoxic ischemic brain injury) ต่อ cortical structures และ subcortical structures

Postanoxic cortical myoclonus สามารถพบภายหลังภาวะ hypoxic ischemic neuronal injury จากภาวะ cardiac arrest ในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีหลักฐานสนับสนุนจากงานวิจัยแบบ randomized controlled trials ที่บ่งว่ายา กันชักตัวใดที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในผู้ป่วย postanoxic cortical myoclonus โดยพบว่ามีเพียงข้อมูลจากการศึกษา ผู้ป่วยแบบย้อนหลัง (retrospective data) ที่แนะนำว่า benzodiazepines, levetiracetam, และ sodium valproate สามารถใช้เป็นยา first-line anti-seizure medication ในผู้ป่วย postanoxic cortical myoclonus ได้

Non-cortical myoclonus เช่น subcortical or brainstem myoclonus เป็นต้น แนวทางการรักษาในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยากันชักเพื่อรักษาภาวะ non-cortical myoclonus ยกเว้นในกรณีที่ myoclonus ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา เช่น rhabdomyolysis, และ difficulty in adjustment of mechanical ventilator เป็นต้น

Without prominent motor symptoms

- Non-convulsive status epilepticus (NCSE) with coma สามารถพบได้ประมาณ 10-20% ของผู้ป่วย postcardiac arrest (10) เป็น neurologic emergency ที่เพิ่มทั้ง morbidity และ mortality ของผู้ป่วย สิ่งสำคัญที่ควรทราบคือ ในคนไข้ NCSE อาจจะไม่มีการแสดงให้เห็นจากการตรวจร่างกาย หรือ อาจจะมีเฉพาะการเคลื่อนไหวผิดปกติ เพียงเล็กน้อย เช่น facial twitching ดังนั้นการวินิจฉัย NCSE ต้องอาศัยการทำ EEG เท่านั้น โดยในปีพ.ศ. 2015 ได้มีการนำเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ NCSE เพื่อนำมาใช้ในเวชปฏิบัติและงานวิจัย (11)

Electroencephalography(EEG) monitoring in postanoxic encephalopathy

แนวทางการประเมินและดูแลผู้ป่วย postcardiac arrest ในปัจจุบันแนะนำให้ทำ EEG monitoring ในผู้ป่วย postcardiac arrest (ในกรณีที่อยู่ในโรงพยาบาลที่สามารถทำ EEG ได้ตลอด 24 ชั่วโมง)โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้การวินิจฉัยภาวะชัก (seizure detection), การแยกแยะระหว่างภาวะชักและภาวะที่ไม่ใช่ชัก (epileptic event vs non-epileptic events), การรักษาภาวะชัก(seizure treatment), และการประเมินผลของการรักษาอาการชัก (therapeutic EEG monitoring for clinical response) ร่วมกันกับการประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ให้เป็นไปด้วยความรวดเร็ว และเพื่อลด seizure-related morbidity and mortality

เนื่องจากการรักษาผู้ป่วย postcardiac arrest ด้วย therapeutic hypothermia สามารถทำให้เกิดอาการชัก (clinical or subclinical seizures) ได้ ดังนั้นการทำ EEG monitoring จึงมีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วย สำหรับระยะเวลาที่เหมาะสมในการทำ EEG monitoring ในผู้ป่วย cardiac arrest ที่ได้รับการรักษาด้วย therapeutic hypothermia ยังไม่สามารถที่จะสรุปได้อย่างชัดเจนว่าควรทำเป็นระยะเวลานานเท่าใด

ในแง่ของการประเมิน neurologic prognosis พบว่าการทำ EEG monitoring ในช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมงแรก ภายหลังภาวะ cardiac arrest ช่วยให้ข้อมูลในการประเมิน neurologic prognosis ของผู้ป่วยได้ว่ามีแนวโน้มที่ดีหรือไม่ โดยพบว่า iso-electric EEG background หรือ low-voltage EEG background และมีความสัมพันธ์กับ poor neurologic outcomes (1, 8) ข้อสำคัญที่ควรทราบคือ การประเมิน neurologic prognosis ของผู้ป่วย postcardiac arrest แต่ละราย มีความจำเป็นที่จะต้องอาศัยอาการแสดงทางคลินิก ร่วมกันกับการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เสมอ (multi-modality approach) ยกตัวอย่างเช่น EEG เพียงอย่างเดียวไม่สามารถที่จะทำนาย neurologic outcomes ได้อย่างถูกต้อง 100% โดยเฉพาะอย่างยิ่งในยุคของการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธี therapeutic hypothermia

ลักษณะของ EEG pattern ในผู้ป่วย cardiac arrest มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา (dynamic process) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง 24 ชั่วโมงแรก การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ EEG ภายหลังภาวะ cardiac arrest พบว่า isoelectric EEG background และ low-voltage EEG background สามารถที่จะพบได้ในระยะชั่วโมงแรกภายหลังภาวะ cardiac arrest ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะ hypoxic ischemic brain injury

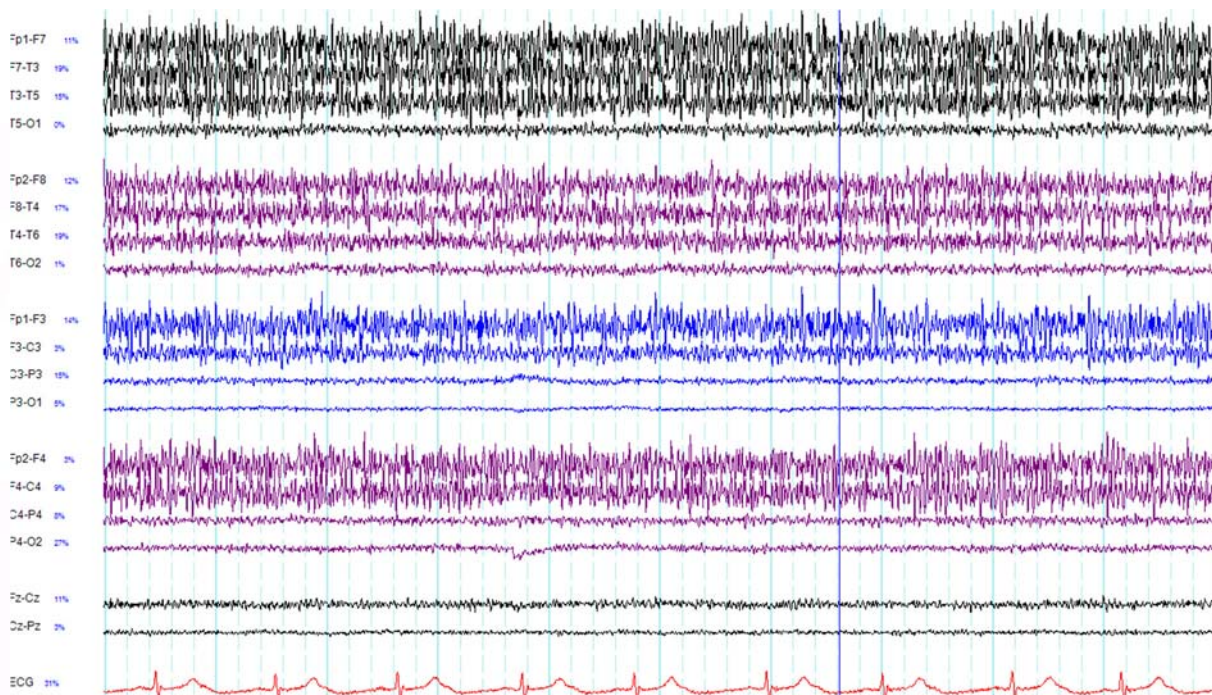
ระยะเวลา 24 ชั่วโมงแรกภายหลังภาวะ cardiac arrest ข้อสังเกตที่ได้จากงานวิจัยพบว่า continuous EEG activity with reactivity จะพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มี favorable neurologic outcomes ในขณะที่ burst suppression จะพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มี unfavorable neurologic outcomes (6)

รูปแบบของ EEG background ที่สามารถพบได้ในผู้ป่วย postanoxic encephalopathy (1, 12) สามารถแบ่งได้ดังนี้ คือ

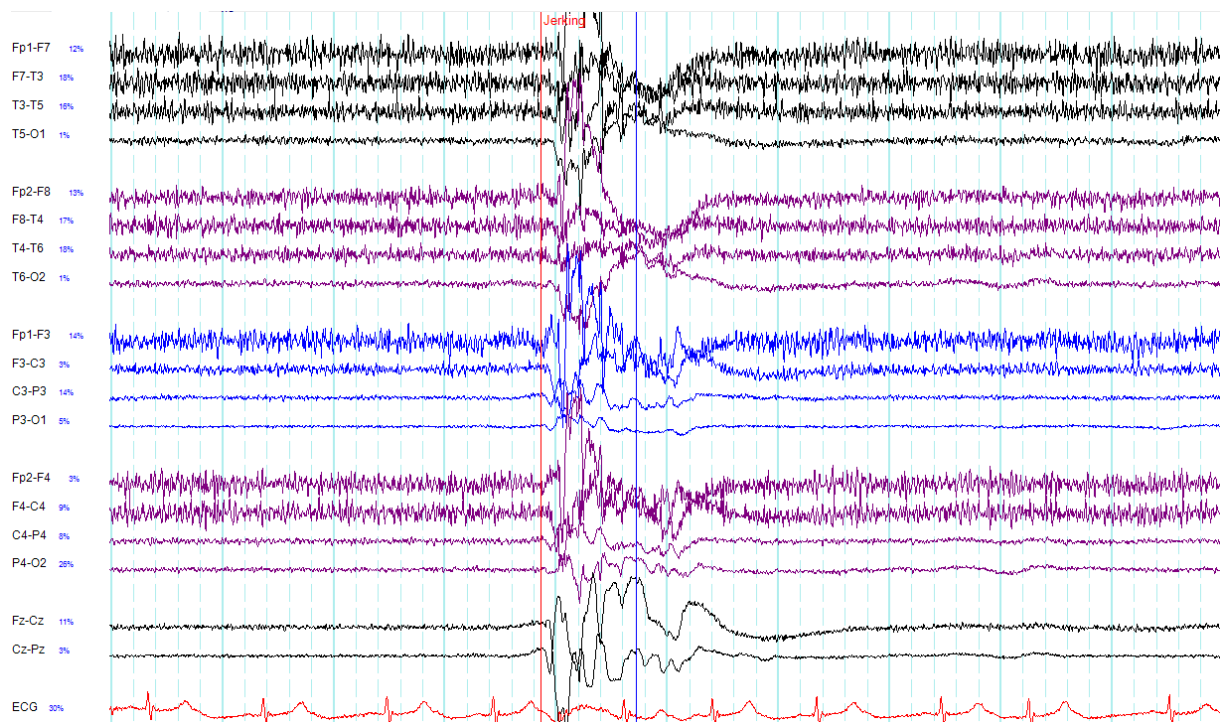
1. Iso-electric EEG background
2. Low-voltage EEG background (< 20 microvolts)
3. Burst suppression
4. Epileptiform background (status epilepticus and generalized periodic discharges)
5. Continuous activity with frequencies less than 8Hz
6. Continuous activity with frequencies $\geq$ 8Hz (normal EEG)

Case illustration

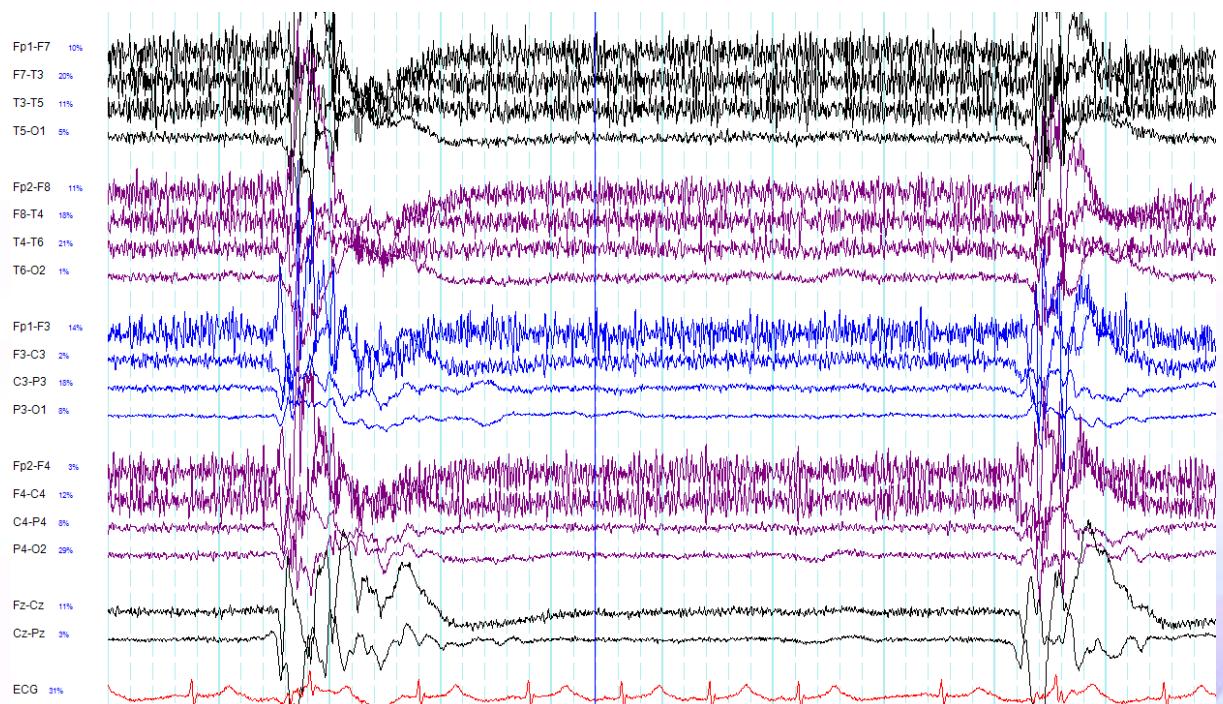
ผู้ป่วยหญิงอายุ 40 ปี เกิดภาวะ cardiac arrest และได้รับการรักษาด้วยการทำ therapeutic hypothermia



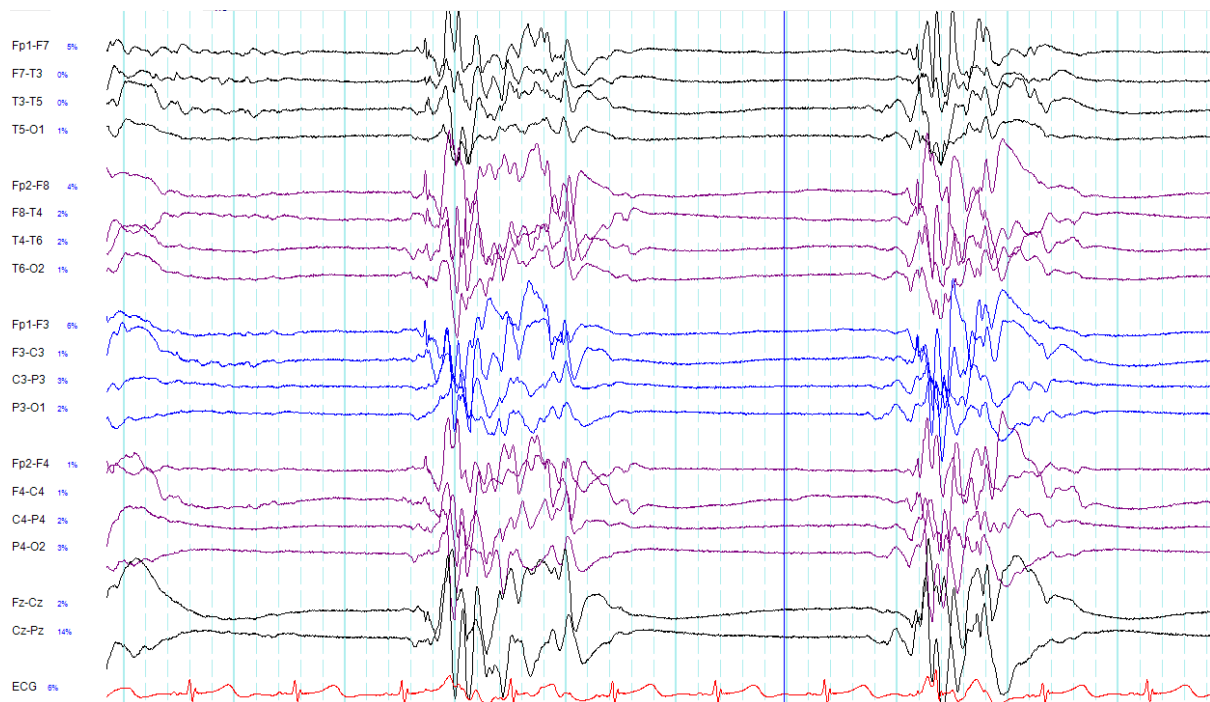
Picture 1: EEG background suppression during the first hour after cardiopulmonary arrest



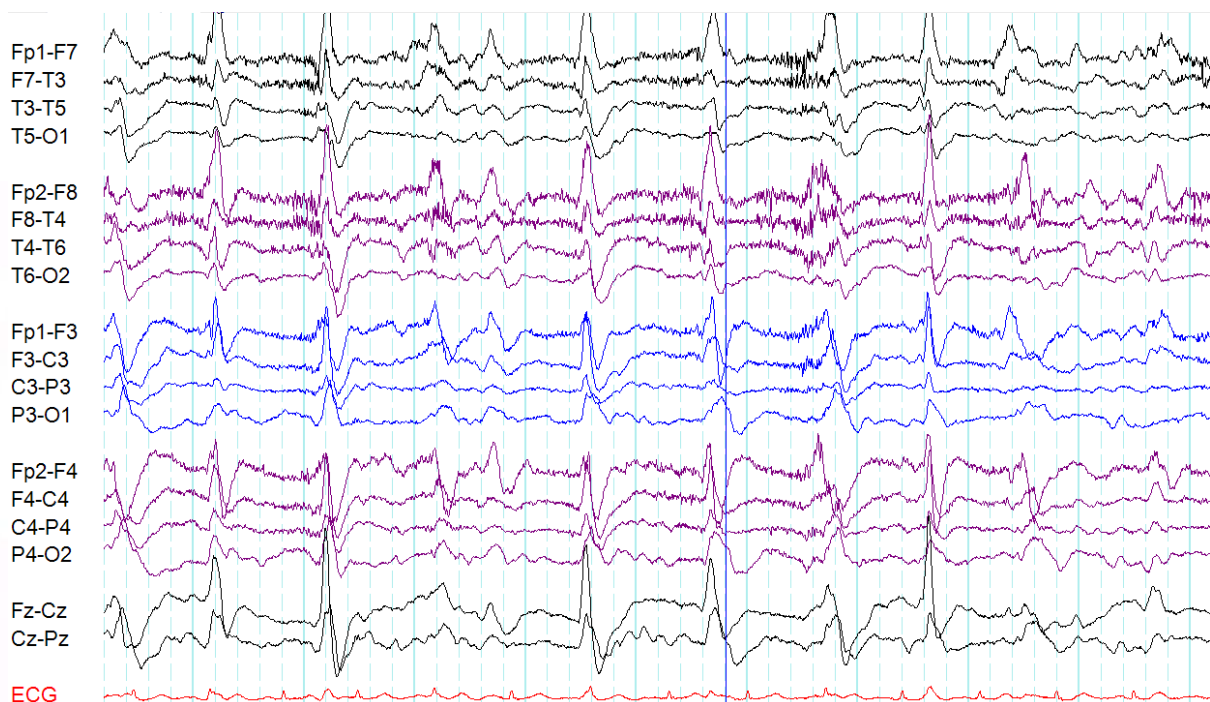
Picture 2: Twelve hours later, the patient developed myoclonus status epilepticus.



Picture 3: Twelve hours later, the patient developed myoclonus status epilepticus.



Picture 4: Three anti-seizure medications were given to the patient. After the administration of intravenous anti-seizure medications, EEG showed generalized burst suppression.



Picture 5: During rewarming, the EEG shows generalized periodic discharges on both hemispheres.

Standardized protocol for postanoxic status epilepticus (PSE)

ในปัจจุบันแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ seizures, status epilepticus แนะนำให้ปฏิบัติตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ โดยสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย (<http://thaiepilepsysociety.com> ซึ่งได้รับการตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2559

ถ้าดูในแง่ของสาเหตุของการเกิด SE พบว่าในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนและเป็นที่ยอมรับทั่วโลกสำหรับการรักษา seizures และ status epilepticus ในผู้ป่วย postanoxic encephalopathy เนื่องจากข้อมูลของงานวิจัยและ รูปแบบของงานวิจัยที่ค่อนข้างจำกัด (13) แต่มีข้อยกเว้นและสรุปเป็นแนวทางที่ชัดเจนสำหรับในกรณีของการให้ยากันชักเพื่อป้องกันการเกิดอาการชัก(primary seizure prophylaxis) ในผู้ป่วย postcardiac arrest ที่ไม่เคยมีอาการชักมาก่อน หลักฐานอ้างอิงจากงานวิจัย และ แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ โดยสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ไม่แนะนำการให้ยากันชักเพื่อป้องกันการเกิดภาวะชักในผู้ป่วย postcardiac arrest

Conclusions

ในปัจจุบันซึ่งเป็นยุคของการทำการรักษาด้วย therapeutic hypothermia ข้อมูลจากงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยสามารถที่จะมีโอกาสที่จะมีได้ทั้ง favorable clinical outcome และ unfavorable clinical outcome ดังนั้นในการประเมินneurologic prognosis แนะนำให้อาศัยแนวทางการประเมินแบบ multi-modality approach (3, 14) ดังที่ได้บรรยายไว้ในหัวข้อก่อนหน้านี้ สำหรับในแง่ของแนวทางการรักษา PSE ด้วยยากันชัก เป็นเสมือนกับการเพิ่มโอกาสคนไข้ที่จะมี favorable clinical outcome แต่มีข้อเสียคือ การเพิ่มภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา เช่น prolonged sedation และ adverse effects from multiple anti-seizure medications เป็นต้น นอกจากนี้ลักษณะของ EEG บางรูปแบบที่สามารถพบได้บ่อยใน posthypoxic encephalopathy เช่น generalized periodic discharges ซึ่งตรงตามเกณฑ์วินิจฉัยภาวะ electroencephalographic status epilepticus ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนว่าควรจะปรับยากันชักอย่างไร และ ระดับของความเข้มข้นของการรักษาควรเป็นเช่นไร (aggressiveness of treatment with anti-seizure medications) เหตุผลส่วนหนึ่งคือ เรายังคงไม่ทราบว่า electroencephalographic status epilepticus ดังกล่าวเป็น true epileptogenicity หรือเป็นผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากภาวะ severe ischemic brain injury

งานวิจัยที่น่าสนใจและกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาคือ Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR) ซึ่งเป็น randomized controlled trial ซึ่งทำในรูปแบบ ของ multicenter clinical trial อาจจะทำให้ประสาทแพทย์ได้ข้อมูลที่สำคัญเพื่อที่จะสรุปในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ (15)

References

1. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2867-75.
2. Amorim E, Rittenberger JC, Baldwin ME, Callaway CW, Popescu A, Post Cardiac Arrest S. Malignant EEG patterns in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management who survive to hospital discharge. *Resuscitation*. 2015;90:127-32.
3. Legriel S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M, Merceron S, Pinoteau J, Henry-Lagarrigue M, et al. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation*. 2013;84(3):343-50.
4. Brierley JB, Graham DI, Adams JH, Simpsom JA. Neocortical death after cardiac arrest. A clinical, neurophysiological, and neuropathological report of two cases. *Lancet*. 1971;2(7724):560-5.
5. Bjorklund E, Lindberg E, Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Englund E. Ischaemic brain damage after cardiac arrest and induced hypothermia--a systematic description of selective eosinophilic neuronal death. A neuropathologic study of 23 patients. *Resuscitation*. 2014;85(4):527-32.
6. Sadaka F, Doerr D, Hindia J, Lee KP, Logan W. Continuous Electroencephalogram in Comatose Postcardiac Arrest Syndrome Patients Treated With Therapeutic Hypothermia: Outcome Prediction Study. *J Intensive Care Med*. 2015;30(5):292-6.
7. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
8. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S465-82.
9. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol*. 1994;35(2):239-43.
10. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, van Putten MJ. Unstandardized treatment of electroencephalographic status epilepticus does not improve outcome of comatose patients after cardiac arrest. *Front Neurol*. 2014;5:39.
11. Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158-63.
12. Hofmeijer J, van Putten MJ. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(4):2047-55.
13. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
14. Dragancea I, Backman S, Westhall E, Rundgren M, Friberg H, Cronberg T. Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav*. 2015;49:173-7.
15. Ruijter BJ, van Putten MJ, Horn J, Blans MJ, Beishuizen A, van Rootselaar AF, et al. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:433.



Epilepsy in Systemic Diseases

พญ.พาสีร์ สิทธินามสุวรรณ

แผนกประสาทวิทยา กองอายุรกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

ภาวะชัก (seizures)

เกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยทั่วไปแบ่งสาเหตุออกเป็น 2 อย่างใหญ่ๆ คือ

1) Acute symptomatic seizures

อาการชักเกิดจากสมองถูกกระตุ้น (provoked seizures หรือ situational induced seizures) สาเหตุเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายสูง (higher mortality) โดยทั่วไปกลุ่มนี้ควรรักษาสาเหตุและอาจไม่ต้องการยากันชัก ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดชักซ้ำสูง

ตัวอย่างภาวะหรือโรคที่ก่อให้เกิดอาการชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ ภาวะผิดปกติทางเมตาบอลิก เช่นระดับเกลือแร่หรือระดับน้ำตาลผิดปกติ ภาวะติดเชื้อรุนแรง หรืออวัยวะทำงานล้มเหลวในผู้ป่วยหนัก (critical ill setting) ยาบางชนิดที่สามารถกระตุ้นชัก เช่นยาปฏิชีวนะ หรือยาทางจิตเวช แอลกอฮอล์ที่มากเกินไปหรือการหยุดดื่มกระทันหันในผู้ที่ดื่มมาเป็นเวลานาน (drug/alcohol abuse, overdose/withdrawal) นอกจากนี้การบาดเจ็บของสมองแบบฉับพลัน เนื่องจากอุบัติเหตุหรือหลังผ่าตัด (trauma, surgery) โรคหลอดเลือดสมองฉับพลัน (cerebrovascular disease) เนื้องอกสมอง (CNS tumors) และการติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS infection) ก็เป็นสาเหตุได้

2) Remote symptomatic & cryptogenic seizures

อาการชักเกิดโดยไม่พบปัจจัยหรือเหตุกระตุ้น (unprovoked seizures) ซึ่งกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับการเป็นโรคลมชัก (epilepsy) โดยผ่านกลไกการเกิดโรคลมชักที่เรียกว่า epileptogenesis ซึ่งเป็นขบวนการเปลี่ยน normal neuronal network ให้เป็น hyperexcitable network กลุ่มนี้มักไม่เพิ่มอัตราการตาย แต่ผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักก็จะเกิดโรคเรื้อรัง และเกิดอาการชักซ้ำได้ ดังนั้นจึงเป็นกลุ่มที่แพทย์ควรพิจารณารักษาด้วยยากันชัก (antiepileptic drugs)

ตัวอย่างของโรคกลุ่มนี้คือ 2.1) idiopathic (genetic) เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมผิดปกติ หรืออาจไม่พบสาเหตุ, 2.2) remote symptomatic เป็นกลุ่มที่พบพยาธิสภาพทางสมองที่เป็นสาเหตุของโรคลมชัก และ 2.3) cryptogenic ไม่พบสาเหตุแต่เชื่อกันว่าจะมีรอยโรคที่ยังค้นหาไม่พบ

Epilepsy in systemic diseases

สิ่งที่ควรทราบในการศึกษาเรื่อง epilepsy in systemic diseases คือความชุกหรืออุบัติการณ์ของโรคลมชักในประชากรทั่วไป (prevalence and incidence of epilepsy in “general population”) ¹ เพื่อที่จะใช้เป็นตัวเปรียบเทียบกับโรค systemic disease ต่างๆที่สนใจว่ามีความสัมพันธ์กับโรคลมชักหรือไม่และอย่างไร

ความชุกของโรคลมชักในประชากรทั่วไปเมื่อปรับกับปัจจัยด้านอายุ (age-adjusted prevalence) ในหลายๆการศึกษาพบว่าอยู่ในช่วงร้อยละ 0.27 -1.76 โดยค่าความชุกที่พบได้บ่อย (most common age-adjusted prevalence) คือร้อยละ 0.4-0.8 สำหรับอุบัติการณ์อยู่ในช่วง 16-51 ต่อประชากร 1 แสนคน โดยแตกต่างกันในแต่ละประเทศ

โรคทาง systemic diseases ที่มีความสัมพันธ์กับโรคลมชัก

ที่จะแสดงรายละเอียดในบทความนี้ แบ่งเป็น

1) Non-autoimmune conditions ได้แก่

- a. HIV infection b. Porphyria

2) Systemic autoimmune conditions

- a. Systemic lupus erythematosus b. Antiphospholipid syndrome
- c. Hashimoto thyroiditis d. Sjögren's syndrome
- e. Behcet's disease f. Type 1 diabetes

โดยรวมๆ systemic autoimmune disease เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคลมชักประมาณ 5 เท่า ลักษณะชักเป็นอาจพบเป็นแบบ primary หรือ secondary tonic-clonic seizures พบได้ทั้ง temporal หรือ extratemporal epilepsy ก็ได้ และอาจพบลักษณะชักที่ต่อการรักษา (refractory epilepsies) (ตารางที่ 1.)

ตารางที่ 1. Epilepsy in systemic autoimmune disease

	Prevalence (%)	OR (95%CI)	Seizure type
SLE	7-40	21.6 (11-42.7)	GTC, partial, M
Antiphospholipid	3.2-8.6	9 (7.7-10.5)	Partial
Rheumatoid	1-1.7	3.1 (1.4-7)	GTC, partial
Sjögren's syndrome	1-10	4.3 (3.2-5.6)	GTC, CP, EPC
Behcet	2-16		GTC
Inflammatory bowel	3-6	8.4 (3.7-19)	GTC, CP
Celiac disease	1-5.7	16.7 (9.9-28.2)	Any type
Wegener granulomatosis	3		GTC, CP, M
Sarcoidosis	38 in neuro-sarcoid		GTC, partial, M
DM type 1	1-2	3.9 (2.5-6.1)	
Myasthenia gravis	1.7	4.9	
Hashimoto thyroiditis	2.4 (66 in HE)	6.8 (3.5-13.3)	Any type, EPC
Graves disease	1.7	4.7 (1.2-19.1)	GTC

OR: odd ratio, DM-diabetes mellitus
GTC: generalized tonic-clonic seizures
M: myoclonic seizures,
CP: complex partial seizures
EPC: epilepsy partialis continua

โรคติดเชื้อเอชไอวี (HIV infection) กับโรคลมชัก

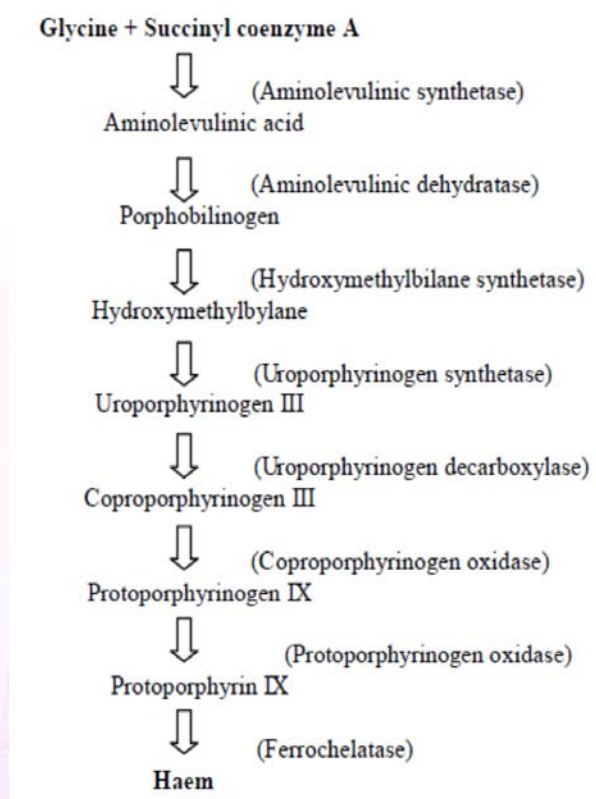
ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีพบความชุกของทั้งภาวะชักและโรคลมชักรวมกันประมาณร้อยละ 3 โดยในจำนวนนี้เป็นโรคลมชัก [epilepsy (recurrent seizures)] ร้อยละ 73.5 ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเมื่อระยะของโรครุนแรงมากขึ้น (advanced stage of HIV infection) เช่น ในระยะ CD4 200-500 พบความชุกประมาณร้อยละ 38.2 และ CD4<200 พบร้อยละ 47.1 ลักษณะของอาการชักอาจเป็นแบบ complex partial หรือ generalized seizures

สำหรับสาเหตุของโรคลมชักในกลุ่มผู้ป่วยโรคติดเชื้อ HIV จากการศึกษาหนึ่ง² พบว่าร้อยละ 11.8 มีโรคลมชักเป็นโรคประจำตัวอยู่เดิม ร้อยละ 64.7 เกิดจาก remote symptomatic epilepsy [โดยมี PML ร้อยละ 41.2 % และสาเหตุอื่นๆร้อยละ 17.6] ผู้ป่วยร้อยละ 17.6 เป็น cryptogenic epilepsy ในการศึกษาพบ status epilepticus ร้อยละ 5.9 ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดที่ชักต่อเนื่องเสียชีวิต

โรค Porphyria กับโรคลมชัก

โรค Porphyria เป็นโรคทางพันธุกรรมผิดปกติที่มีการถ่ายทอดแบบ autosomal dominant หรือ autosomal recessive ทำให้เกิดจากความผิดปกติของขบวนการสร้างสาร heme (heme biosynthesis, รูปที่ 1.) เอ็นไซม์ในขบวนการเหล่านี้ผิดปกติไป (alterations in the enzymatic pathway) ส่งผลให้เกิดการคั่งของสาร porphyrin และ porphyrin precursors ในกระแสเลือด แบ่งเป็น 2 ชนิดคือชนิด hepatic และ erythropoietic

รูปที่ 1: กระบวนการสร้าง Heme



อาการของโรคนี้ไม่ได้ทั้งอาการตามระบบนอกสมอง [extraneurological (เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน การทำงานของหัวใจผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ ผื่น หรือความผิดปกติของผิวหนังอื่นๆ เป็นต้น)] และอาการทางระบบประสาท (neurological manifestations) ได้แก่ peripheral neuropathy (พบบ่อยที่สุด) ชัก³ (มักเป็น complex partial seizures with or without secondary generalization) และอาจเป็นชักรูปแบบอื่นๆ ได้เช่น generalized tonic-clonic seizures, absences, myoclonic และ tonic-clonic seizures อาการทางจิตเวช (psychiatric and cognitive/mental status disturbances)

ตัวกระตุ้นให้ porphyria กำเริบ (porphyric attack) ได้แก่ ยาต้านชักบางตัว (barbiturates, diazepam, phenytoin, carbamazepine) ยาปฏิชีวนะบางตัว (sulphonamides, methyldopa, tetracycline) ยาอื่นๆ ได้แก่ antihistamines, amphetamines, cocaine, excessive quantity of alcohol และสภาวะบางอย่างที่กระตุ้นคือการติดเชื้อ การตั้งครรภ์ ก่อนมีประจำเดือน

กลไกการเกิดชักหรือโรคลมชักใน porphyria (pathogenesis of seizures/epilepsy in porphyria) ไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของระดับโซเดียมที่ต่ำลง (metabolic imbalance such as hyponatremia) และอาจเกิดจากผลของสาร porphyrins ที่เกิดตอนอาการกำเริบทำให้ทำลายเนื้อสมอง เกิด cortical lamina necrosis, extrapontine demyelination, brain ischemic damage, infarct, anoxia, posterior reversible leukoencephalopathy syndrome เหล่านี้ถ้าทำลายเนื้อสมองอย่างถาวรจนกลายเป็นจุดกำเนิดชัก “a potential epileptogenic focus” นอกจากนี้ความผิดปกติและเกิดสาร d-aminolevulinic acid (ALA) อาจเป็น direct epileptogenic effect เพราะ ALA มีผลต่อ GABA และ glutamate receptors โดยขณะที่ระดับ ALA ต่ำๆ จะยับยั้งการหลั่ง GABA ที่ synaptic level และในหนูทดลองเมื่อใส่สาร ALA เข้าไปยัง cerebral ventricles พบผลกระตุ้นสมอง

ยาต้านชักที่ปลอดภัยสำหรับโรคลมชัก ได้แก่ gabapentin, levetiracetam, vigabatrin, pregabalin แต่ยาที่อาจกระตุ้น (potentially porphyric attack) ได้แก่ carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, clonazepam, topiramate, tiagabine สำหรับ oxcarbazepine ควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากอาจทำให้เกิดโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) ยาที่ยังไม่มีข้อสรุป (controversial) คือ valproic acid

โรค systemic lupus erythematosus (SLE) กับโรคลมชัก

ในโรค SLE อาการชักเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัย^{1,4} ดังนั้นจึงมีความสัมพันธ์กันแน่นอน จากการศึกษาหนึ่ง⁵ ศึกษาในผู้ป่วย SLE จำนวน 518 คน ติดตามนาน 4–6.8 ปี พบว่า 88 คน (ร้อยละ 17) มีอาการชัก ผู้ป่วย 60 คน (ร้อยละ 11.6) พบอาการชักเป็นอาการแรกของ SLE (primary manifestation of SLE) ผู้ป่วย 23 คน (ร้อยละ 4.4) ชักจากความผิดปกติทางเมตาบอลิก ผู้ป่วย 5 คน (ร้อยละ 1) เป็นโรคลมชักก่อนการวินิจฉัยโรค SLE

กลไกการเกิดชักและพยาธิสภาพ (pathophysiology & pathology)⁶ ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยที่ทำให้สมองผิดปกติ อาจเกิดจากการอักเสบ หรือขาดเลือด (vasculitic, lupus vasculopathy, lupus cerebritis) เนื่องจาก cytokine effects, autoantibody-mediated lesions, choroid plexus dysfunction, abnormal hypothalamic-pituitary axis response เป็นผลให้เกิด microinfarcts, subarachnoid hemorrhage, meningeal hemosiderosis

Biomarkers สำหรับสมองผิดปกติใน SLE ได้แก่ antineuronal antibodies, antiribosomal P protein

สำหรับผู้ป่วย SLE ที่มีชักเพียงครั้งเดียว ไม่จำเป็นต้องได้ยากันชัก แต่ถ้ามีการชักซ้ำหรือวินิจฉัยโรคลมชักสามารถพิจารณาให้ยาได้

โรค antiphospholipid syndrome (APS) กับโรคลมชัก

ไม่ว่าจะเป็น primary หรือ secondary antiphospholipid syndrome (จาก SLE)⁷ การพบ antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant, anticardiolipin, anti β 2 glycoprotein) มีสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดแข็งตัวง่าย [hypercoagulable state (venous หรือ arterial thrombosis)] และหรือปัญหาทางสูติกรรม (obstetric complications) และพบความผิดปกติของระบบประสาท เช่น โรคหลอดเลือดสมอง และชัก สำหรับภาวะชักมีโอกาสเกิดชักซ้ำ (recurrent seizures) 2 เท่า

จากการศึกษาหนึ่ง⁸ เกี่ยวกับโรคลมชักใน APS พบความชุกของโรคลมชักใน 10 APS และ 20 APS (จาก SLE): ร้อยละ 6 และ 8.6 ตามลำดับ เชื่อว่ากลไกการเกิดโรคลมชักเกี่ยวข้องกับ 1) การมีหลอดเลือดอุดตัน (thromboembolic event) และมีความเสี่ยง (odd ratio) 4.05 เท่า 2) การเกิดหลอดเลือดอักเสบ (cerebral vasculitis) 3) เนื้อสมองอักเสบ (cerebritis) จาก direct immune effect of autoantibody 4) antiphospholipid antibodies อาจมีผลยับยั้ง GABA ทำให้มี neuronal excitability

โรค autoimmune thyroid disorder กับโรคลมชัก

ความสัมพันธ์ของโรคไทรอยด์กับโรคลมชักยังไม่ชัดเจน⁹ แต่ triiodothyronine (T3) อาจมีผลต่อ oligodendrocyte differentiation และพบว่าการขาดฮอร์โมนไทรอยด์ในช่วงวัยเด็กช่วงอายุที่มีการเจริญพัฒนาของสมองจะเกิดภาวะ cretinism โรค autoimmune thyroid ที่มีความสัมพันธ์กับโรคลมชักคือ Hashimoto thyroiditis และ Graves disease

Hashimoto's thyroiditis (HT) เป็นโรคที่พบบ่อย มี auto-antibody ต่อ thyroid peroxidase (TPO) หรือ thyroglobulin (TG) มีเกณฑ์การวินิจฉัยดังตารางที่ 2.

ตารางที่ 2. เกณฑ์การวินิจฉัย Hashimoto encephalopathy (HE)

- | | |
|---|---|
| 1 | Encephalopathy as indicated by cognitive impairment, neuropsychiatric features, myoclonus, generalized tonic-clonic or partial seizures or focal neurologic deficits; |
| 2 | Serum antithyroid Abs as above |
| 3 | A euthyroid or mildly hypothyroid state (with appropriately raised TSH levels); |
| 4 | No evidence of infectious, toxic, metabolic, or neoplastic process; |
| 5 | No evidence of specific antineuronal Abs that have been implicated in immune-mediated encephalopathies |
| 6 | No clear findings on neuroimaging; and |
| 7 | Complete or near complete clinical response to steroid |

อาการทางระบบประสาทใน HE เป็นได้หลายรูปแบบ เช่น

- Intermittent acute/subacute encephalopathy (Hashimoto's encephalopathy)
 - : delirium, cognitive dysfunction, depression, agitation, psychosis
 - : seizures (66%): any seizure types, refractory epilepsy, status epilepticus
- Others: stroke-like episodes, movement disorders, migraine

ควรนึกถึงภาวะ HE เสมอในผู้ป่วยที่ซึมที่ไม่สามารถหาสาเหตุ (encephalopathy of unknown origin) ได้หรือชักที่ดื้อต่อการรักษา (refractory epilepsy)

พยาธิสภาพ การรักษา และการดำเนินโรคของ (Histopathologic & Natural history of HE) การเปลี่ยนแปลงของสมองมี 4 รูปแบบ คือ 1) gliosis, 2) demyelination, 3) spongiform transformation (CJD-like) และ 4) marked vasculitis of venules only

การรักษา พบว่าโรคนี้ตอบสนองต่อยา steroid ดี จึงเรียกโรคนี้ว่า a steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) โรคนี้จึงจัดว่าเป็น benign หรือ treatable condition แต่มักเกิดซ้ำเมื่อลดหรือหยุด steroid

โรค Sjögren's syndrome กับโรคลมชัก

โรค Sjögren's syndrome เป็นโรค autoimmune ที่เรื้อรังของต่อมน้ำลายและต่อมน้ำตา (chronic, progressive lymphocytic and plasma cell infiltration of the lachrymal and salivary glands) โรคนี้อาจพบเพียงโรคเดียวหรือพบร่วมกับโรค autoimmune อื่นๆ^{1, 10}

อาการทางระบบประสาทพบได้ร้อยละ 25 โดยพบอาการชักร้อยละ 3-10 และร้อยละ 47 ของผู้ป่วยพบอาการทางระบบประสาทมาก่อนอาการตาแห้งหรือปากแห้ง (sicca symptoms) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้การมีอาการทางระบบประสาทคือ HLA-DQB1*0303 allele และ anti-Ro antibodies

โรค Behcet's disease กับโรคลมชัก

โรค Behcet พบในเพศชายบ่อยกว่าเพศหญิง และเชื้อชาติที่พบบ่อยคือ ตะวันออกกลางและเอเชียกลาง และเกี่ยวข้องกับ HLA-B51 อาการหลักของโรค Behcet ได้แก่ 1) recurrent oral or genital ulcers, 2) uveitis, iritis, retinitis และ 3) positive pathergy test สำหรับอาการทางระบบประสาท (neurological involvement)¹ พบได้ร้อยละ 10-23 โดยความผิดปกติจะเป็นที่ parenchymal brain lesion และหลอดเลือดแดงหรือหลอดเลือดดำอักเสบ ผู้ป่วยโรค Behcet พบมีโรคลมชักได้ร้อยละ 2-16

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) กับโรคลมชัก

ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 สามารถพบอาการชักได้เนื่องจากระดับน้ำตาลผิดปกติ (Dysglycemia) แต่เฉพาะชนิดที่ 1 เท่านั้นที่อาจชักได้จากความเป็นการอักเสบ (neuroinflammation)

Type 1 DM กับลมชัก (epilepsy) พบว่าโรคเบาหวานชนิดนี้เพิ่มความชุกของโรคลมชักสูงกว่าของประชากรทั่วไป¹ (most common age adjusts prevalence) 3-6 เท่า (ร้อยละ 2.4-3.2 เทียบกับ 0.4-0.8, OR for epilepsy 4.9)

ภาวะการอักเสบใน type 1 DM ทำลายเซลล์ตับอ่อนชนิด pancreatic islet cells และมีการสร้าง antibody to glutamic acid decarboxylase (GAD)¹¹ ซึ่ง glutamic acid decarboxylase (GAD) เป็นเอนไซม์ที่เป็นตัวเร่ง (catalyzes) ขบวนการ decarboxylation จาก glutamate ไปเป็น GABA (gamma-aminobutyric acid) และ CO₂ การพบ anti-GAD (>1,000 U/ml) ถือว่าเป็นตัวบ่งชี้โรค immune-mediated disorders โรคที่มีความสัมพันธ์กับ anti-GAD ได้แก่ stiff-person syndrome (SPS), cerebellar ataxia, limbic encephalitis และ temporal lobe epilepsy เป็นต้น ภาวะชักและโรคลมชักในเบาหวานชนิดที่ 1 ยังไม่มีความแน่ชัดว่าเป็นผลโดยตรงของ GAD-Abs จึงต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

โรคพันธุกรรมบางชนิดที่พบทั้งเบาหวานและโรคลมชักชนิด generalized epilepsy ร่วมกัน ได้แก่ POLG1 gene mutation (the catalytic subunit of mitochondrial DNA polymerase), mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) ซึ่ง MELAS พบลมชักและเบาหวานร้อยละ 85 และร้อยละ 36 ตามลำดับ

สรุป

โรคกลุ่ม systemic disease แบ่งเป็นโรคทาง non-autoimmune และ autoimmune สามารถพบภาวะชักหรือโรคลมชักร่วมได้ถึงร้อยละ 20 และพบว่าประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการชักหรือวินิจฉัยโรคลมชักก่อนที่จะวินิจฉัยโรคทาง systemic เหล่านี้ จัดว่าโรค systemic autoimmune เพิ่มความเสี่ยงของการชัก/ลมชัก 5 เท่า เมื่อเทียบกับความชุกในประชากรทั่วไป

กลไกการเกิดชัก (epileptogenesis) ในกลุ่มเหล่านี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ในกลุ่ม autoimmune เชื่อว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับการสร้าง autoantibodies และก่อให้เกิด การหลั่ง cytokines และ chemokines ทำให้เนื้อสมองหรือหลอดเลือดเกิดการอักเสบ และมีการบาดเจ็บหรือตายของเนื้อเยื่อระบบประสาทส่วนกลาง เลือดออกหรือขาดเลือด ทำให้เกิดอาการชักขึ้นในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Valencia I. Epilepsy in systemic autoimmune disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2014 Sep;21(3):226-31.
2. Kim HK, Chin BS, Shin HS. Clinical features of seizures in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Korean Med Sci* 2015 Jun;30(6):694-9.
3. Solinas C, Vajda FJ. Epilepsy and porphyria: new perspectives. *J Clin Neurosci* 2004 May;11(4):356-61.
4. Appenzeller S, Carnevalle AD, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006 Dec;65(12):1585-9.
5. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1808-12.
6. Appenzeller S, Faria A, Marini R, Costallat LT, Cendes F. Focal transient lesions of the corpus callosum in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2006 Jul;25(4):568-71.
7. Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979 Feb;8(3):212-21.
8. Arnsen Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The antiphospholipid syndrome as a neurological disease. *Semin Arthritis Rheum* 2010 Oct;40(2):97-108.
9. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, Noseworthy J, Aksamit A, Carter J, Sirven J, Hunder G, Fatourech V, Mokri B, Drubach D, Pittock S, Lennon V, Boeve B. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*. 2006 Feb;63(2):197-202.
10. Solootis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004 Jun;63(6):616-20.
11. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991 Jul-Aug;32(4):429-45.



Practical point of using anticonvulsants

ผศ.ภก.ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ควรสั่งยากันชักให้รับประทานก่อนหรือหลังอาหาร ...?

ยากันชักเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการรักษาโรคลมชักระยะยาว โดยวิธีการบริหารยาที่นิยมใช้ คือ การรับประทานทางปาก ซึ่งการบริหารยาดังกล่าวนี้นี้จะมีปัจจัยเรื่องอาหารที่แพทย์ผู้สั่งใช้ยาจะต้องนำมาพิจารณาประกอบในการกำหนดเวลาของการบริหารยากันชัก เพื่อให้ได้ระดับยากันชักในเลือดที่ต้องการ โดยอาหารอาจมีผลทำให้ระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงผ่านขั้นตอนการดูดซึมยา (absorption process) เป็นสำคัญ

กระบวนการดูดซึมยาที่ให้โดยการรับประทานยา ไม่ว่าจะเป็นยาที่อยู่ในรูปแบบเม็ดหรือแคปซูล เมื่อเข้าสู่กระเพาะอาหาร กระบวนการดูดซึมจะเริ่มจากการแตกตัวของเม็ดยา (disintegration) จากนั้นจึงเกิดการละลายของยา (dissolution) ขึ้น ส่วนยาแคปซูลจะมีความแตกต่างกันเล็กน้อย คือ เมื่อแคปซูลเข้าสู่กระเพาะอาหาร น้ำในกระเพาะอาหารจะทำให้เปลือกแคปซูลละลาย ผงยาที่บรรจุในแคปซูลจึงจะเกิดการละลายของยาเช่นเดียวกับยาเม็ดต่อไป หลังจากยาละลายแล้ว จึงจะเกิดการดูดซึมของยาจากทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดต่อไป โดยการดูดซึมนี้นี้มักจะเกิดที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น และปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดนี้จะเรียกว่า “ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability)” จากกระบวนการดังกล่าว จะเห็นได้ว่า ขั้นตอนการละลายของยาจัดเป็นขั้นตอนสำคัญในกระบวนการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด และกำหนดค่าชีวประสิทธิผลของยาแต่ละชนิด

เมื่อพิจารณาถึงผลของอาหารต่อการดูดซึมยาพบว่าสามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับอาหาร (food-drug interactions) ซึ่งส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาเกิดขึ้นได้ (pharmacokinetic drug interactions) โดยจะมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับยาในกระแสเลือด ผ่านทางกลไกต่าง ๆ ดังนี้

1) อาหารจะมีผลเพิ่มความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งอาจส่งผลต่อการละลายยา โดยเฉพาะยาที่ต้องอาศัยความเป็นกรดในการละลายยา เช่น ketoconazole ยาประเภทนี้มีความจำเป็นต้องรับประทานยาหลังอาหาร (ทันที - ไม่เกิน 2 ชั่วโมงหลังทานอาหาร)

2) ยาบางชนิดไม่สามารถทนต่อสภาวะความเป็นกรดสูงได้ หรือถูกทำลายในสภาวะความเป็นกรด เช่น ยากลุ่ม proton pump inhibitors จึงจำเป็นต้องรับประทานยาที่มีลักษณะดังกล่าวนี้ตอนท้องว่าง (ก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือ หลังอาหาร 2 ชั่วโมง) เพื่อให้ยามีค่าชีวประสิทธิผลสูงขึ้น

3) การรับประทานยาร่วมกับอาหารบางประเภท เช่น ยา levodopa กับอาหารที่มีโปรตีนสูง จะทำให้ยา levodopa มีค่าชีวประสิทธิผลลดลงได้ เพราะการดูดซึมยา levodopa เข้าสู่กระแสเลือดจะต้องอาศัย amino acid transporter ที่อยู่บริเวณลำไส้เล็ก ซึ่งเป็น transporter เดียวกันกับที่ใช้ในการดูดซึมกรดอะมิโนซึ่งได้จากอาหารประเภทโปรตีน

4) อาหารบางชนิดมีผลทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับยาเกิดขึ้น ทำให้ยาไม่สามารถดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ เช่น ยากลุ่ม fluoroquinolones กับอาหารที่มีแคลเซียมหรือธาตุเหล็กในปริมาณสูง

เมื่อมาพิจารณาผลของอาหารต่อค่าชีวประสิทธิผลของยากันชักพบว่ายากันชักส่วนใหญ่ที่ได้รับผลกระทบเมื่อให้ร่วมกับอาหาร (หมายความว่า การทานยาพร้อมอาหาร หรือหลังอาหารทันทีถึงไม่เกิน 2 ชั่วโมง) จะไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่าชีวประสิทธิผลของยากันชัก แต่อาจจะทำให้อัตราเร็วของการดูดซึมยาหรือระยะเวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในเลือด (time to maximum concentration, T_{max}) เปลี่ยนแปลงไปได้ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงอัตราเร็วของการดูดซึมยานี้จะส่งผลน้อยต่อผลการรักษาโรคลมชัก พบว่ามียากันชักบางชนิดที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงค่าชีวประสิทธิผลได้เมื่อให้ร่วมกับอาหาร (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ด้านการดูดซึมของยากันชักเมื่อให้โดยรับประทาน^{1, 2}

ยากันชัก	ค่าชีว ประสิทธิผล (ร้อยละ)	ระดับยาสูงสุดใน เลือด (ชั่วโมง)	ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา	
			ผลต่อ T _{max}	ผลต่อ AUC
Conventional AEDs				
Carbamazepine	IR 75-85 CR 15-35	IR 4-8 CR 3-12	↔	High fat increases AUC ³
Clonazepam	>85	1-4	↔	↔
Diazepam	Oral >90 Rectal 80-100	Oral 1 Rectal 3-30 min	↔	↔
Phenytoin	>95	IR 2-6 Susp 6-12 ER 2-10	↔	High fat increases AUC ³ ; Yes, when administered via nasogastric tube
Phenobarbital	>95	0.5-4	Yes	Yes
Valproic acid	>90	EC 1-8 Syr 2	Yes	↔

ยากันชัก	ค่าชีว ประสิทธิผล (ร้อยละ)	ระดับยาสูงสุดใน เลือด (ชั่วโมง)	ผลของอาหารต่อการดูดซึมยา	
			ผลต่อ T _{max}	ผลต่อ AUC
New AEDs				
Clobazam	>90	0.5-2	↔	↔
Gabapentin	30-60	2-3	↔	↔
Lacosamide	100	Adult 1-3 Child 1-6	↔	↔
Lamotrigine	98	1-3	↔	↔
Levetiracetam	100	0.5-2	Delayed	↔
Oxcarbazepine	>95	OXC <1 MHD 4-6	↔	↔
Perampanel	100	0.25-2	Delayed T _{max} about 2 h	↔
Pregabalin	>90	1	Delayed	↔
Topiramate	>90	2-4	Delayed T _{max} about 2 h	↔
Vigabatrin	>50 for S-(+)- enantiomer	0.5-2	↔	↔
Zonisamide	100	2-6	Delayed to 4-6 h	↔

AUC = area under the curve; CR = controlled release; EC = enteric coated; ER = extended release;
 IR = immediate release; MHD = 10-monohydroxy metabolite; OXC = oxcarbazepine; susp = suspension; syr = syrup;
 T_{max} = time to achieve maximum concentration

จากตารางจะเห็นได้ว่า ยากันชักส่วนใหญ่จะไม่ได้รับผลกระทบเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร คือ ไม่ทำให้ค่าชีวประสิทธิผลเปลี่ยนแปลง แต่อาจจะมีผลทำให้อัตราเร็วในการดูดซึมยาเข้ากระแสเลือดของยากันชักบางชนิดช้าออกไปบ้าง ซึ่งหากเป็นการรับประทานยากันชักต่อเนื่องก็คงจะไม่มีผลทำให้ประสิทธิภาพหรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาเปลี่ยนไปเมื่อเปรียบเทียบกับรับประทานยาตอนท้องว่าง ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่ายากันชักส่วนใหญ่สามารถจะให้บริหารยาในขณะท้องว่างหรือให้รับประทานยาหลังอาหารก็ได้

แต่สำหรับยากันชักรุ่นเก่าบางชนิด โดยเฉพาะยา phenytoin เป็นยาที่ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษ เมื่อจะบริหารยาก่อนหรือหลังอาหาร กล่าวคือหากเป็นการรับประทานยา phenytoin รูปแบบเม็ดหรือแคปซูลหลังอาหารที่ไม่มีปริมาณไขมันสูง พบว่าอาจทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของยา phenytoin (Dilantin® Kapseal) เพิ่มขึ้นได้ประมาณร้อยละ 40⁴ แต่บางการศึกษาก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับยาในกระแสเลือด⁵ เช่นเดียวกับยากันชัก carbamazepine ดังนั้น ในทางปฏิบัติ แพทย์ควรจะกำหนดวิธีการรับประทานยา phenytoin หรือ carbamazepine เวลาใดก็ได้ โดยไม่ต้องอิงกับมื้ออาหาร แต่ควรจะแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาในลักษณะเดิม ไม่เปลี่ยนแปลง เพื่อจะได้มีระดับยา phenytoin ในเลือดที่ค่อนข้างคงที่

ประเด็นที่ต้องให้ความสำคัญมากกว่าคือการบริหารยา phenytoin ผ่านสายยางให้อาหารทางจมูกถึงกระเพาะอาหาร (nasogastric tube, NG tube) กล่าวคือ การบริหารยา phenytoin ผ่านทาง NG tube หลังให้อาหารทางการแพทย์ (enteral nutrition) พบว่าค่าชีวประสิทธิผลของยา phenytoin จะลดลงได้มากถึงร้อยละ 70 เนื่องจากการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างยา phenytoin กับแคลเซียม (calcium sulfate) หรือโปรตีน (protein hydrolysate) ที่อยู่ในอาหารทางการแพทย์ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องบริหารยา phenytoin รูปแบบเม็ดหรือแคปซูลที่ออกฤทธิ์เร็ว (immediate released) หรือรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน (suspension)⁶ ก่อนและหลังให้อาหารทางการแพทย์อย่างน้อย 2 ชั่วโมง และจะต้องทำการล้างสายให้อาหาร (flushing) หลังให้ยาเสร็จแล้วด้วยน้ำเปล่าปริมาตร 60 มิลลิลิตรด้วย⁷ ซึ่งกรณีที่ใช้ยา phenytoin รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน หรือนำยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เร็วมาบดนั้น แนะนำให้เจือจางยาในน้ำเปล่าปริมาตร 20-60 มิลลิลิตร ก่อนให้ยาแก่ผู้ป่วยด้วย เพื่อจะช่วยให้ยาละลายได้ดีและดูดซึมได้ดียิ่งขึ้น

แต่ถ้าเป็นการนำยา phenytoin ในรูปแบบยาฉีด phenytoin sodium⁸ มาบริหารทางปากผ่านทาง NG tube กลับพบว่า อาหารทางการแพทย์ไม่มีผลทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของยา phenytoin ในรูปแบบดังกล่าวเปลี่ยนแปลง จึงอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งให้แก่ผู้ป่วยได้ แต่ต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายที่อาจเพิ่มขึ้นได้ด้วย อย่างไรก็ตาม หากไม่สามารถกำหนดเวลาการบริหารยา phenytoin ให้ห่างจากการให้อาหารทางการแพทย์ได้ อาจจำเป็นต้องทำการติดตามระดับยา phenytoin ในเลือด ร่วมกับการประเมินอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ทั้งนี้ หากผู้ป่วยยังมีระดับยาในเลือดที่ต่ำกว่าระดับยาที่ให้ผลรักษา อาจจะเป็นต้องปรับเพิ่มขนาดยา phenytoin ให้มากขึ้น

โดยสรุป ยากันชักส่วนใหญ่สามารถที่จะกำหนดเวลารับประทานยาเป็นก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ทั้งนี้ ขึ้นกับความสะดวกในการบริหารยาของผู้ป่วยแต่ละราย แต่ควรจะแนะนำให้รับประทานเป็นเวลาเดียวกัน ยกเว้น ยา phenytoin ที่จะบริหารผ่านสายยางให้อาหารต้องพึงระวัง เพราะอาหารทางการแพทย์ที่ให้แก่ผู้ป่วยสามารถเกิดปฏิกิริยากับยา phenytoin แล้วทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาลดลง ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

1. Chung S. New antiepileptic drugs in childhood epilepsy. J Korean Med Assoc 2009;52:611-26.
2. Shorvon S, Perucca E, Engel Jr J, eds. The treatment of epilepsy. Oxford; John Wiley & Sons, Ltd. 2016.
3. Sidhu S, Malhotra S, Garg SK. Influence of high fat diet (butter) on pharmacokinetics of phenytoin and carbamazepine. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2004;26:634-8.
4. Melander A, Brante G, Johansson O, Lindberg T, Wåhlin-Boll E. Influence of food on the absorption of phenytoin in man. Eur J Clin Pharmacol 1979;15:269-74.
5. Cook J, Randinitis E, Wilder BJ. Effect of food on the bioavailability of 100-mg Dilantin Kapseals. Neurology 2001;57:698-700.
6. Marvel ME, Bertino JS Jr. Comparative effects of an elemental and a complex enteral feeding formulation on the absorption of phenytoin suspension. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1991;15:316-8.
7. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. Am J Health Syst Pharm 2008;65: 2347-57.
8. Kaucher KA, Acquisto NM, Rai GG, et al. Relative bioavailability of orally administered fosphenytoin sodium injection compared with phenytoin sodium injection in healthy volunteers. Pharmacotherapy 2015;35:482-8.



Highlight from 6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures, Salzburg Austria

น.พ.ยอด ปิ่นโรจน์ : โรงพยาบาลกรุงเทพ

บทความที่จะกล่าวถึงต่อไปเป็นการสรุปการบรรยายที่สำคัญ เกี่ยวกับยา Brivaracetam ซึ่งบรรยายโดย Professor Eugen Trinka ในงานประชุม Status epilepticus ที่ Salzburg, Austria เมื่อต้นเดือนเมษายน พ.ศ. 2560 ที่ผ่านมา

ก่อนเริ่มเรียนรู้ยากันซักใหม่ ๆ เรามักจะมีคำถามที่สำคัญเป็นต้นว่า ยาตัวใหม่นี้มีความแตกต่างจากยากลุ่มเก่าอย่างไร มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการชักได้ดีกว่ายากลุ่มเก่าหรือไม่ ผลข้างเคียงของยาเป็นอย่างไร นำมาใช้ได้กับคนไข้ลมชักประเภทใดบ้าง เป็นต้น

เนื่องจากการบรรยายที่มีเวลาจำกัดเพียง 20 นาที เนื้อหาอาจไม่ครอบคลุมทั้งหมดที่เราต้องการคำตอบ เนื้อหาในบทความนี้จึงเป็นส่วนหนึ่งที่น่าเสนอเฉพาะส่วนที่สำคัญ ผู้เขียนได้แนบ references ไว้ในท้ายบทความ หากมีแพทย์ท่านใดต้องการค้นคว้าเพิ่มเติม

ยา Brivaracetam (BRV) เป็นอนุพันธ์ของ piracetam ที่ออกฤทธิ์ตรงตำแหน่ง SV2A receptor โปรตีนในสมอง ซึ่งจับกับแบบ high affinity ซึ่งอยู่ในขั้นการศึกษา Phase III trial ในฐานะที่ใช้เป็น Adjunctive treatment ผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะที่ในผู้ใหญ่ซึ่งได้รับการยอมรับแล้วทั้งในยุโรป, อเมริกา (ตั้งแต่อายุ 16 ปี) และ แคนาดา (ตั้งแต่อายุ 18 ปี) โดยมีทั้งชนิดรับประทานแบบเม็ด, แบบน้ำและรูปแบบฉีด (FDA approved in February 2106)

Brivaracetam

- BRV is a selective piracetam derivative with high-affinity to SV2A^{1,2}
- Phase III studies as adjunctive treatment for focal seizures in adults with epilepsy³⁻⁶
- Approval in EU, USA and Canada for adjunctive treatment in adults ≥16 years (≥18 years for Canada)
- Oral and intravenous formulations

Molecular structure of three racetams

Piracetam Levetiracetam Brivaracetam

ในแง่ของ Pharmacokinetics: การดูดซึม ระยะเวลาเฉลี่ยเวลาที่รับประทานยาเม็ดเข้าไปทำให้ความเข้มข้นสูงสุดคือ 1 ชั่วโมง (range 0.25-3 hr) ที่สัดส่วนขนาดของยาตั้งแต่ 10-600 มิลลิกรัม

การกระจายยา, ยามีคุณสมบัติจับกับโปรตีนน้อย (<20%) ทำให้ยากระจายไปทั่วร่างกายได้ค่อนข้างดี (Volume of distribution = 0.5-0.6 L/kg) ใกล้เคียงกับ total body water volume ยา BRV ถูก metabolized ผ่านขบวนการ hydrolysis of acetamide group และขับผ่านตับโดยผ่าน CYP2C8, 95% ยาถูกกำจัดออกภายใน 72 ชั่วโมงโดยที่ 9% อยู่ในรูปแบบเดิม ส่วนค่าครึ่งชีวิตของยาจะอยู่ที่ 8 ชั่วโมง

Brivaracetam: PK summary	
• Absorption	Rapid (t_{max} tablet 1 h, range 0.5–3 h; fasted), complete (F 100%), dose-proportional from 10-600mg
• Distribution	Low protein binding (<20%), Vd: 0.5-0.6 L/kg (= total body water volume)
• Metabolism	Extensive, primarily hydrolysis and secondarily CYP 2C8 oxidation
• Elimination	>95% of dose excreted within 72h (9% as parent drug) $t_{1/2} \approx 8h$

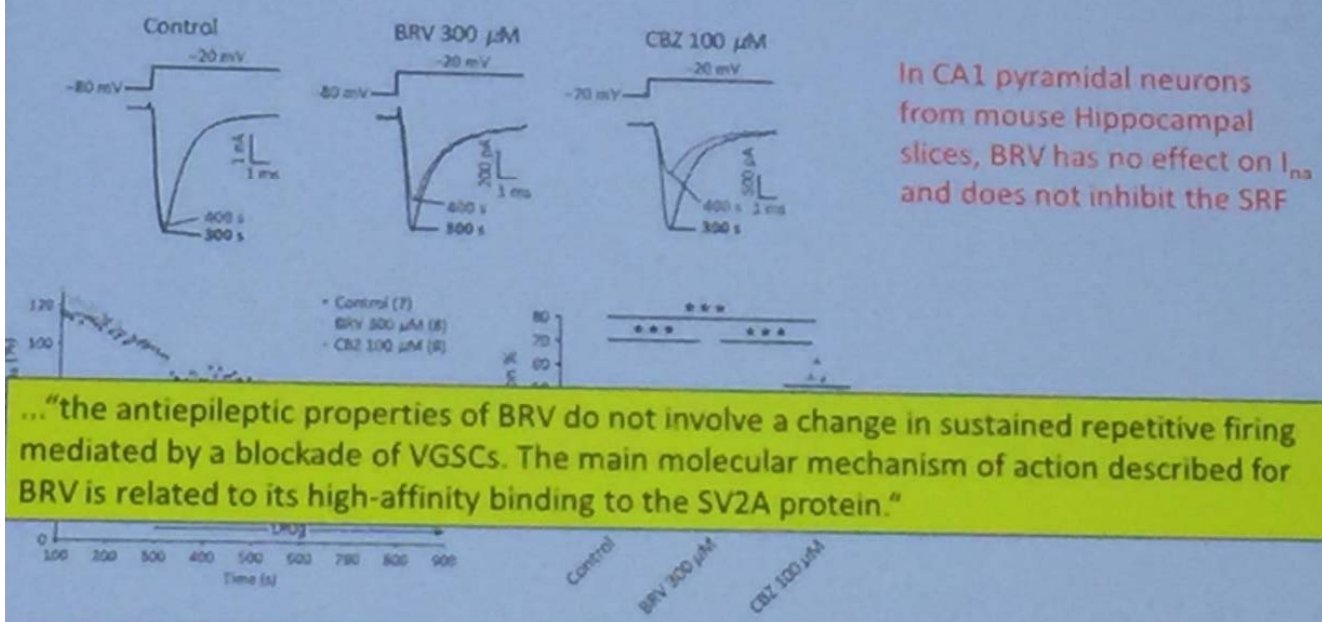
ความแตกต่างในแง่ mechanism of action ของ Brivaracetam กับ Levetiracetam ที่เด่นชัดคือในด้านการจับกับ SV2A receptor protein ที่ high affinity กว่า 10 เท่าและมีผลต่อ Na channel ด้วย ซึ่งสรุปเป็นตารางดังนี้

BRV: Mechanism of action		
	BRV	LEV
SV2A (pKi)	7.1	6.1
Na ⁺ channel current (IC ₅₀ value [μM] and max. effect [%])	7 ~65%	No effect up to 1 mM
HVA Ca ²⁺ channel current (IC ₅₀ value [μM]) and max. effect [%])	No effect up to 1 mM	13.9 ~35%
LVA Ca ²⁺ channel current (IC ₅₀ value [μM])	No effect up to 1 mM	No effect up to 100 μM
GABA & glycine currents (IC ₅₀ value [μM])	No effect up to 100 μM	No effect up to 100 μM
GABA/glycine Zn ²⁺ inhibition([μM])	Inhibition reversed 3–100 μM	Inhibition reversed 30–100 μM

จากการที่ Brivaracetam จะจับกับ SV2A protein แล้ว ยังสามารถที่จะ inhibits Voltage-Gated Sodium Channels (VGSCs) ได้อีกด้วย จึงมีการศึกษาว่าผลของยา BRV ต่อ VGSCs ใน different cell system นั้นมีผลต่อการลดของ Sustained Repetitive Firing (SRF) หรือไม่

Efficacy of BRV at Reducing the Sustained Repetitive Firing (SRF)?

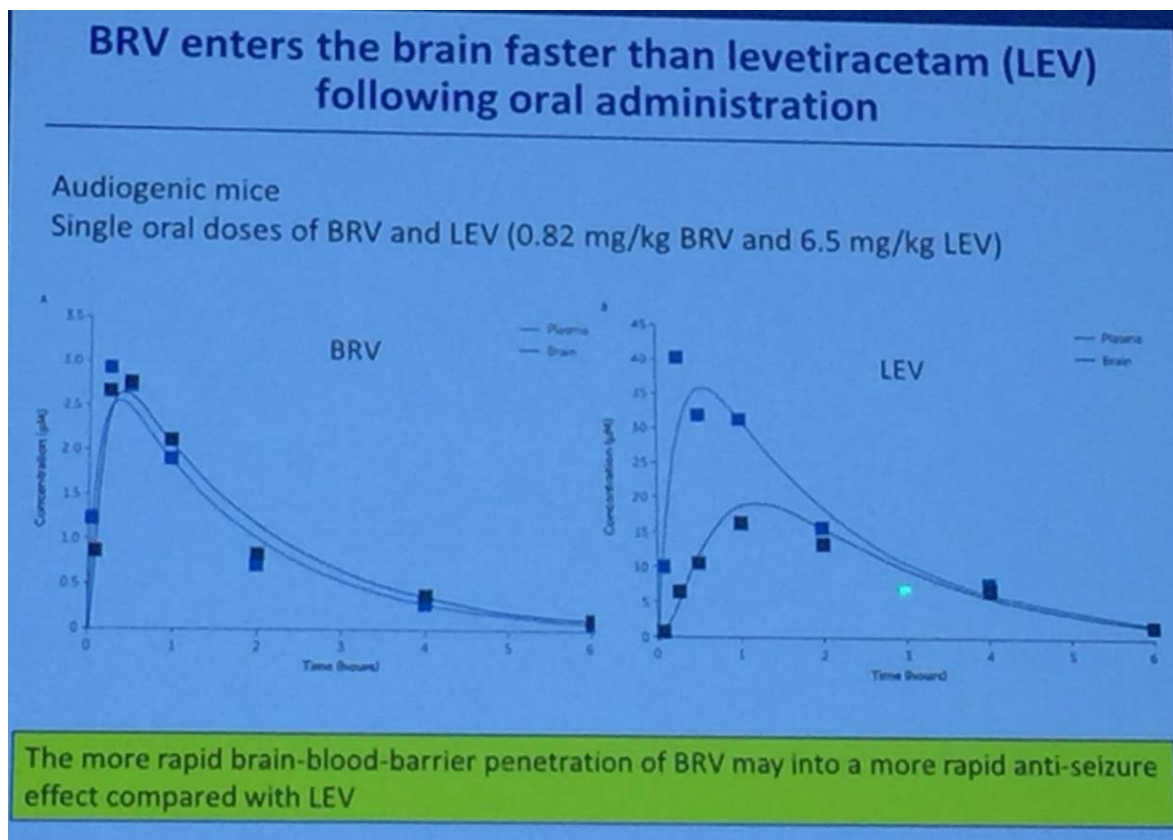
In vitro studies on the voltage-gated sodium current (I_{Na}) were performed on N1E-155 neuroblastoma cells, cultured rat cortical neurons, and adult mouse CA1 neurons. BRV (100–300 μ M) compared to 100 μ M carbamazepine (CBZ)



โดย BRV บน VGS current ถูกทำใน N1E-155 neuroblastoma cells, cultured rat cortical neurons and adult mouse CA1 neurons. SRF ถูกวัดใน cultured cortical neurons and CA1 neurons. BRV 100-300 μ M ถูกเปรียบเทียบกับ 100 μ M Carbamazepine.

จากการศึกษาพบว่า BRV ไม่ได้มีผลต่อ SRF ใน neurons ซึ่งบ่งชี้ว่าการที่ BRV inhibit ตรง VGS current นั้น ไม่ได้มีคุณสมบัติเป็น antiepileptic แต่อย่างใด ซึ่งชัดเจนแล้วว่ากลไกหลักของยา BRV นั้นคือการจับแบบ high affinity กับ SV2A protein เท่านั้น

Professor Trinka ได้ยก abstract (unpublished) เป็นการศึกษาใน audiogenic mice โดยให้ single oral dose of 0.82 mg/kg of BRV and 6.5 mg/kg of LEV ยา BRV สามารถผ่านเข้าสู่ blood brain barrier ได้เร็วกว่า LEV ซึ่งส่งผลให้ออกฤทธิ์คุมชักได้เร็วกว่าเมื่อเทียบกับ LEV



มีการศึกษาในแง่ pharmacokinetics เกี่ยวกับ bioequivalence, Phase I randomized open labeled เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 preparations ใน **part A** ให้ 10 mg BRV intravenous infusion ภายใน 15 นาที หรือ bolus 12 วินาที เทียบกับให้ oral tablet ซึ่งพบว่า A single 10 mg dose of IV infusion or bolus มี bioequivalence เท่ากับ 10 mg oral tablet ส่วนใน **part B** ให้มีการปรับเพิ่ม dose ของ BRV เป็น 25, 50, 100 and 150 mg 15 minute IV infusion เทียบกับการบริหารยา แบบ bolus 50 mg/min ได้ผลสรุปว่า exposure (area under the curve) BRV เป็นไปตาม สัดส่วนของ dose แต่ ความเข้มข้นสูงสุดไม่เป็นสัดส่วนตามขนาดยา โดยที่ระดับความเข้มข้นสูงสุดจะพบ หลังได้รับยาในชั่วโมงแรก

บทบาทของยา BRV ใน status epilepticus จะมีที่ใช้ใน stage 4 (super-refractory status epilepticus) ซึ่งเป็นระยะที่ยากต่อการควบคุมชัก ซึ่ง Prof. Trinka ได้นำเสนอประสบการณ์การใช้ยา BRV ในผู้ป่วย status epilepticus 6 ราย (Salzburg experience) เป็นการศึกษาแบบ retrospective study ตั้งแต่เดือนมกราคม ปีค.ศ. 2016 ถึงเดือน มีนาคม ค.ศ. 2017 ค่าเฉลี่ยอายุ 71 ปี เป็น electrical status epilepticus 3 ราย และ เป็น super refractory status epilepticus อีก 3 รายซึ่งผลการศึกษาได้แสดงดังตาราง

IV BRV in SE: The Salzburg Experience

Retrospective analysis (01/2016 - 03/2017)

Six pts. (Median age was 71 (range 32-79) with ESE (n=3) and SRSE (n=3))

	responders (n=3)		non-responders (n=3)	
	median	range	median	range
age (years)	76	30-79	68	32-75
hospitalization (days)	15	6-20	75	21-87
NICU (days)	0	0	11	9-41
BRV loading dose (mg, IV)	100	100-100	100	50-200
BRV loading (at hour post SE onset)	11.5	10.5-72	192	120-288
BRV daily dose (mg, IV)	100	100-200	200	200-300
number of AEDs	3	2-5	5	5-9
Glasgow outcome scale (GOS)	3	3-5	3	3-4

จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่า BRV มีที่ชี้ใน status epilepticus ซึ่งมีผลทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้นทันที 2 ราย และคลื่นไฟฟ้าสมองดีขึ้น 3 ราย, Glasgow outcome scale ดีขึ้นร้อยละ 83 เมื่อเทียบกับตอนแรกรับและไม่มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของหัวใจและปอด จึงสรุปได้ว่าการใช้ intravenous loading BRV สัมพันธ์กับระยะเวลาการนอนรพ. ที่สั้นลง ไม่ต้องเข้า NICU และให้ผลลัพธ์ที่ดีทางคลินิกโดยปราศจากผลข้างเคียงระหว่างการใช้อย่า

ในตอนท้ายการบรรยาย Prof. Trinka ได้สรุปเกี่ยวกับยา BRV ไว้อย่างน่าสนใจ คือ ในแง่ IV form ทางด้าน **pharmacokinetics** ไม่แตกต่างกันในการบริหารแบบ **infusion or bolus** นอกจากนี้ใน preclinical studies ยา BRV ยังสามารถผ่านเข้า **blood brain barrier** ได้อย่างรวดเร็วหลังบริหารยาโดย **bolus or infusion** ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ผลข้างเคียงที่พบบ่อยก็คล้ายคลึงกับยาตัวอื่นๆคือ ง่วงนอน มึนงง ปวดศีรษะ และยังไม่พบรายงานผลข้างเคียงเฉียบพลันต่อการรักษา ซึ่งการใช้ยา BRV ใน status epilepticus ก็เพิ่งเริ่มต้นขึ้นจึงจำเป็นต้องการข้อมูลที่เป็น Randomized controlled trials ที่มากขึ้น

References:

1. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, et al. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol* 2011; 664:36–44.
2. Kenda BM, Matagne AC, Talaga PE, et al. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. *J Med Chem* 2004;47: 530–549.
3. Jean-Marie Nicolas, Jonas Hannestad, Daniel Holden, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia* 2016; 57(2):201–209.
4. Hulhoven R, Scheen A, Watanabe J, et al. Bioavailability and safety of the intravenous administration of brivaracetam. *Epilepsia* 2008;49 (Suppl. 7):438.
5. Martyn D. Wood and Michel Gillard. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia* 2017;58(2):255–262.
6. Wolfgang Lo'scher, Michel Gillard, Zara A, et al. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Ligands in the Treatment of Epilepsy and Beyond. *CNS Drugs* 2016; 30:1055–1077.
7. Michael A. Rogawski, A New SV2A Ligand for Epilepsy. *Cell* 2016;167,October 20.
8. Pavel Klein, Victor Biton, Deanne Dilley, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(7):1130–1138.
9. Sheridan M. Hoy. Brivaracetam: A Review in Partial-Onset (Focal) Seizures in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs* 2016; 30:761–772.
10. Isabelle N, Veronique MA, Nathalie L, et al. Brivaracetam Differentially Affects Voltage-Gated Sodium Currents Without Impairing Sustained Repetitive Firing in Neurons. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2015; 21:241–251.
11. A Matagne, DG Margineanu, B Kenda, et al. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *British Journal of Pharmacology* 2008; 154, 1662–1671.
12. Claude GW, Roger Baldwin, David E. Naylor, et l. Rational polytherapy in the treatment of acute seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl. 8):70–71.
13. Martin J. Brodie, John Whitesides, Jimmy Schiemann, et al. Tolerability, safety, and efficacy of adjunctive brivaracetam for focal seizures in older patients: A pooled analysis from three phase III studies. *Epilepsy Research* 2016; 127 114–118.
14. Manuel Toledo, John Whitesides, Jimmy Schiemann, et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia* 2016; 57(7):1139–1151.
15. Armel Stockis, Jan Hartstra, Muriel Mollet, and Salah Hadi. Bioavailability and bioequivalence comparison of brivaracetam 10, 50, 75, and 100 mg tablets and 100 mg intravenous bolus. *Epilepsia* 2016; 57(8):1288–1293.
16. Pavel Klein, Victor Biton, Deanne Dilley, et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam as intravenous infusion or bolus in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57(7):1130–1138.
17. Anthony Markham. Brivaracetam: First Global Approval. *Drugs* 2016; 76:517–522.
18. Bernhard J. Steinhoff, Matthias Bacher, et al. Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy—A monocenter survey. *Seizure* 2017; 48: 11–14.
19. Zhu Li-na, Chen Deng, Chen Tao, et al. The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure* 2017;45: 7–16.
20. Simona L, Claudia C, Nicoletta F, et al. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 86:1344–1352.
21. J.A. French, C. Costantini, A. Brodsky, P. von Rosenstiel, On behalf of the N01193 Study Group. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2010; 75:519–525.
22. Elinor Ben-Menachem, Ruta Mameniskiene, Pier Paolo Quarato, Pavel Klein et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology* 2016; 87:314–323.



Epilepsy in the era of genomic medicine “Epilepsisome” : Changing perspective

สรุปการบรรยายวิชาการจากวิทยากรรับเชิญ **Professor Asuri Narayan Prasad**
จาก **Department of Pediatrics and Clinical neurosciences, University of Western Ontario,**
Schulich school of Medicine & Dentistry

ซึ่งวิทยากรให้เกียรติมาบรรยาย ณ วันที่ 24 มกราคม พ.ศ. 2560 ณ โรงพยาบาลรามามาธิบดี

เรียบเรียงโดย **พญ.กรรณิการ์ ศรีสุวรรณ, ผศ.นพ.ชัยยศ คงคศิริธรรม**

การบรรยายจะแบ่งเป็น 2 ส่วน ซึ่งส่วนแรกจะเป็นความรู้พื้นฐานบางประการเกี่ยวกับเรื่อง genetic และ epilepsy ที่มีสาเหตุมาจากพันธุกรรม รวมถึงการยกตัวอย่างเคสผู้ป่วย และในส่วนที่สองของการบรรยายจะเกี่ยวข้องกับภาวะทาง metabolic and epilepsy

Section 1: Basic knowledge of genetic and epilepsy

Foundational Milestones in Genetics & Genomics

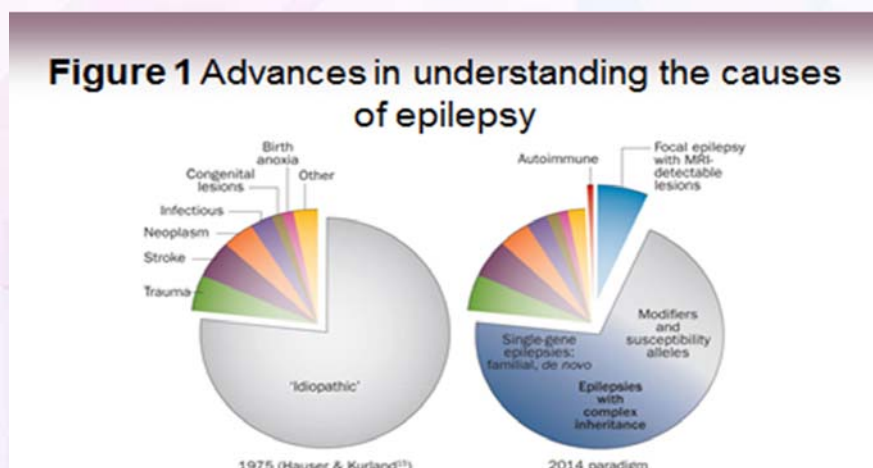
ในหลายปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาข้อมูลทางพันธุศาสตร์เป็นระยะ และเมื่อเข้าสู่ 20th century ถือเป็นการเริ่มต้นของ moving forward to the genetic and genomic era

Mendelian Diseases/Traits

หากโรคใดมีการถ่ายทอดที่เกี่ยวข้องกับ Mendelian diseases/Traits ความรู้เดิมจะให้คำตอบเพียงบางส่วนเช่น เป็น molecular basis known (~ 3500 โรค) เป็น suspected Mendelian disease/Trait (~ 1900 โรค) และยังมีกลุ่ม molecular basis unknown (~ 1800 โรค)

Etiology/Causes of Epilepsy

รูปที่ 1 แสดงสาเหตุของโรคลมชัก

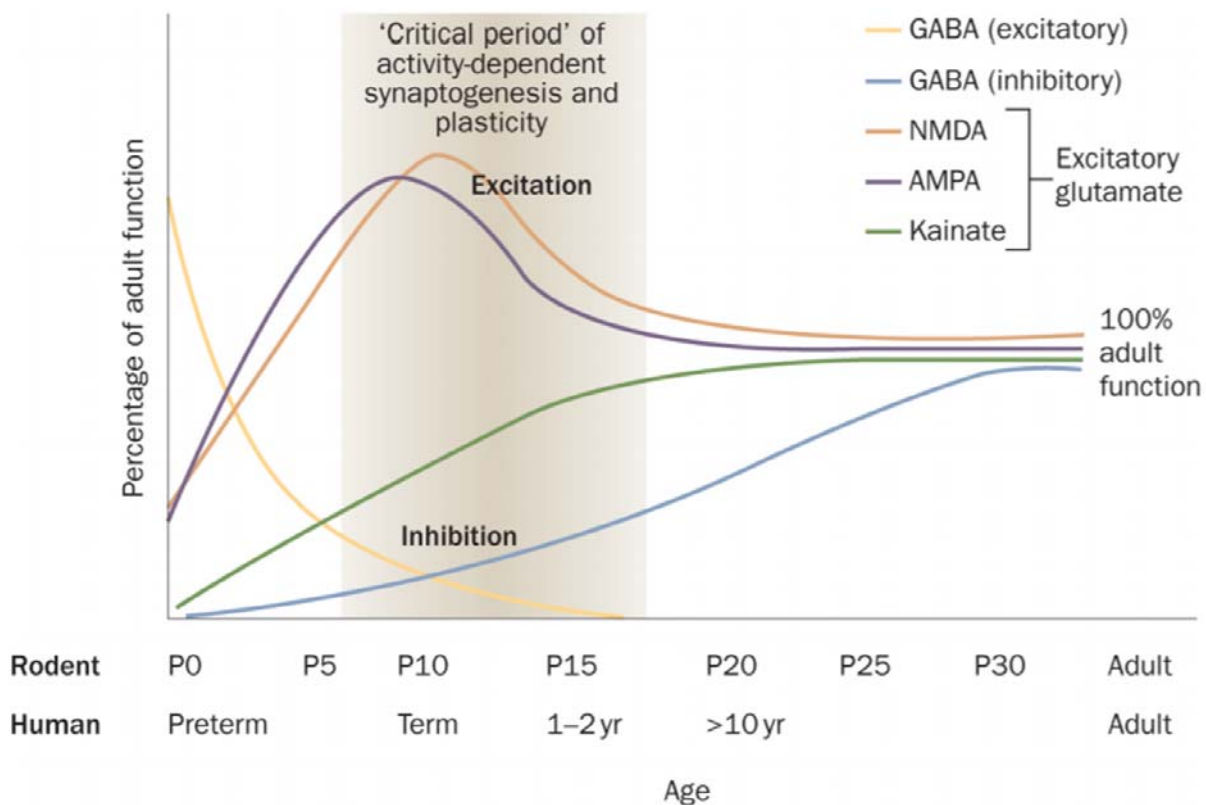


จะเห็นว่าในช่วงปีที่ผ่านมา สาเหตุของโรคลมชักมีการเปลี่ยนแปลงไปในระดับเชิงลึก มีสาเหตุที่อธิบายได้จากพันธุกรรมเพิ่มมากขึ้นกว่าในอดีต (รูปที่ 1) (Nat Rev Neurol 2014; 10: 283-292)

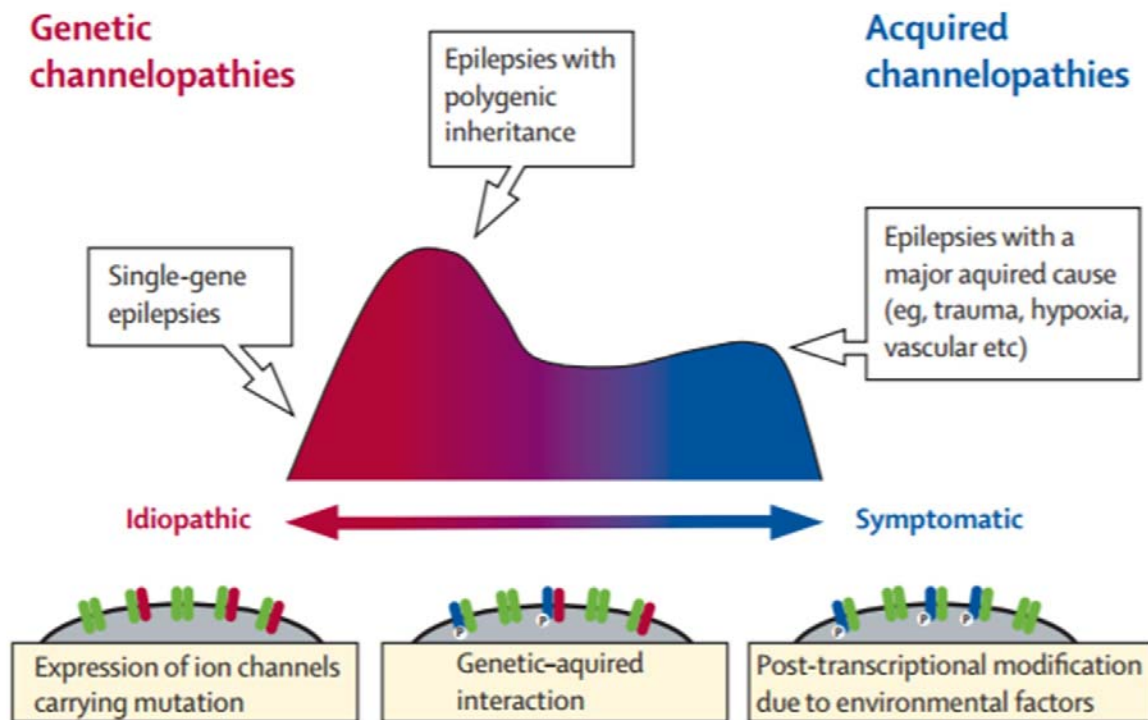
ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดมีอาการชักนั้นประกอบไปด้วย (Triggers of an epileptic seizure)

- Change in intrinsic neuronal properties
- Changes in neuronal synaptic circuitry
- Change in properties of supporting glial cells
- Changes in intracellular and extracellular environment
- Subcellular organelles
- Changes in receptor composition, distribution, signal transduction, post-translational regulation

ในช่วงอายุที่ต่างกันการทำงานของ neurotransmitters และ receptors แตกต่างกัน ในรูปที่ 2 แสดง glutamate receptor และ GABA receptor ซึ่งจะพบว่าเมื่อยังเป็นช่วงวัยทารกแรกเกิดนั้น GABA system จะมีการทำงานแบบ excitatory มากกว่า inhibitory ดังนั้นทารกแรกเกิดจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิด epileptogenesis ได้มากกว่าในเด็กโตซึ่ง GABA system จะมีการทำงานแบบ inhibitory



รูปที่ 2 แสดง Schematic depiction of maturation changes in glutamate and GABA receptor function in the developing brain (Nat Rev Neurol 2009 Jul; 5(7):380)



รูปที่ 3 แสดง spectrum of epilepsy

ในแง่ของ Neurobiological spectrum of the epilepsies นั้นแสดงดังรูปที่ 3 (Lancet Neurol 2008; 7; 231-45) ซึ่งรายละเอียดสามารถอธิบายตามสาเหตุได้ดังนี้

Genetic mechanisms

- Oligogenic or digenic inheritance: involves a second hit in another part of the genome
 - Sporadic De Novo: ประกอบไปด้วย
 - Copy number variations (CNVs)
 - Pathogenic mutations in known and unknown genes
 - Germline
 - Post-mitotic: CNVs within single neurons, Mosaic CNVs in human neurons.
- (M.J. McConnell et al., Science, 342: 632-637, 2013.)

วิทยากรกล่าวยกตัวอย่างของ recurrent CNVs สามารถพบได้ในโรคหรือความผิดปกติต่างๆ ดังนี้

- 15q13, 16p13, 15q11
- เป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญของ Genetic generalized epilepsy
- Shared risk for autism, schizophrenia, ID

ส่วน Non-recurrent CNVs สามารถพบได้ในโรคหรือภาวะดังแสดง

- All types of epilepsy
- Point to novel candidate genes

ดังนั้นในผู้ป่วยบางคนหากมีภาวะความผิดปกติบางอย่าง จะทำให้แพทย์คิดถึงและส่งตรวจสำหรับ copy number variations (The American Journal of Human Genetics 86, 749-764, May 14, 2010)

- DD (developmental delay), ID (intellectual disability), ASD (autistic spectrum disorder), MCA (multiple congenital anomalies)
- ซึ่งการส่งตรวจจะพบความผิดปกติได้ร้อยละ 12 (range 5-30%)
- Epileptic encephalopathy อาจเกิดจากความผิดปกติ CNVs ได้
- ผู้ป่วยที่มีอาการร่วมกันระหว่าง epilepsy, brain malformation, ID, ASD, และ congenital anomalies

Epileptic encephalopathy เป็นภาวะที่มีการทำงานผิดปกติของสมอง ในผู้ป่วยเด็กที่นอกจากจะมีอาการชักแล้วนั้น ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองยังทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาด้านพัฒนาการซึ่งไม่สามารถอธิบายจากพยาธิสภาพของเนื้อสมองที่ตรวจพบ หากพบภาวะ epileptic encephalopathy ในช่วงแรกของชีวิตอาจพบลักษณะต่างๆ ดังต่อไปนี้

Early onset infantile epileptic encephalopathy

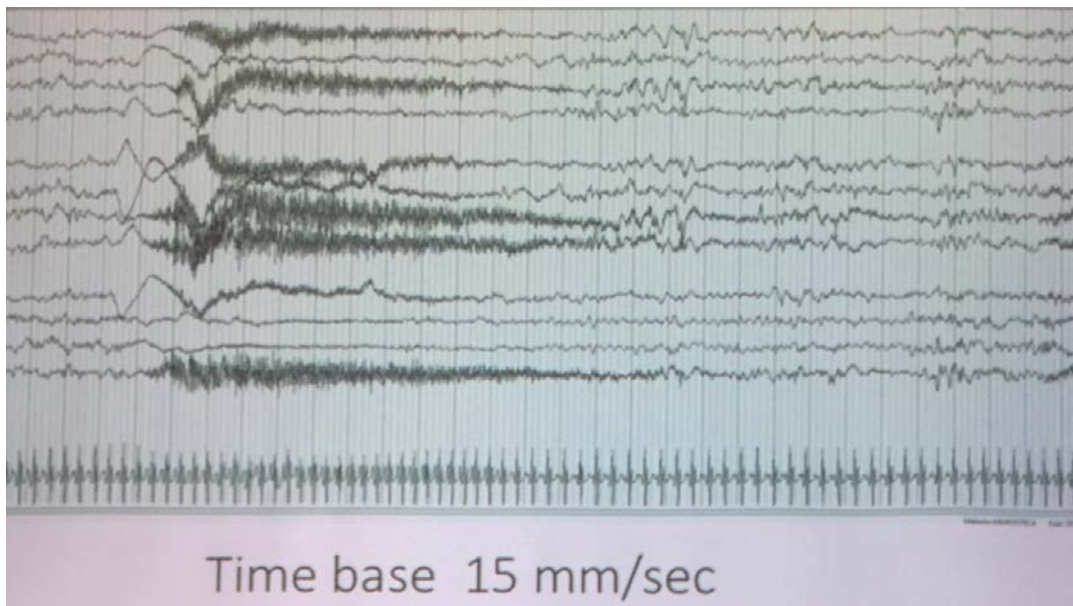
- Age dependent expression
- Distinct electro-clinical features
- Epileptic activity contributes to cognitive and behavioral impairments over and above the primary etiology
- Genetic heterogeneity is common (a similar phenotype may be caused by any the similar or different pathological loci.)
- Phenotypic variability among single gene defects associated with EIEE ซึ่งสาเหตุของ EIEE สามารถเกิดขึ้นได้จาก structural brain defect, inborn error of metabolism, chromosomal aberration- trisomy, copy number variation- deletion/duplication, single gene defects เช่น STXBP1, ARX, SLC25A22, KCNQ2, CDKL5, SCN1A, PCDH19 etc.
- Seizure semiology in early life เช่น focal, multifocal or rarely generalized seizure, myoclonic seizure, epileptic spasms
- Variety of other manifestations: altered sensorium, generalized hypotonia, irregularity of breathing, abnormalities of eye movements

วิทยากรได้ยกตัวอย่างของผู้ป่วยเด็กที่มีอาการชักและมีสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับทางพันธุกรรมมาบรรยาย 2 รายดังนี้

Case 1

ผู้ป่วยเด็กหญิงคลอดที่ GA 35⁺5 weeks น้ำหนัก 3,030 กรัม โดยมารดาอายุ 34 ปี เป็น G2P0101 ผู้ป่วยมีลักษณะ poor respiratory effort and low tone at birth มี Apgar scores = 6 และ 5 ที่ 1 min และ 5 min ตามลำดับ ผู้ป่วยไม่สามารถดูดกลืนได้อย่างปกติ ต้องใช้ NG tube feeds ผู้ป่วยเริ่มมีอาการชักที่อายุ 3 วัน และถูกส่งตัวมาที่ Children's hospital, London ซึ่งการตรวจร่างกายพบว่ามีลักษณะ **dysmorphic features** (epicanthal folds, hypertelorism, anteverted nares, short neck, redundant nuchal skin, widely-spaced nipples, relative macrocephaly, edema of extremities as well as overlapping fingers) มีลักษณะ *generalized central hypotonia*

Video EEG as showed below



Investigations: Multidisciplinary evaluation; cardiology, respiratory, genetics and ophthalmology

ผลการตรวจพบ

High resolution CT ของ lungs ปกติ

Investigations อื่นๆ

- Urine/ plasma AA: normal
- Urine organic acids: normal
- CSF neurotransmitters: 5HIAA, HVA, 3-O methyl dopa, 5MTHF: normal
- MR head : no structural malformations identified
- MRS: no abnormality in choline, creatine or NAA, no lactate/glycine peaks identified.
- Array CGH result: female, copy number variant (CNV)- uncertain significance
ISCN Nomenclature: arr(hg19) 2q21.2q21.3(134,456,924-135,172,356)x3

Interpretation: Copy number variant (CNV) was a gain of 0.715 Mb in chromosome region 2q 21.2q21.3, having uncertain significance. This region is not associated with any known human syndrome or disease. This gain may be rare familial variant.

Next-Generation Sequencing Gene Panels

- Sequence many- but not all – genes, For clinical purposed: can focus on known disease genes, Cost \$4000-6000

Molecular testing: gene diagnosis และ stat epilepsy panel

- Heterozygous variant in the **SCN1A** gene; C.1261G>A p.Val421Met considered as a likely pathogenic variant.
- This variant has neither been previously published as a pathogenic variant nor reported as a benign variant and was not observed in approximately 6500 individuals of European and African-American ancestry in the NHLBI Exome sequencing project
- Parents were tested and found negative for this variant- hence de novo change
- Whole exome sequencing showed no other mutations to account for the phenotype.

ดังนั้นในผู้ป่วยรายแรกจึงสรุปได้ว่าปัญหาของอาการชัก น่าจะเป็นผลมาจาก *genetic* ที่ *SCN1A gene* ซึ่งสมควรเฝ้าติดตามอาการต่อไป

Case 2

ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 9 เดือน มีปัญหา low grade fever, fussy, left arm and leg were twitching ได้รับการรักษาแบบ focal seizure with secondarily generalized ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาชักหลายตัวและมีปัญหา status epilepticus และต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ

Investigations

- Extensive work up- infections, metabolic, biopsy: negative
- Syndrome of progressive neurodegenerative disorders with liver failure
- Diagnosis established on molecular genetic testing
- Compound heterozygote for POLG1 mutation
- Alpers- Huttenlocher type of poliodystrophy

Genotype & phenotype correlation

- POLG1 mutation in the catalytic domain result in severe neurodegeneration
- Hepatic involvement is seen with missense mutations in exonuclease domain

Other phenotypes ของ POLG1 mutation: PEO, sensory ataxia, polyneuropathy, dysarthria, and ophthalmoplegia (SANDO) ดังนั้นในผู้ป่วยรายที่ 2 จึงมีปัญหาคั่นที่มีสาเหตุจาก POLG1 mutation

Section 2: Metabolic disorders and epilepsy

Inborn errors of metabolism

- storage of intermediaries
- energy deficit
- accumulation of neurotoxins
- neurotransmitter disturbance
- vitamin deficiency states
- substrate deficiency
- transporter deficiency

ในแง่ของ inborn error of metabolism สามารถทำให้เกิด epileptogenesis ได้ตามรายละเอียดข้างต้น ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 5-7 ที่จะทำให้เกิด epileptic encephalopathies (*Epilepsia*, 56(5):707-716, 2015)

ทำไมแพทย์ถึงควรระลึกถึงโรคเมตาบอลิกที่อาจเกี่ยวข้องกับ inborn error of metabolism เหล่านี้เพราะ บางโรค นั้นสามารถรักษาได้ ทำให้ทราบพยากรณ์โรค และการเก็บสิ่งส่งตรวจในร่างกายบางครั้งไม่ยุ่งยากและทำการตรวจด้วยวิธี HPLC, GC-MS, MS-MS ตัวอย่างของโรคและสิ่งส่งตรวจที่สำคัญแสดงในตารางที่ 1 (*Epileptic Disord.* 2015 Sep;17 (3):229-42)

ตารางที่ 1 disease-specific metabolites in body fluids

Diseases	Plasma	Urine	CSF
Urea cycle defects	ammonia, amino acids	orotic acid	
Organic acidurias	acylcarnitines, amino acids	organic acids	
PDE due to Antiquitin deficiency	pipecolic acid	AASA, PA	(AASA, PA, NT, PLP)
PNPO		Vanillactate	PLP, NT
ADSL		Purines	
Atypical PKU	amino acids	Pterins	(NT)
NKH	amino acids		amino acids

Diseases	Plasma	Urine	CSF
Serine deficiency	amino acids		amino acids
MSUD	amino acids, acylcarnitines	organic acids	
Mitochondriopathies	lactate, glycine		lactate
Glut-1 deficiency	glucose		glucose, lactate
Menkes	copper, ceruloplasmin		
MOCOD	uric acid	Sulfocysteine	
ISOD		Sulfocysteine	
Holocarboxylase synthetase deficiency	lactate, ammonia	3-OH isovaleric, methylcrotonylglycine	
GAMT deficiency	guanidino acetic acid, creatine	guanidino acetic acid	guanidino acetic acid, creatine

PDE: pyridoxine-dependent epilepsy; **PNPO:** pyridox(am)ine 5-phosphate oxidase;
ADSL: adenylosuccinate lyase; **PKU:** phenylketonuria; **NKH:** non-ketotic hyperglycinaemia;
MSUD: maple syrup urine disease; **MOCOD:** molybdenum cofactor deficiency;
ISOD: isolated sulfite oxidase deficiency; **GAMT:** guanidinoacetate methyltransferase;
PA: pipelicolic acid; **GAA:** guanidinoacetate acid; **AASA:** α -aminoadipic semialdehyde;
PLP: pyridoxal 5-phosphate; **NT:** neurotransmitter.

Metabolic causes of epileptic encephalopathies

A list of potentially treatable conditions

Metabolic causes of epileptic encephalopathies (Plecko 2013)	
Treatable	Not treatable
Disorders of amino acids and organic acids	
Phenylketonuria (PKU) Disorders of Serine Biosynthesis	Non-ketotic hyperglycinemia D-2-hydroxyglutaric aciduria
Cofactor deficiencies	
Biotinidase deficiency Atypical PKU Pyridoxine dependent seizures (Folinic acid dependent seizures) Pyridoxal phosphate dependent seizures Molybdenum cofactor deficiency (Type A)	Molybdenum cofactor deficiency (Type B)
Disorders of energy homeostasis	
Glucose transporter deficiency Type 1 Cerebral creatine deficiency (GAMT, AGAT)	Mitochondrial disorders Pyruvate decarboxylase deficiency
Disorders of neurotransmission	
	GABA transaminase deficiency Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency
Lysosomal disorders	
	Neuronal ceroid lipofuscinosis Sialidosis GM2 gangliosidosis
Congenital disorders of glycosylation	
	CDG II, Ij, Ik

Top 10 inherited treatable metabolic epilepsies (Pearl 2012)

1. B6/PLP/FA dependent seizures
2. Glut-1 deficiency
3. HI/HA
4. DEND
5. Hyperekplexia
6. Creatine synthesis disorders
7. Serine biosynthesis defects
8. Biotinidase deficiency
9. Cerebral folate deficiency
10. Biopterin synthesis disorders
11. OTC

วิทยาการยกตัวอย่างผู้ป่วยรายที่ 3

Case 3

: ผู้ป่วยทารกอายุ 10 วัน มีปัญหามีอาการชัก โดยไม่มีอาการไข้ ประวัติอาการชักพบ 2 ครั้งเป็นแบบ GTC (eyes rolled back, 2-3 minutes, several split-ups and irritability) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย empiric antibiotics และ acyclovir ก่อนถูกส่งตัวต่อมายัง center ใน London

: ประวัติการตั้งครรภ์ ปกติ คลอดครบกำหนด ไม่มีปัญหา abnormal fetal movements มารดาปฏิเสธการใช้ยาหรือแอลกอฮอล์ระหว่างการตั้งครรภ์ U/S พบมี polyhydramnios น้ำหนักแรกคลอด 4,054 กรัม Apgar 9 and 9

: อาการชักเมื่อถูกส่งตัวมายัง center ควบคุมชักด้วย lorazepam x2 และได้ phenytoin (loading และ maintenance)

: Initial EEG showed dysrhythmia, bilateral central and temporal and vertex spikes compatible with lower seizure threshold

: EEG on phenytoin: as above + brief ictal rhythmic discharges of short duration consistent with electrographic seizures

: การคุมชักต้องมีการ add ยา clobazam (2.5 mg PO BID) แต่ยังมีอาการชัก (variable, in clusters) จึงมีการให้ยา levetiracetam (100 mg BID)

: ภายหลังจากคุมชักได้ 48 ชั่วโมง จึงให้กลับบ้านด้วยยา phenytoin และ levetiracetam (+ rescue ativan)

: นอกจากนั้นยังมีการ trial of pyridoxine ก่อนกลับบ้าน ผู้ป่วยกลับมา readmit ใน 10 วัน **ซึ่งเป็นช่วงเดียวกับการลด pyridoxine** อาการชักเมื่อกลับมา readmit พบว่าอาการชักเป็นแบบ infantile spasms ในบางครั้ง จึงได้ปรับยา phenytoin ออกและให้ vigabatrin

: The following EEG showed significant improvement, with minor degree of persistence of focal spikes over right central temporal regions

Investigation for pyridoxine dependent epilepsy

: Urine: AASA elevated at 2.82 (reference<2.0)

: การรักษาจึงเป็น pyridoxine (75mg daily) + folinic acid (5mg BID)

: Next generation sequencing

- Chromosome 5q31

- Two heterozygous likely pathogenic variants in gene ALDH7A1 detected:

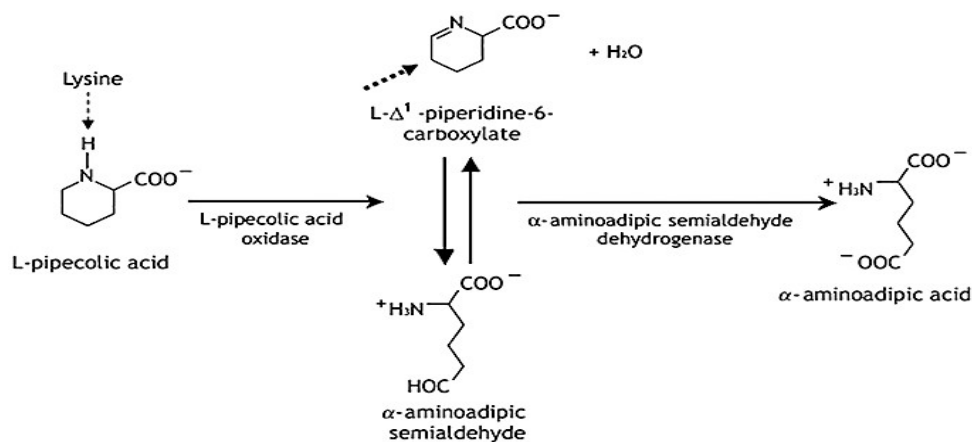
o Exon 6: p.Gly202Asp variant as a substitution of aspartic acid for glycine at amino acid 202

o Exon 7: p.Thr222Ala variant is a substitution of alanine for threonine at amino acid 222

Pathogenesis

-Pathogenic mutations in the **ALDH7A1 (antiquitine) gene**

-AASA (**A**-amino adipic semialdehyde) is in equilibrium with the cyclic compound 1-piperidine-6-carboxylase, which forms an adduct with pyridoxal-5-phosphate, the active vitamer of vitamin B6, via a Knoevenagel reaction



Treatment

- Despite adequate seizure control, with pyridoxine monotherapy, 75% of individuals with PDE have significant developmental delay and intellectual disability.

- Thus, “**triple therapy**” to reduce putative toxic metabolite from impaired lysine metabolism is also utilized.

1. Pyridoxine
2. Lysine-restricted diet: to limit substrate that leads to neurotoxic metabolite accumulation and
3. L-arginine: to compete for brain lysine influx and liver mitochondrial import.

ผู้ป่วยรายนี้จึงสรุปว่ามีอาการชักที่เกิดจาก pyridoxine dependent epilepsy

Closing remarks: when to pursue genetic metabolic investigation?

- Prolonged persistent suppression burst pattern NOT accounted for by drugs, absence of any hypoxic ischemic insults

- Neurologically abnormal infant
 - o Seizures- any type that are treatment resistant
 - o Profound hypotonia
 - o Autonomic manifestations
 - o Paroxysmal movement disorders in early life
 - o Dysmorphic infant
 - o Distinctive clinical features

- Characteristic electro-clinical syndromes: MPSI(migrating partial seizures of infancy), EPC (epilepsia partialis continua), IS, LGS, Dravet

What tests should be performed?

- Array CGH- deletions duplications
- Gene panels- Commercially available
- Exome sequencing (WES), Whole genome sequencing (WGS)
- Biochemical tests- work with biochemical geneticist

Imaging studies

- Invaluable and noninvasive
- Should be performed routinely in every case of early onset epilepsy
- MRI: Structural abnormalities should not preclude search for IEM if suspected
- MRS: lactate, creatine, glycine peaks

CSF analysis as a window to brain chemistry

- CSF specialized biochemistry tests are being increasingly used in the investigation of neurological conditions with normal extensive metabolic work up
- Glucose, Lactate, Amino acids, neurotransmitter studies
- Specialized methods for collection and transport
- Specialized laboratories (K Hyland, C Jakobs)

What the research work identifies

- Co-expression network of 320 genes (M30), which is significantly enriched for non-synonymous de novo mutations ascertained from patients with monogenic epilepsy and for common variants associated with polygenic epilepsy.
- Genes in the M30 network are expressed widely in the human brain under tight developmental control and encode physically interacting proteins involved in synaptic processes.
- Analysis of M30 expression revealed consistent down regulation in the epileptic brain even in heterogeneous forms of epilepsy
- Functional disruption of M30 via gene mutation or altered expression as a convergent mechanism regulating susceptibility to epilepsy broadly.
- VPA is one drug that reverses this down regulation towards normal health



Hippocampal sclerosis in patient with history of cerebral malaria

Peraya Piromruen^{a, b}, Chusak Limotai^{a, b}

a Chulalongkorn Comprehensive Epilepsy Center of Excellence (CCEC), King Chulalongkorn Memorial hospital, The Thai Red Cross Society

b Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Case

A 46-year-old right-handed male began having seizure since age 40 years. He lives in Phang Nga province, southern part of Thailand, where it is a malaria endemic area. At age 12 years, he was hospitalized several times due to malarial infection. During his first admission, he had high-grade fever, diffuse headache, depressed level of consciousness, and subsequently developed a generalized tonic-clonic seizure (GTC). His seizure consisted of early oroalimentary automotor seizure, at times followed by right hand tonic and left hand automotor seizure and subsequent GTC. No preceding aura was observed. His seizure remained 1-2 times in three months even he had taken carbamazepine 1,300 milligrams per day. He had no contributory history for development of hippocampal sclerosis (HS) including no perinatal insults, febrile seizures, central nervous system infection, nor head injury. He had no clinical findings suggestive of autoimmune epilepsy, where there was no cognitive decline or other neurological abnormalities observed since onset of epilepsy.

He has normal intelligence and his neurological examination is unremarkable. magnetic resonance imaging (MRI) revealed left hippocampal sclerosis, as shown in *Figure 1*.

Video-EEG monitoring (VEM) was performed upon his request to assess potential surgical candidacy. Eight typical seizures were captured. Semiologically, first three seizures were characterized by early oral automatism, followed by right-sided face/ right hand tonic seizure and subsequent asymmetrical proximal arm tonic seizure and secondarily GTC. The remaining five seizures were milder with only oral automatism observed. All seizures consistently started with rhythmic theta activity over left temporal region. One focus of interictal epileptiform discharges (IEDs) was noted at FT9A1F7, as shown in *Figure 2*.

He underwent anterior temporal lobectomy (ATL) and pathological findings revealed HS, International League Against Epilepsy (ILAE) type I. He has been seizure-free for 18 months since the surgery until now.

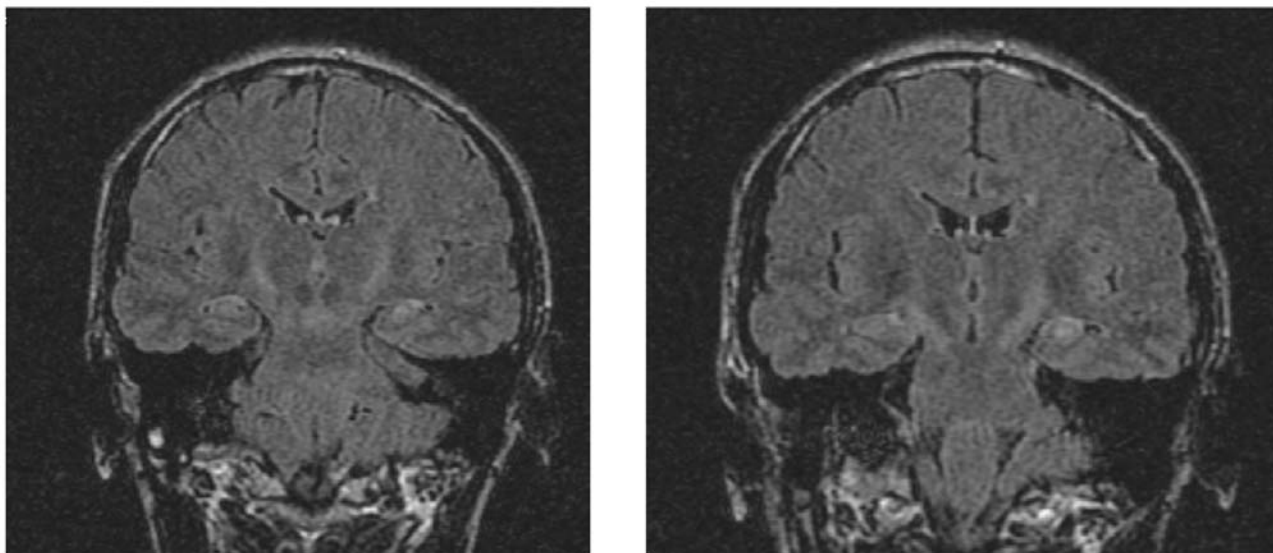


Figure 1: Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed atrophy of left hippocampus with increased signal intensity in FLAIR image, consistent with hippocampal sclerosis

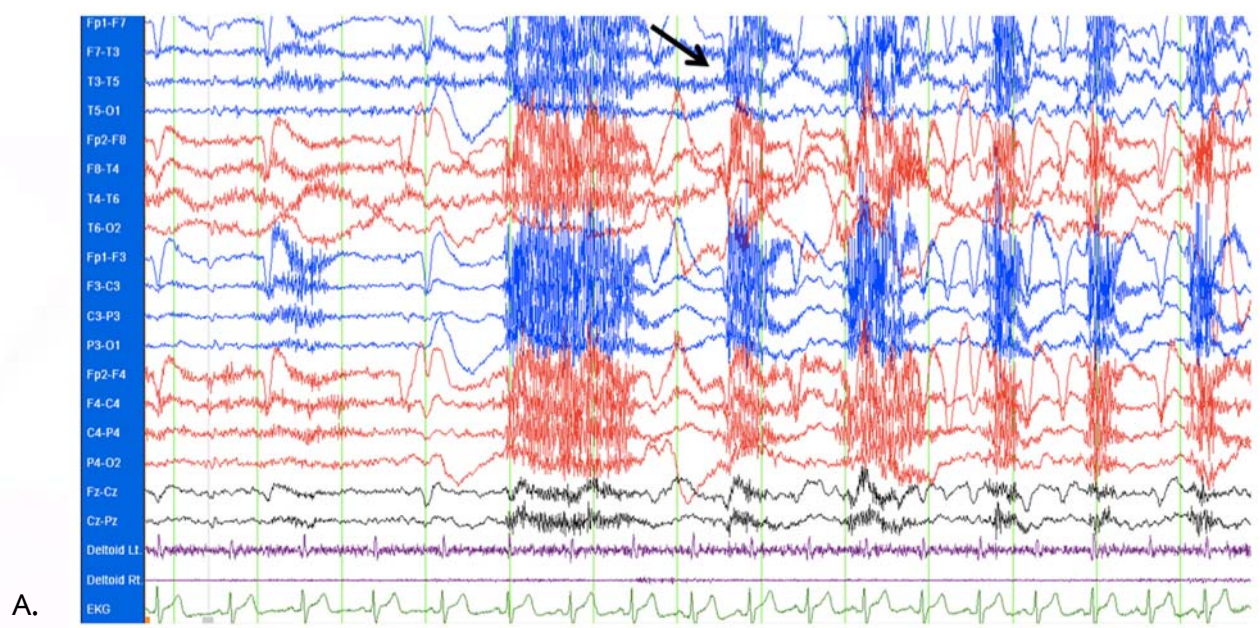


Figure 2: (A) Ictal-EEG onset characterized by rhythmic theta activity over left temporal region.

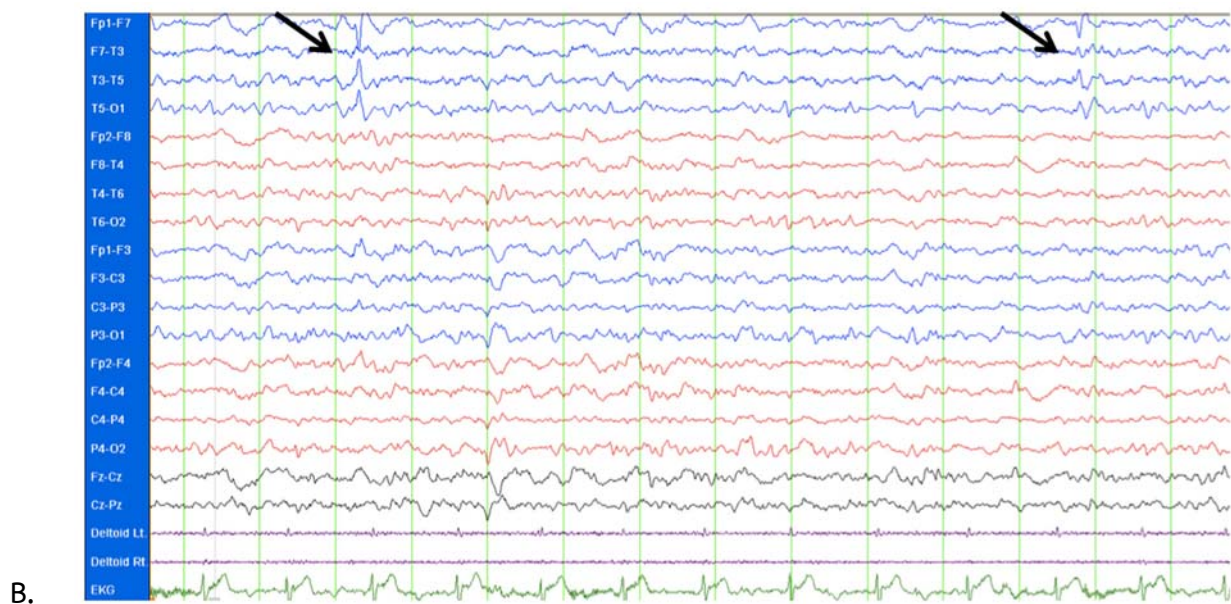


Figure 2: (B) Interictal epileptiform discharges (IEDs) over left anterior temporal region (FT9F7>A1>T3).



QUIZ

น.พ.กฤษณชัย ชมโต

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A 10-year-old girl is brought into your hospital due to a breakthrough seizure at a park. She has generalized epilepsy and had been seizure-free for 2 years. Her EEG is as shown below.

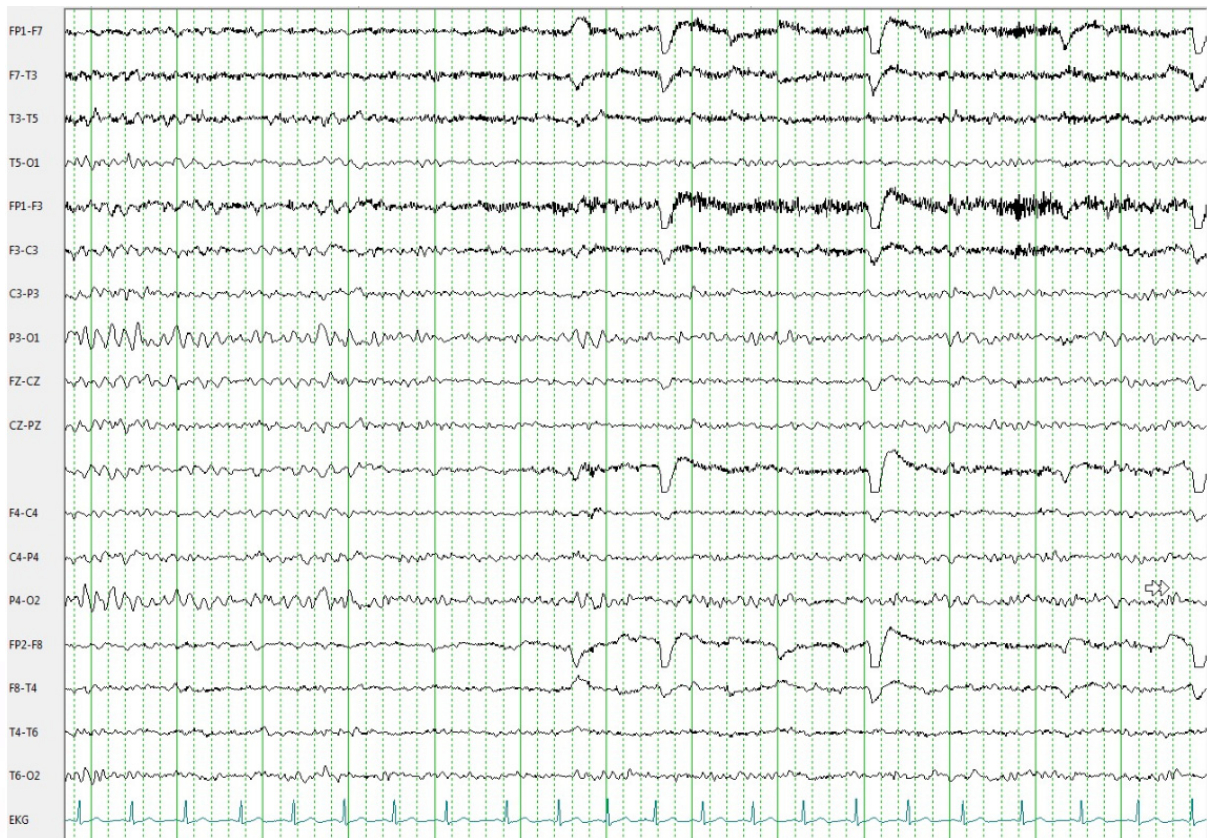


Figure 1



Figure 2

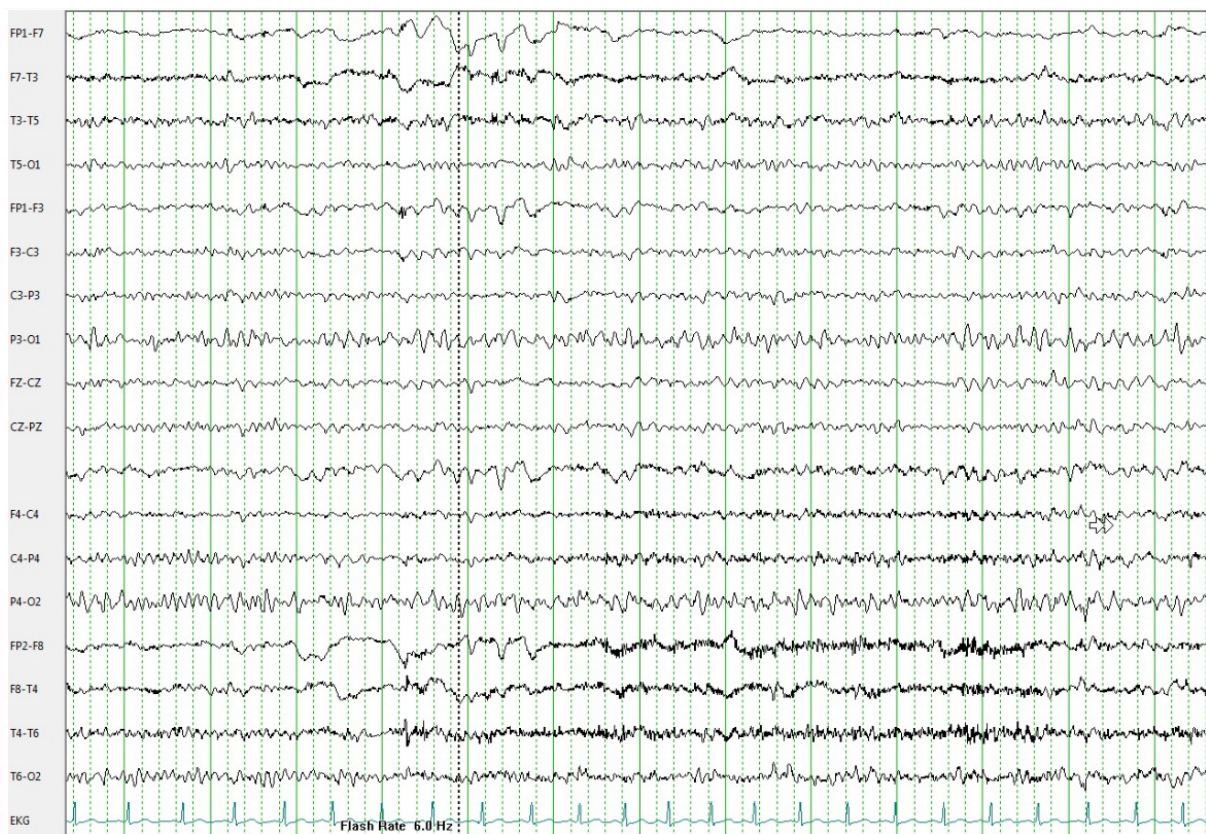


Figure 3



Figure 4



Figure 5



Figure 6



Figure 7



Questions

1. What is the response pattern to photic stimulation in this girl?

- A. Photic driving
- B. Photoelectric artifact
- C. Photomyoclonic response
- D. Photoparoxysmal response



2. What activity is the most likely seizure trigger in this girl?

- A. Watching an LED TV
- B. 3D movies in cinema
- C. Using a desktop computer
- D. Playing a shooting video game



Answers

Answer 1: D. Photoparoxysmal response

Answer 2: D. Playing shooting video games

The awake EEG shows reactive background with occasional generalized sharp wave. During photic stimulation, rhythmic runs of generalized sharp waves and spike-slow wave complexes were induced at 8, 10 Hz and they ceased after the strobe stopped. This was reproducible and she actually had a brief behavioral arrest with a blank staring, correlated to the photoparoxysmal response (PPR) at 10 Hz.

PPR can be in occipital/ parieto-occipital region (50% clinical photosensitivity) or more frontal spreading/ generalized with 90% clinical photosensitivity (Panayiotopoulos 2005, Schachter 2008). However, this can be found in normal individuals or those with a single visually induced seizure without leading to epilepsy (Verrotti 2004). Photosensitive epilepsy is found in 1.7-3% in epilepsy, more common in idiopathic generalized epilepsy, and mostly begins before 20 years of age (Hughes 2008, Schachter 2008, Sirven 2013). PPR is commonly associated with 16-25Hz flickering and rarely found in < 3 or > 60Hz, and the seizures can be generalized tonic-clonic (the most common), absence, myoclonic or focal seizures (Hughes 2008, Harding & Seri 2015).

The trigger can be flickering light, or patterns like black & white stripes or checks. The flashing triggers may be artificial (e.g. strobes, television, CRT monitor, fluorescent light, TV programs or video games with low rate flickering). However, LCD, LED screen, and computer have high refresh rate or, in some devices, do not flicker at all so they are unlikely to aggravate photosensitive epilepsy. Likewise, the real 3 D cinema project images separately to each eye at low intensity which rarely cause a seizure. Natural flickering light such as sunlight through tree shade, blinds or even sun reflection from a pool like in this girl can also be a potential trigger. Polarizing sunglasses can reduce the light intensity and protect against these environmental triggers while the patients go out in the sun. (Schachter 2008, Sirven 2013, Harding & Seri 2015).

“บอกเล่าประสบการณ์ผ่านตัวอักษร”

รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

เนื่องจากระหว่างวันที่ 6-8 เมษายน พ.ศ. 2560 ที่ผ่านมา ท่าน รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้มีโอกาสเข้าร่วมประชุมและนำเสนอผลงานในการประชุม the 6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures ที่เมือง Salzburg ประเทศ Austria ในการประชุมครั้งนี้ ท่านอาจารย์ได้รับรางวัล Best Poster Award ถึง 2 รางวัลด้วยกัน ดังนั้นบทความที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้ถือเป็นการบอกเล่าประสบการณ์ของแพทย์ไทยที่จะเป็นแรงบันดาลใจให้กับเพื่อนแพทย์ทุกท่านนะคะ นอกจากนั้นท่านอาจารย์ยังได้มอบรายละเอียดของ poster ที่ได้รับรางวัลมาให้เราศึกษากันด้วยนะคะ

“ผมขอเล่าถึงการประชุม London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures ครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2550 ที่ครั้งนั้นผมได้รับการบอกเล่าจาก Prof. Simon Shorvon ว่าจะมีการประชุมที่น่าสนใจอยากให้ผมเข้าร่วมประชุม ซึ่งในครั้งนั้นผมกับอาจารย์โยธินได้เข้าร่วมประชุม ซึ่งเป็นคนไทย 2 คนและเป็นเพียง 2 คนจากเอเชียเท่านั้น ซึ่งครั้งนั้นมีการจัดทำประชุม guideline ของการรักษา status epilepticus ว่าควรนำยา sodium valproate เข้ามาอยู่ใน guideline หรือไม่ การประชุมในครั้งนั้นมีผู้เข้าร่วมประชุมไม่มากนักแต่ก็มีแพทย์จากหลายประเทศในยุโรปและอเมริกา จัดประชุมในห้องบรรยาย ที่ Queen Square มีวิทยากรผู้เชี่ยวชาญจำนวนมากและมีการจัดประชุมมาอย่างต่อเนื่องทุก 2 ปี สลับไปมาในการเป็นเจ้าภาพระหว่าง Prof. Shorvon กับ Prof. Trinka ในการประชุมครั้งต่อๆ มาก็มีผม อาจารย์อนันต์นิตย์ อาจารย์โยธินเข้าร่วมประชุมและมีแพทย์ไทยเข้าร่วมประชุมมากขึ้นในครั้งต่อๆ มา ซึ่งถ้าดูจากรายชื่อผู้เข้าร่วมประชุมก็จะพบว่าแพทย์จากประเทศไทยเป็นประเทศในเอเชียที่เข้าร่วมประชุมมาอย่างต่อเนื่องและมีจำนวนมากที่สุดด้วย

การประชุมได้มีการนำเสนอทั้งด้าน basic science และการรักษาที่ update ที่สุดจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญระดับโลก รวมทั้งมีการนำเสนอผลงานวิจัยแบบ poster ตั้งแต่การประชุมครั้งที่ 2 เป็นต้นมา ซึ่งการประชุมแต่ละครั้งก็จะมีกรนำเสนอผลงานวิจัยประมาณ 80-100 เรื่อง ตั้งแต่การประชุมครั้งที่ 5 เมื่อปีพ.ศ. 2558 จะมีการคัดเลือกผลงานวิจัยแบบ poster ที่น่าสนใจโดยคณะกรรมการฝ่ายวิชาการของการประชุมและถ้าผู้วิจัยสามารถเตรียม manuscript ได้ทันภายในเวลาประมาณ 4 สัปดาห์ก็จะได้ลงตีพิมพ์ในวารสาร Epilepsy and Behavior ในการประชุมครั้งนี้ ปี พ.ศ. 2560 ก็ได้มีการคัดเลือกผลงานวิจัยจาก abstract ที่ทางผู้วิจัยส่งเข้าร่วมนำเสนอ ผมเองในปีนี้ได้ส่งผลงานวิจัยเข้าร่วมนำเสนอจำนวน 4 เรื่องและได้รับคัดเลือกเบื้องต้น 1 เรื่องคือ เรื่อง Predictor of long term mortality in status epilepticus และได้รับการติดต่อมาภายหลังให้เตรียม manuscript เพิ่มอีกเรื่อง คือ Risk score predictive of mortality in status epilepticus according to a national database เพื่อตีพิมพ์ในวารสาร Epilepsia (รายละเอียดของโปสเตอร์ตีเด่นทั้ง 2 เรื่องนั้น สามารถดูรายละเอียดได้ดังแนบ)

ทำไมผมจึงเข้าร่วมการประชุมดังกล่าวมาอย่างต่อเนื่อง ก็เพราะเป็นการประชุมที่ update ความรู้และทำให้เรา
รู้ว่าแพทย์ที่เป็นผู้นำของโลกด้านนี้เขาคิดอะไรกันบ้าง บางส่วนผมได้แค่ฟังแล้วก็รู้ว่าเราไม่ทางไปได้ถึงในด้านการวิจัยและ
นำไปใช้ แต่ส่วนหนึ่งก็สามารถนำไปต่อยอดหรือคิดทำอะไรต่อได้ ในปีพ.ศ. 2558 การประชุมที่ London ผมฟังการ
นำเสนอ predictive score ของผู้ป่วย status epilepticus ว่ามีการคิดค้น predictive score ซึ่งผมมีความรู้สึกที่เรา
ก็น่าจะทำได้ และน่าจะก่อให้เกิดประโยชน์ในการดูแลรักษาคนไข้ได้ จึงได้กลับมาปรึกษากับทีมงาน และเมื่อได้แนวคิด
ก็ได้ปรึกษา Prof. Shorvon ว่าทางผมนั้นมีฐานข้อมูลผู้ป่วย status epilepticus ที่ใช้สิทธิ์การรักษาหลักประกันสุขภาพ
แห่งชาติ (บัตรทอง) มากกว่า 20,000 ครั้งการนอนโรงพยาบาล มีข้อมูลการเสียชีวิตภายหลังการจำหน่ายออกจาก
โรงพยาบาลด้วย จึงทำให้เราสามารถศึกษา long term mortality ได้ด้วย ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่ใหญ่ที่สุดถึงแม้จะมีข้อจำกัด
ด้านรายละเอียดของผู้ป่วยแต่ละราย แต่ก็มีจุดเด่นที่จำนวนผู้ป่วยมีจำนวนมาก และมีข้อมูลการเสียชีวิตในระยะยาว
จึงได้วางแผนการศึกษาเรื่องดังกล่าว ผมเองนั้นไม่ได้มีความสามารถด้านการจัดการกับข้อมูลจำนวนมากได้ แต่เรามีทีม
นักระบาดวิทยา และอาจารย์แพทย์ที่มีความสามารถด้านนี้ เราจึงได้ลงมือทำการศึกษาดังกล่าวและประสบความสำเร็จ
ในการถูกคัดเลือกให้เป็น 2 best poster เพื่อที่จะได้ตีพิมพ์ผลงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ในวารสาร Epilepsia ต่อไปภายหลัง
การประชุม

ผมมองว่าการศึกษาด้าน status epilepticus นั้นยังมีโอกาสอีกมากในประเทศไทย เพราะข้อมูลด้านคลินิก เช่น
status epilepticus ในผู้สูงอายุ ข้อมูลการใช้ยากันชักชนิดต่างๆ ในการรักษา ค่าใช้จ่ายในการรักษา รวมทั้งการศึกษาอื่นๆ
ด้าน basic science ที่ผมเชื่อว่าโรงเรียนแพทย์ในส่วนกลางนั้นมีศักยภาพเพียงพอแน่นอนในการศึกษา รวมทั้งการจัดทำ
ระบบการรักษา status epilepticus fast track ซึ่งผมเชื่อมั่นว่าผู้ป่วยจะได้ประโยชน์ในการศึกษาต่างๆที่จะเกิดขึ้นแน่นอน
ผมอยากเชิญชวนให้ผู้อ่านทุกท่าน ทั้งแพทย์ พยาบาล เภสัชกรผู้มีส่วนในการรักษาผู้ป่วย status epilepticus ทั้งใน
โรงพยาบาลขนาดใหญ่ หรือโรงพยาบาลชุมชนก็ตามมาร่วมมือกันในพัฒนาการรักษาผู้ป่วย status epilepticus เพื่อผล
การรักษาที่ดีต่อผู้ป่วย และงานที่เป็นงานประจำนั้นมาพัฒนาสู่งานวิจัย และนำผลของงานวิจัยที่ได้ความรู้ใหม่นั้น มา
พัฒนาการรักษาผู้ป่วยในประเทศไทยให้ดียิ่งขึ้นต่อไป”

Predictors of Long-term Mortality in Status Epilepticus

Somsak Tiamkao, Pawinee Saybungkla, Prapassara Sirikarn,
Kittisak Sawanyawisuth, on behalf of Integrated Epilepsy Research Group

Correspondence : Associate Professor Somsak Tiamkao. Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002 E-mail: somtia@kku.ac.th

Introduction

Status epilepticus (SE) is an emergency neurological condition and effect to high mortality risk. The overall mortality rate of SE is 20% depend on several factors. The 10-year mortality rate was averagely 43% and was high as 82% in the elderly SE patients. Risk factors associated with long-term mortality in SE patients were long duration of SE more than 24 hours, acute symptomatic SE, and myoclonic SE. The relative risks for these factors were 2.3, 2.2, and 4.0, respectively.

Objective

To evaluate predictors for long-term mortality in SE by using the national database.

Methods

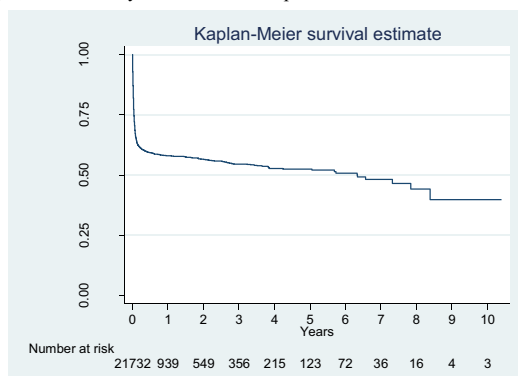
This study was a retrospective cohort study and conducted by using the Thai national database of the Universal Health Coverage Insurance (UC) office which covers approximately 75 % of the total Thai population. The eligible criteria for this study were all patients who diagnosed as SE and admitted to any hospital between 2005 and 2015. We searched on the UC database by using the International Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD-10), code G41 for SE.

Clinical data of all eligible patients were retrospectively reviewed. The mortality was defined by at the discharge and at 1, 3, 5, and 10 years until the end of the study.

All eligible patients were categorized as alive or death. The mortality rates were calculated at 1, 3, 5, and 10 years. Factors associated with mortality were analyzed by both univariate and backward multivariate Cox proportional hazard regression analysis. Kaplan-Meier survival analysis was performed to analyze the association between mortality and times.

Results

During the study period, there were 21,732 admitted SE patients who met the study criteria. The total observation time was 85,821.28 person-years. Of those, 3,642 patients or 4.24 per 100 person-years (95% CI: 4.11 – 4.38) died. The survival rate after first admission within 1, 3, 5, and 10 years were 83.5% (95%CI: 83.0% - 84.0%), 83.3% (95%CI: 82.7% - 83.9%), 83.2% (95%CI: 82.7% - 83.7%), and 83.0% (95%CI: 82.5% - 83.5%) respectively (Figure 1). **Figure 1** Probability of survival of SE patients



The most three common conditions were respiratory failure (20.9%), cerebrovascular disease (15.1%), and pneumonia (14.3%) as shown in Table 1.

After adjustment for age and gender, the conditions which significantly associated with mortality showed in Table 2.

Discussion

This longitudinal cohort study found that the 10-year mortality rate of admitted SE patients was 17%. All age ranges were included in the study resulting in lower mortality than previous review which enrolled more adult patients. Children with SE usually have lower long-term mortality rate than adult patients (11% vs 43%)

In this study, nine comorbid diseases or conditions were positively associated with the long-term mortality in SE, and two factors had negative association (Table 2).

There were interesting findings in this study. Two factors were negatively associated with long-term SE mortality after adjusted for age and sex (Table 2).

The strengths of this study are a longitudinal cohort study with the large sample size and data was collected from multicenter. Thus, these can enhance the generalizability of the results. Nevertheless, this database lacks information on individual treatment, duration of seizure, type of seizure which are importance factors associated with mortality in SE patients. Further studies are needed to evaluate the long-term cause of death in SE patients in all age ranges. The negative predictors for long-term SE deaths in this study are also further studies to confirm these findings.

Conclusion

Heart disease, shock, and septicemia were comorbid/conditions with strong association to increase risk of long-term mortality in patients with SE.

Table 1 Characteristics of admitted SE patients by the national database.

Characteristics	Number	Percentage
Female	8,019	36.9%
Age (years)		
< 10	5,324	24.5%
11 – 20	1,824	8.4%
21 – 30	2,041	9.4%
31 – 40	2,576	11.8%
41 – 50	2,892	13.3%
51 – 60	2,469	11.4%
> 60	4,606	21.2%
CNS infection	441	2.0%
Cancer	242	1.1%
Brain tumor	139	0.6%
Anemia	1,822	8.4%
Diabetes	1,572	7.2%
Hypertension	2,664	12.3%
Heart diseases	1,312	6.0%
Ischemic heart disease	312	1.4%
Cerebrovascular disease	3,271	15.1%
Chronic renal failure	656	3.0%
Septicaemia	1,760	8.1%
Pneumonia	3,102	14.3%
Respiratory failure	4,550	20.9%
Acute renal failure	880	4.0%
Urinary tract infection	1,137	5.2%
Shock	608	2.8%

Table 2 Significant factors associated with mortality in status epilepticus (SE) patients and their incidence rates.

Factors	Number of death	IR/100	Crude HR	Adj. HR	95%CI
CNS infection	150	10.41	1.81	2.13	1.80 – 2.52
Cancer	96	14.76	1.64	1.72	1.40 – 2.11
Hypertension	812	10.72	1.60	0.86	0.79 – 0.94
Heart diseases	779	33.88	4.23	2.69	2.47 – 2.93
Chronic renal failure	331	30.26	2.73	1.78	1.58 – 2.00
Septicaemia	836	20.47	3.20	2.26	2.08 – 2.45
Pneumonia	934	9.23	2.12	1.18	1.09 – 1.28
Respiratory failure	1,524	13.46	2.49	1.69	1.58 – 1.82
Acute renal failure	566	46.10	4.31	2.16	1.95 – 2.38
Urinary tract infection	352	9.72	1.35	0.83	0.74 – 0.94
Shock	458	97.05	5.26	2.33	2.09 – 2.60

Note. IR/100: incidence rate/100; HR: hazard ratio.





Risk Score Predictive of Mortality in Thai Status Epilepticus (TSE)

Somsak Tiamkao, Nattakarn Buranakul, Pawinee Saybungkla, Prapassara Sirikarn, Kittisak Sawanyawisuth, on behalf of Integrated Epilepsy Research Group

Correspondence : Associate Professor Somsak Tiamkao. Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002, E-mail: somtia@kku.ac.th

Introduction

Status epilepticus (SE) is associated with high mortality rate up to estimated 40% even in developed country. Several factors have been reported to be associated with mortality in SE such as age over 60 years, non-convulsive seizure, or prolonged seizure over one hour. Currently, there are two predictive model for SE mortality; the Status Epilepticus Severity Score (STESS) and the Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE).

Objective

This study aimed to create a predictive model which is user-friendly and conducted on large study population by using mainly clinical factors as studied variables.

Methods

This study was a retrospective cohort study and conducted by using the Thai national database of the Universal Health Coverage Insurance (UC) office. The eligible criteria for this study were all patients who diagnosed as SE and admitted to any hospital between 2005 and 2015. We searched on the UC database by using the ICD-10 code of G41.

Clinical data of all eligible patients were retrospectively reviewed. The patient health status was followed at 30 days after hospital discharge by using database of the Ministry of the Interior. The outcome of this study was death at discharge or at 30-day after discharge. Studied variables were age, sex, comorbidities, and complications of SE.

All eligible patients were divided into two groups by simple random sampling method. The first group was used to develop model to predict mortality in SE patients (model development), while the second population was used to validate the predictive model (model validation).

Results

During the study period, there were 21,732 SE patients met the study criteria. 10,924 patients for model development and 10,808 patients for model validation. All other variables including comorbidities and complications of SE were comparable between both groups (Table 1).

The individual risk score for SE mortality was (1.5, 2.5, or 4) x age group + 5 x shock + 3.5 x heart diseases + 3 x acute renal failure + 3 x septicemia + 2.5 x central nervous system (CNS) infection + 2.5 x age 41-60 years old + 2 x cancer + 2 x chronic renal failure + 1.5 x age 21-40 years old + 1 x pneumonia + 1 x respiratory failure + 1 x anemia. A cutoff risk score of four was associated with mortality with a sensitivity of 78.20% and specificity of 75.38%

Discussion

The highest impact comorbidity resulting in high risk score (3.5) was heart disease except ischemic heart disease, while anemia was the lowest risk score (1) as shown in Table 2. The strengths of these variables are also quite comparable to the EMSE study. Cancer and renal disease gave the EMSE score equally at 20. Both factors gave adjusted OR of 2.81 and 2.39, respectively

The strengths of this study were 1) large study sample size, 2) predictive model was analyzed by using clinical data, 3) the individual risk score for SE mortality was user-friendly, 4) the cutoff risk scores had good sensitivities and specificities, 5) the models were validated.

Table 1. Characteristics of status epilepticus patients diagnosed between 2005-2015 from Thai national database categorized by studied groups.

Characteristics	Model population n=10,924		Validation population n=10,808	
	n	(%)	n	(%)
Male sex	6,887	(63.04)	6,826	(63.16)
Age group, years				
0-20	3,582	(32.79)	3,566	(32.99)
21 - 40	2,311	(21.16)	2,306	(21.34)
41 - 60	2,704	(24.75)	2,657	(24.58)
> 60	2,327	(21.3)	2,279	(21.09)
History of epilepsy	996	(9.12)	977	(9.04)
Comorbidities				
CNS infections	209	(1.91)	232	(2.15)
Cancer	136	(1.24)	106	(0.98)
Brain tumor	64	(0.59)	75	(0.69)
Anemia	911	(8.34)	911	(8.43)
Diabetes	818	(7.49)	754	(6.98)
Hypertension	1,364	(12.49)	1,300	(12.03)
Heart disease	646	(5.91)	666	(6.16)
Ischemic heart disease	159	(1.46)	153	(1.42)
Cerebrovascular diseases	1,649	(15.1)	1,622	(15.01)
Chronic kidney diseases	351	(3.21)	305	(2.82)
Complications				
Septicemia	882	(8.07)	878	(8.12)
Pneumonia	1,554	(14.23)	1,548	(14.32)
Respiratory failure	2,275	(20.83)	2,275	(21.05)
Acute renal failure	419	(3.84)	461	(4.27)
Urinary tract infections	597	(5.47)	540	(5.00)
Shock	285	(2.61)	323	(2.99)

Table 2. Factors associated with death in status epilepticus (SE) patients diagnosed between 2005-2015 from Thai national database by logistic regression analysis with their coefficients and risk scores.

Factors	Unadjusted OR*	Adjusted OR*	Coefficients	Risk scores
Age 0 - 20 years	1	1	NA	0
Age 21 - 40 years	1.95 (1.61 - 2.36)	2.13 (1.73 - 2.62)	0.75	1.5
Age 41 - 60 years	3.26 (2.75 - 3.87)	2.95 (2.44 - 3.56)	1.08	2.5
Age > 60 years	9.71 (8.26 - 11.41)	7.02 (5.85 - 8.42)	1.95	4
Comorbidities				
Heart diseases	8.39 (7.11 - 9.90)	4.54 (3.74 - 5.51)	1.51	3.5
CNS Infection	2.64 (1.97 - 3.53)	3.06 (2.15 - 4.36)	1.12	2.5
Cancers	3.81 (2.70 - 5.37)	2.81 (1.89 - 4.19)	1.03	2
Chronic renal failure	5.14 (4.14 - 6.37)	2.39 (1.84 - 3.1)	0.87	2
Anemia	3.30 (2.85 - 3.82)	1.58 (1.31 - 1.91)	0.46	1
Complications of SE				
Shock	19.92 (14.98 - 26.49)	10.46 (7.48 - 14.62)	2.35	5
Acute renal failure	10.94 (8.88 - 13.48)	4.38 (3.41 - 5.63)	1.48	3
Septicemia	5.67 (4.91 - 6.54)	3.68 (3.09 - 4.38)	1.30	3
Pneumonia	2.48 (2.20 - 2.81)	1.68 (1.43 - 1.96)	0.52	1
Respiratory failure	3.44 (3.08 - 3.83)	1.67 (1.46 - 1.91)	0.51	1



Photo Gallery

ในปี พ.ศ. 2560 นั้น มีกิจกรรมหลายอย่าง
ของสมาชิกสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ทั้งที่
เกี่ยวข้องกับสมาคมฯโดยตรงหรือทำในนามโรงพยาบาล
ต่างๆ แต่เป็นกิจกรรมเพื่อผู้ป่วยโรคลมชัก ดังนั้นใน
Epilepsy Digest ฉบับปัจจุบันจึงขอนำภาพที่เกี่ยวข้อง
มาให้ชื่นชมร่วมกัน

ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ International Epilepsy Day หรือ “วันโรคลมชักโลก” ตรงกับวันจันทร์ สัปดาห์ที่สอง ของเดือนกุมภาพันธ์ของทุกปี เป็นวันที่หลายประเทศทั่วโลกจัดกิจกรรมต่างๆเพื่อผู้ป่วยโรคลมชัก ไม่ว่าจะเป็นด้านความรู้หรือสนทนากาการ เพื่อให้ผู้ป่วยและญาติรวมทั้งผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง เข้าใจในตัวของโรคลมชัก ในปีนี้ซึ่งในปีนี ตรงกับวันจันทร์ที่ 13 กุมภาพันธ์ นั้น มีภาพถ่ายจากหลายสถาบันที่ส่งเข้ามาให้ได้ร่วมระลึกถึงการทำงานเพื่อประชาชน ดังนี้



มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.พญ.กมลวรรณ
กตัญญวงศ์ ให้ความรู้ด้านโรคลมชักทางรายการ
วิทยุ ออกอากาศ ณ สถานีวิทยุ FM 93.25 MHz
วันที่ 6 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560



สถาบันประสาทเชียงใหม่ อ.พญ.ศศิวิมล โฆษุณห์นันท์ และทีมงานจัดเสวนาให้ความรู้เรื่องโรคลมชัก



โรงพยาบาลรามาริบัติ นำทีมโดยท่านนายกสมาคมฯ
ศ.นพ.อนันต์นิติย์ วิสุทธีพันธ์ และท่านอดีตนายก
สมาคมฯ ศ.พญ.สุรางค์ เจียมจรรยา ร่วมกับทีมงาน
จัดบอร์ดนิทรรศการในวันโรคลมชัก



มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.พญ.ฐิติพร ธรรมเจริญวิภาส และ อ.นพ.พัฒน์ ก่อรัตนคุณ
เสวนาเรื่องโรคลมชักและร่วมให้ความรู้กับผู้ป่วย



โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โดย
อ.พญ.วิชญาภรณ์ เอมราช และทีมงาน
ให้ความรู้กับผู้ป่วยด้านโรคลมชัก ในวันที่
2 มีนาคม พ.ศ. 2560



นอกจากนั้น ในวันที่ 26 มีนาคมของทุกปี ก็มีความสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าวันโรคลมชักโลก นั่นคือวัน Purple Day ซึ่งก่อตั้งขึ้นมาจากผู้ป่วยโรคลมชัก เด็กหญิงชาวแคนาดา เมื่อปี ค.ศ. 2004 ธรรมชาติให้เห็นถึงการดูแลตนเอง การเข้าใจในตัวโรค และบทบาทของผู้ใกล้ชิด

สำหรับกิจกรรม Purple Day ทีมจากศูนย์โรคสมองภาคเหนือและคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดย อ.พญ.กมรวรรณ กัตถุญวงศ์ อ.นพ.สุรัตน์ ตันประเวช และวิทยาการรับเชิญ อ.พญ.ศศิวิมล โฆษุณหนันท์ และทีมแพทย์อีกหลายท่านของทางภาคเหนือ ได้จัดกิจกรรมค่ายผู้ป่วยโรคลมชัก ปีที่ 8 ซึ่งค่ายนี้จัดต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี โดยปีนี้จัดขึ้นที่สวนสัตว์ไนท์ซาฟารี เชียงใหม่ มีภาพกิจกรรมน่ารักของเด็กๆ ที่ผู้ป่วยโรคลมชัก รวมถึงบรรยากาศในงานมาให้ได้ยิ้มและสุขใจกันอีกครั้ง





8th Epilepsy Camp

Chiangmai, Thailand

Mar 26, 2017

Purple Day 2017

— Have a good time. —



— Keep calm and cure epilepsy —



— InstaMag —

INSTAMAG / FOTORUS DESIGN

I AM DETERMINED TO BE CHEERFUL AND HAPPY IN WHATEVER SITUATION I MAY FIND MYSELF. FOR I HAVE LEARNED THAT THE GREATER PART OF OUR MERRY OR UNHAPPINESS IS DETERMINED NOT BY OUR CIRCUMSTANCE, BUT BY OUR DISPOSITION. READ MORE AT I AM DETERMINED TO BE CHEERFUL AND HAPPY IN WHATEVER SITUATION I MAY FIND MYSELF. FOR I HAVE LEARNED THAT THE GREATER

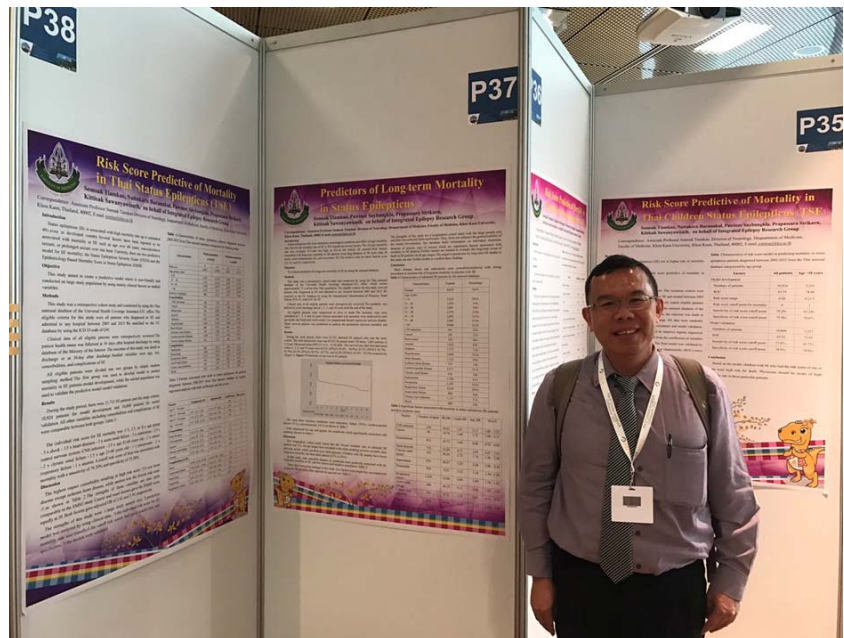


8th Chiang Mai Epilepsy Camp

March 26, 2017

ก่อนที่ Epilepsy Digest ฉบับนี้จะปิดต้นฉบับ ทางสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ก็ได้รับทราบข่าวดี ก็ขอร่วมแสดงความยินดีแก่ รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า ซึ่งท่านได้ร่วมประชุม 6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizure ณ ประเทศออสเตรีย เมื่อต้นเดือนเมษายน พ.ศ. 2560

ท่านมีผลงานไปนำเสนอถึง 4 पोสเตอร์ และได้รับรางวัลโพสเตอร์ดีเด่นถึง 2 รางวัลด้วยกัน ท่านอาจารย์เป็นบุคลากรที่เป็นตัวอย่างที่ดีของแพทย์ด้านโรคลมชัก ติดตามรายละเอียดของโพสเตอร์ได้ในเนื้อหาในเล่มของ Epilepsy Digest ฉบับนี้ได้เช่นกันค่ะ



นอกจากนั้น ในงานประชุมที่ประเทศออสเตรีย ครั้งนี้ วิทยากรต่างประเทศ Prof Byung In Lee ขณะเมื่อให้การบรรยายก็ได้กล่าวถึงผลงานของประเทศไทยด้วยเช่นกัน ต้องขอปรบมือดังๆให้แก่ผลงานของ ศ.นพ.คณิตพงษ์ ปราบพาล จากทางมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ด้วยเช่นกัน



ประชาสัมพันธ์ท้ายเล่ม

- งานประชุมวิชาการประจำปีสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 21 วันที่ 20-21 กรกฎาคม พ.ศ. 2560 จัดขึ้นที่ อาคารเฉลิมพระเกียรติ 7 รอบ สถาบันประสาทฯ กทม



- การจัดสอน Epilepsy short course for resident neurology และ pediatric neurology fellow ครั้งที่ 8 วันที่ 26-27 สิงหาคม พ.ศ. 2560 ณ โรงแรมเฮอริเทจบางแสน จ.ชลบุรี