



Epilepsy Digest

An Official Journal of Epilepsy Society of Thailand

issue 1 : January-April 2018

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

Interesting topic I: Epilepsy and stroke	1 - 4
น.พ. ชากร จันทร์สกุล	
Interesting topic II: Reviewing the mechanism of AEDs	5 - 21
พ.ท. น.พ. ทองแดง ฝูงใหญ่	
Interesting case: Syncope or epileptic fits	22 - 28
พ.ญ. กฤติมา อัสววีระเดช และ พ.ญ. ขวัญรัตน์ หวังผลพัฒนศิริ	
Interesting case: A girl with epileptic spasms and later focal epilepsy	29 - 34
ผ.ศ. พ.ญ. ลลิตยา ธรรมประทานกุล	
Interesting case (from Germany with love):	35 - 38
Hypothalamic hamartoma	
พ.ญ. กาญจนา อ้นวงศ์	
EEG quiz	39 - 42
น.พ. ศรัทธา วรชัยเวียงจันทร์	
ประชาสัมพันธ์ท้ายเล่ม	43 - 46

บรรณาธิการแถลง

เรียนสมาชิกสมาคมโรคลมชักฯ และท่านผู้สนใจทุกท่าน

จุลสาร Epilepsy Digest ฉบับแรกของปีค.ศ. 2018 นี้ ได้มีการปรับปรุงในแง่ของบทความเล็กน้อยเพื่อให้จุลสารมีความกระชับมากขึ้น โดยตลอดทั้งปีลักษณะของจุลสารจะพยายามเน้นให้เป็น interesting case และใช้เคสนำสู่ทฤษฎีที่น่าสนใจ ฉบับแรกนี้จะมี interesting case ที่มี theme ที่เกี่ยวข้องกับ focal epilepsy ทั้งสิ้น ต้องขอขอบพระคุณแพทย์ผู้ส่งบทความมาจากหลากหลายสถาบันนะคะ สำหรับบทความของคนแดนไกล (เยอรมันนี่) อย่าง พ.ญ.กาญจนา อันวงศ์ ก็ร่วมรังสรรค์งานเขียนมาในรูปแบบของ interesting case ด้วยเช่นกัน หวังเป็นอย่างยิ่งว่าถ้าเราเฝ้าติดตามลักษณะของผู้ป่วยในทางคลินิกโดยละเอียดเราก็สามารถให้การวินิจฉัย สืบค้นสาเหตุที่แท้จริงของโรคลมชักได้เช่นกัน สำหรับ Epilepsy Digest ในฉบับถัดๆไปก็จะมี theme ของ interesting case ที่แตกต่างกันออกไปนะคะ ต้องขอฝากให้ติดตามกันเรื่อยๆตลอดไป

ในจุลสารฉบับนี้ก็ยังคงมีเนื้อหาที่สำคัญในแง่ที่เกี่ยวข้องกับเรื่องโรคลมชัก ด้วยบทความของ น.พ.ทองแดง ฝูงใหญ่ และ น.พ.ชาคร จันทรสกุล รวมถึง EEG quiz ซึ่งฉบับนี้จะเป็นคำถามจาก น.พ.ศรัทธา วังษ์เวียงจันทร์ ต้องขอขอบพระคุณทุกๆ ท่านมา ณ โอกาสนี้ด้วยค่ะ

พญ.กมลวรรณ กตัญญูวงศ์
บรรณาธิการ

กองบรรณาธิการ Epilepsy Digest

บรรณาธิการ: พญ.กมลวรรณ กตัญญูวงศ์

ผู้ช่วยบรรณาธิการ: พ.ญ.พาสีร ลีสินนามสุวรรณ

กองบรรณาธิการ

พ.ญ.อาภาศรี ลุสวัสต์ | น.พ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย

น.พ.คณิตพงษ์ ปราบพาล | พ.ญ.ศศิวิมล โฆษขุนพันธ์

พ.ญ.กาญจนา อันวงศ์ | น.พ.กฤษณชัย ชมโท

พ.ญ.กนกวรรณ บุญญพิศุทธิ์ | น.พ.ชัยยศ คงคศิริธรรม

น.พ.สรวิศ วีรวรรณ | น.พ.ชาคร จันทรสกุล



โรคลมชักและโรคหลอดเลือดสมอง (Epilepsy and Stroke)

น.พ. ชاکกร จันทรสกุศล
โรงพยาบาลกรุงเทพ

โรคลมชักและโรคหลอดเลือดสมองมีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด ประมาณ 1 ใน 10 ของผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคลมชักมีสาเหตุมาจากโรคหลอดเลือดสมอง และมากถึง 1 ใน 4 ของผู้ป่วยโรคลมชักที่อายุมากกว่า 65 ปี จะมีสาเหตุมาจากโรคหลอดเลือดสมอง (post-stroke epilepsy) ในทางกลับกันผู้ป่วยที่เป็นเริ่มเป็นโรคลมชักในวัยกลางคนและวัยสูงอายุ มีโอกาสที่จะเป็นโรคหลอดเลือดสมองในอนาคตสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 2-3 เท่า (pre-stroke epilepsy) สมมติฐานที่อธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวเชื่อว่าผู้ป่วยโรคลมชักอาจมีพยาธิสภาพของเส้นเลือดขนาดเล็ก (microangiopathy) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองในอนาคต และอาการชักอาจนับเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ของโรคหลอดเลือดสมองประเภทหนึ่ง

เมื่อผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง เซลล์ประสาทที่ได้รับอันตรายจะมีการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและเมแทบอลิซึม ส่งผลให้การทำงานของวงจรประสาทผิดปกติไปเกิดเป็นอาการชักขึ้นได้ เราจัดกลุ่มอาการชักประเภทนี้ว่าเป็นอาการชักตามอาการเฉียบพลัน (acute symptomatic seizure) ผู้ป่วยที่มีอาการชักประเภทนี้อาจจะไม่ได้เป็นโรคลมชักในอนาคต โดยทาง International League Against Epilepsy (ILAE) ได้กำหนดให้อาการชักตามอาการเฉียบพลันคืออาการชักเกิดขึ้นภายในหนึ่งสัปดาห์หลังจากที่มีการบาดเจ็บต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS insult)

อุบัติการณ์ของอาการชักตามอาการเฉียบพลันหลังจากที่ผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองอยู่ที่ประมาณร้อยละ 3-6 โดยผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในโพรงกะโหลกศีรษะ เช่น เลือดออกในเนื้อสมอง (intraparenchymal hemorrhage) หรือเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage) อาจมีอุบัติการณ์ของอาการชักตามอาการเฉียบพลันได้สูงถึงร้อยละ 10-16 ทั้งนี้ผู้ป่วยจำนวนมากอาจไม่มีอาการชักปรากฏให้เห็นชัดเจน (non-convulsive seizures) และต้องได้รับการวินิจฉัยด้วยการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองต่อเนื่อง (continuous EEG monitoring) เท่านั้น

ถ้าผู้ป่วยเริ่มมีอาการชักหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าหนึ่งสัปดาห์ จะจัดเป็นอาการชักโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น (unprovoked seizure) ปัจจุบันเชื่อว่าอาการชักประเภทนี้เกิดจากกระบวนการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงของเครือข่ายไซแนปส์ (synaptic network) ผ่านกระบวนการกำเนิดโรคลมชัก (epileptogenesis) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการชักง่ายกว่าปกติ

เราสามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการชักโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นหลังจากที่ผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองเป็นผู้ป่วยโรคลมชัก (post-stroke epilepsy) ได้ทันทีโดยไม่ต้องรอให้ผู้ป่วยชักครั้งที่สองตามนิยามใหม่ของ ILAE ซึ่งออกมาในปี 2014 เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสชักซ้ำสูงกว่าร้อยละ 60 ใน 10 ปี โดยผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) จะมีโอกาสชักซ้ำตั้งแต่วัย 55-70 และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) จะมีโอกาสชักซ้ำมากกว่าร้อยละ 80 ขึ้นไป

ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีโอกาสเป็นโรคลมชักหลังจากโรคหลอดเลือดสมอง (post-stroke epilepsy) ประมาณร้อยละ 10-12 ภายในระยะเวลา 5 ถึง 10 ปี ซึ่งปัจจัยเสี่ยงของโรคลมชักขึ้นกับขนาดและความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง

ผู้ป่วยที่มีอาการชักตามอาการเฉียบพลันหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมอง มีโอกาสที่จะชักซ้ำและได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักอยู่ที่ประมาณร้อยละ 5-40 โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดมีโอกาสประมาณร้อยละ 5-30 ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (intraparenchymal hemorrhage) มีโอกาสเป็นโรคลมชักอยู่ที่ประมาณร้อยละ 20-40 และผู้ป่วยที่มีเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage) มีโอกาสชักซ้ำประมาณร้อยละ 25

การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการชักภายหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมอง

เนื่องจากอุบัติการณ์ของอาการชักตามอาการเฉียบพลันหลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการของโรคหลอดเลือดสมองไม่ได้สูงมากนัก อยู่ที่ประมาณร้อยละ 3-6 ดังกล่าวข้างต้น และแม้ว่าผู้ป่วยจะมีอาการชักตามอาการเฉียบพลัน ก็มักจะไม่ได้ส่งผลเสียระยะยาวต่อสุขภาพชัดเจน จึงไม่แนะนำให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทุกรายต้องได้รับยากันชักทันที (immediate primary prophylaxis) ถ้าผู้ป่วยบังเอิญได้รับยากันชักมาแล้วแต่ไม่ได้มีอาการชัก อาจพิจารณาหยุดยาได้เมื่อพ้นระยะเวลาเจ็ดวันไปแล้ว

ในผู้ป่วยที่มีอาการชักตามอาการเฉียบพลันภายในระยะเวลาเจ็ดวันหลังจากที่เป็นโรคหลอดเลือดสมอง โอกาสที่จะเกิดชักซ้ำยังไม่สูงมากนัก อยู่ที่ประมาณร้อยละ 10-20 ดังนั้น **จึงยังไม่จำเป็น**ที่จะต้องเริ่มยากันชักในทันที (immediate secondary prophylaxis) อย่างไรก็ตาม แพทย์ผู้ดูแลอาจไม่ต้องการให้ผู้ป่วยมีชักซ้ำ เพราะอาการชักอาจจะส่งผลเสียต่อการฟื้นตัวของผู้ป่วยและก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้ การตัดสินใจเริ่มยากันชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่ผิด ขึ้นกับการพิจารณาร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วยหรือญาติเป็นสำคัญ และเมื่อเริ่มยากันชักแล้ว อาจพิจารณาหยุดยากันชักได้ถ้าผู้ป่วยไม่มีชักซ้ำอีกในระยะเวลาหนึ่ง

ในปัจจุบันยัง**ไม่มีหลักฐานสนับสนุน**การให้ยากันชักต่อเนื่องในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (continuous primary prophylaxis) เพื่อป้องกันการพัฒนาเป็นโรคลมชักในอนาคต เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคลมชักภายหลังจากโรคหลอดเลือดสมองไม่ได้สูงนัก อยู่ที่ประมาณร้อยละ 10-12 ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น การให้ยากันชักจึงอาจสร้างผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ ทั้งนี้ อาจยกเว้นผู้ป่วยเลือดออกในสมองที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อยหนึ่งในสี่ประการต่อไปนี้

1. เลือดออกบริเวณผิวสมอง
2. ปริมาณเลือดมากกว่า 10 มิลลิลิตร
3. อายุน้อยกว่า 65 ปี
4. มีอาการชักตามอาการเฉียบพลัน

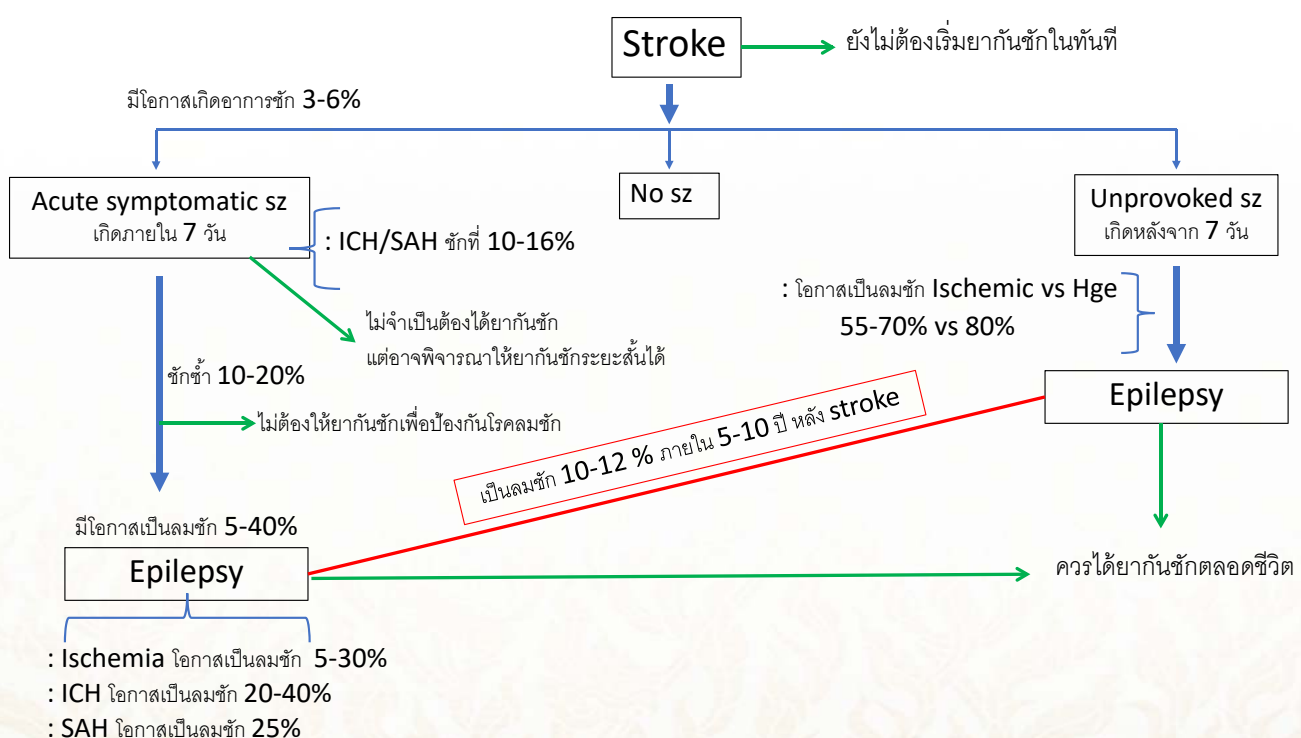
ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมีโอกาสพัฒนาเป็นโรคลมชักได้สูงถึงร้อยละ 50 การให้ยากันชักป้องกันในระยะยาวจึงอาจมีประโยชน์ช่วยลดการเกิดอาการชักได้

ผู้ป่วยที่มีอาการชักโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้นภายหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมอง มีโอกาสชักซ้ำใน 10 ปีสูงกว่าร้อยละ 60 และสามารถได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักได้ทันทีโดยไม่ต้องรอให้ชักซ้ำ ตามนิยามใหม่ของ ILAE ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้**ควรได้รับยากันชัก**เพื่อป้องกันการชักซ้ำ (secondary prophylaxis) **ตลอดชีวิต** เนื่องจากโอกาสชักซ้ำภายหลังจากการลดยาหรือหยุดยาอาจจะสูงถึงร้อยละ 50 และการที่ผู้ป่วยชักอาจก่อให้เกิดผลเสียและอันตรายต่างๆ ตามมาได้ อย่างไรก็ตามแพทย์สามารถพิจารณาไม่ให้ยากันชักได้ถ้าคิดว่าผู้ป่วยอาจไม่ได้รับประโยชน์เท่าที่ควร เช่น มีคนคอยดูแลใกล้ชิดหรือผู้ป่วยที่มีภาวะติดเตียงทำให้ไม่ค่อยเสี่ยงต่ออุบัติเหตุจากการชักมากนักหรือผู้ป่วยที่มีอาการชักเพียงเล็กน้อย

ในการเริ่มยากันชัก มีข้อพิจารณาคล้ายกับการให้ยาสำหรับในโรคลมชักเฉพาะที่ (focal epilepsy) ชนิดอื่นคือพิจารณาถึงประสิทธิภาพของยากันชัก (efficacy) เป็นอันดับแรก ตามด้วยผลข้างเคียง โรคประจำตัว และการใช้ยาอื่นๆ ของผู้ป่วย โดยยากันชักที่มีหลักฐานสนับสนุนค่อนข้างมากเป็นยากันชักที่ได้รับการศึกษามาเป็นระยะเวลานาน เช่น carbamazepine และ phenytoin อย่างไรก็ตาม ยากันชักรุ่นใหม่หลายชนิดอาจเหมาะสมกับผู้ป่วยกลุ่มนี้มากกว่าเนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า มีเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีกว่าและมีปฏิกิริยาต่อกันของยา (drug interaction) น้อยกว่า โดยยากันชักที่อาจพิจารณาใช้ได้ เช่น levetiracetam หรือ zonisamide และยาที่มีข้อมูลว่ามีความปลอดภัยในผู้สูงอายุ เช่น gabapentin และ lamotrigine เป็นต้น

ผู้ป่วยโรคลมชักหลังที่มีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดสมองมักตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาก่อนข้างดี อย่างน้อย 2 ใน 3 ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ สามารถปลอดจากอาการชัก (seizure free) ด้วยการให้ยากันชักเพียงชนิดเดียว (monotherapy)

รูปที่ 1 แสดงโอกาสการเกิดอาการชัก การเป็นโรคลมชัก ของผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง และการพิจารณาการให้ยากันชักในผู้ป่วยกลุ่มนี้



พยากรณ์โรค

ปัจจุบันเรายังไม่ทราบว่าการชักภายหลังจากโรคหลอดเลือดสมองมีผลต่ออัตราการตายหรือไม่ จากบางการศึกษา โดยเฉพาะการศึกษาในผู้ป่วยอายุน้อยพบว่าอัตราการตายในระยะสั้น (ภายในระยะเวลาหนึ่งเดือน) ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคหลอดเลือดสมอง 4.8 เท่า และอัตราการตายระยะยาวสูงกว่ากลุ่มควบคุม 1.8 เท่า อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาโดยใช้ Scandinavian Stroke Scale พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมองมีผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome) ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการชัก โดยผู้วิจัยให้เหตุผลว่าอาการชักอาจเป็นสัญญาณบ่งชี้ถึงสมองที่เพียงแค่ว่าขาดเลือดแต่ยังไม่ตาย (penumbra) ต่างจากสมองที่เสียหายเป็นบริเวณกว้างจนไม่สามารถกำเนิดอาการชักได้แล้ว

นอกจากนี้ การที่ผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองอาจส่งผลเสียต่อการฟื้นฟูสมรรถภาพของผู้ป่วย (rehabilitation) หลังจากที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองได้ โดยจากการศึกษาของ Arntz และคณะพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มี modified Rankin scale หลังการฟื้นฟูสมรรถภาพที่แย่กว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม

Reference:

1. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. Ther Adv Neurol Disord 2016;9: 424-435.
2. Holtkamp M, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. Eur Stroke J 2017;2:103-115.
3. Myint PK, Staufenberg EFA, and Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. Postgrad Med J 2006;82:568-572.
4. Silverman IE, Restrepo L, and Mathews GC. Poststroke seizures. Arch Neurol 2002;59:195-201.

กลไกการออกฤทธิ์ของยากันชัก (mechanisms of action of antiepileptic medications)

พ.ท. น.พ.ทองแดง ฝูงใหญ่
โรงพยาบาลค่ายชิวราษฎร์ จังหวัดนครศรีธรรมราช

ยากันชัก (antiepileptic medications) เป็นยาที่ช่วยป้องกันไม่ให้เกิดอาการชัก หรือลดโอกาสการเกิดชัก ยาแต่ละชนิดออกฤทธิ์ผ่านตำแหน่งที่แตกต่างกันภายในเซลล์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของส่วนนั้น โดยอาศัยหลักการคือ การทำให้ลดลงหรือกีดการทำงานของระบบประสาทที่ปล่อยกระแสไฟฟ้าที่มากเกินไปภายในวงจรของสมองของผู้ป่วยโรคลมชัก เป้าหมายของยากกล่าวโดยรวมๆ เป็น 4 กระบวนการ (ตารางที่ 1) คือ

1. ควบคุมผ่าน voltage-gated ion channels: sodium, potassium channels
2. ยับยั้งการทำลายของสาร GABA: ผ่านทาง GABA receptors, GAT-1 transporter, GABA transaminase
3. ยับยั้งการกระตุ้นที่ synapse ผ่านทาง ionotropic glutamate receptors: AMPA receptor, NMDA-receptor
4. ออกฤทธิ์โดยตรงที่จุดปล่อยสารสื่อประสาทบริเวณ synapse: SV2A , $\alpha 2\delta$

ตารางที่ 1. แสดง Molecular target ของยากันชักในเวชปฏิบัติ

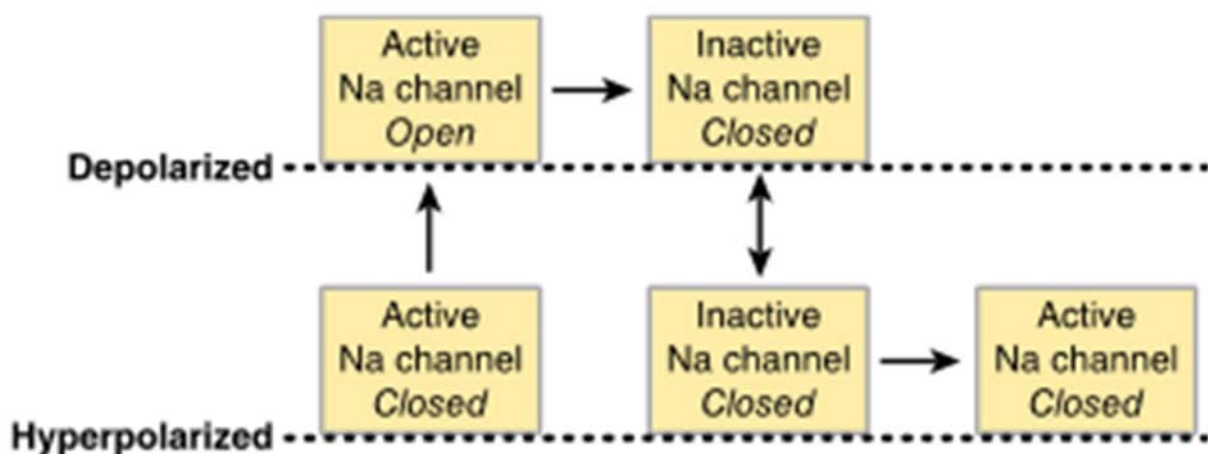
Molecular target	AEDs that act on target
<i>Voltage-gated ion channels</i>	
Voltage-gated sodium channels	Phenytoin, fosphenytoin, ^a carbamazepine, oxcarbazepine, ^b eslicarbazepine acetate, ^c lamotrigine, and lacosamide; possibly, topiramate, zonisamide, and rufinamide
Voltage-gated calcium channels	Ethosuximide
Voltage-gated potassium channels	Ezogabine
<i>GABA inhibition</i>	
GABA _A receptors	Phenobarbital, primidone, and benzodiazepines including diazepam, lorazepam, and clonazepam; possibly, topiramate and felbamate
GAT-1 GABA transporter	Tiagabine
GABA transaminase	Vigabatrin
<i>Synaptic release machinery</i>	
SV2A	Levetiracetam
$\alpha 2\delta$	Gabapentin, gabapentin enacarbil, ^d and pregabalin
<i>Ionotropic glutamate receptors</i>	
AMPA receptor	Perampanel
<i>Mixed/unknown</i>	Valproate, felbamate, topiramate, zonisamide, rufinamide, and adrenocorticotropin

อย่างไรก็ตามมีโรคลมชักบางประเภท เช่น typical generalized absence seizure ซึ่งเกิดจาก thalamocortical synchronization ซึ่งยากันชักบางตัวที่ออกฤทธิ์ตามกลไกที่ได้กล่าวข้างต้นนั้น จะไปรบกวน rhythm-generating mechanisms ที่อยู่เบื้องหลังวงจรการทำงานของ thalamocortical circuit ได้ และทำให้อาการชักชนิด absence กำเริบขึ้นมาได้ ซึ่งจะกล่าวต่อไปในบางตัว

Voltage-gated Sodium Channels

voltage-gated sodium channels เป็น channel หลักที่มีความสำคัญในการเริ่มต้นและการกระจายตัวของ action potentials ในเซลล์ประสาท โดยหลังจากเซลล์เกิด depolarization แล้วส่งผลให้เกิด synaptic activation ของ glutamate receptors (ตัวหลัก AMPA receptors) กระตุ้น sodium channels แล้วเปิด channels ให้ sodium ไหลเข้ามาภายในเซลล์ได้ แล้วก็หยุดกระตุ้นภายในเวลา milliseconds เพียงแค่ร้อยละ 1 ของ sodium current ก็สามารถก่อให้เกิด small persistent sodium current (INaP) ซึ่งกระแสนี้จะส่งต่ออย่างรวดเร็วและทำให้เกิด bursting และลด threshold ของต่อชักลง อีกทั้งถ้าเกิดต่อเนื่องต่อไปก็จะเกิดการชักตามมาได้ (1) รูปที่ 1

รูปที่ 1. วงจรการกระตุ้น Sodium Channel



ตรงช่องของตัวรับ Na channel จะประกอบด้วยโปรตีนที่ซับซ้อนหลายชนิด แต่แบ่งได้เป็นหลักๆ ได้คือ

1. α subunit ขนาดใหญ่ แบ่งออกเป็น 4 subunit ที่รูปร่างเหมือนกัน (I-IV) เป็นหน่วยย่อยที่มีบทบาทหลักในการควบคุมช่องทางเข้า อันทำให้หยุดการกระตุ้นได้อย่างรวดเร็ว
2. β subunit ขนาดเล็กอย่างน้อย 1 อันหรือมากกว่า

sodium channels มีชื่ออยู่ 9 ชนิด คือ Nav1.1 ถึง Nav1.9 ตัว Nav1.2 เป็นชนิดที่พบหลักในเซลล์ประสาทของสมอง แต่ Nav1.1 และ Nav1.6 ก็พบได้ในสมอง การเกิด mutations ของหนึ่งใน channels เหล่านี้เป็นสาเหตุของ genetic epilepsies (2)

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ sodium channels จะเรียกว่า sodium channel blockers ซึ่งเป็นยากลุ่มแรกๆ ที่นิยมใช้ ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine (metabolite licarbazepine) และ lacosamide

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ sodium channel จะมีลักษณะ use dependence ซึ่งจะ block ที่ high frequency train ของ action potential มากกว่า low frequency เพราะเป็น channel ที่เกี่ยวข้องกับ voltage dependence ยากันชักจะ block ที่ระดับสูงสุดของ depolarized ช่วงที่ชัก ตำแหน่งที่จับกับตัวรับ (binding site) ของยากันชักพบว่าจะซ้อนกันอยู่กับคุณสมบัติของยาเฉพาะที่ ซึ่งอยู่ภายในรูปของ channel ที่ S6 segment ของ domains I,II,IV ยากันชักจะจับได้อย่างแน่นหนาที่ตำแหน่งนี้ในช่วงที่เป็น inactivated state พอมี depolarized ของเซลล์ประสาทเกิดขึ้น ตัว receptor ก็จะใช้เวลานานขึ้นในภาวะ inactivated state และยังสามารถจับกับยาสะสมเพิ่มได้อีก จึงเป็นลักษณะที่เรียกว่า use- และ voltage-dependent

ยา lacosamide เป็นยาใหม่ที่ออกฤทธิ์ต่อ sodium channel แต่ก็ต่างจากยาตัวอื่นคือจะไม่ยับยั้งที่ high frequency repetitive spike ที่ time scale 100 milliseconds แต่จะยับยั้งการเกิด spike firing ใน long train spike ใน time scale 1-2 seconds หรือเรียกว่า slow inactivation (3)

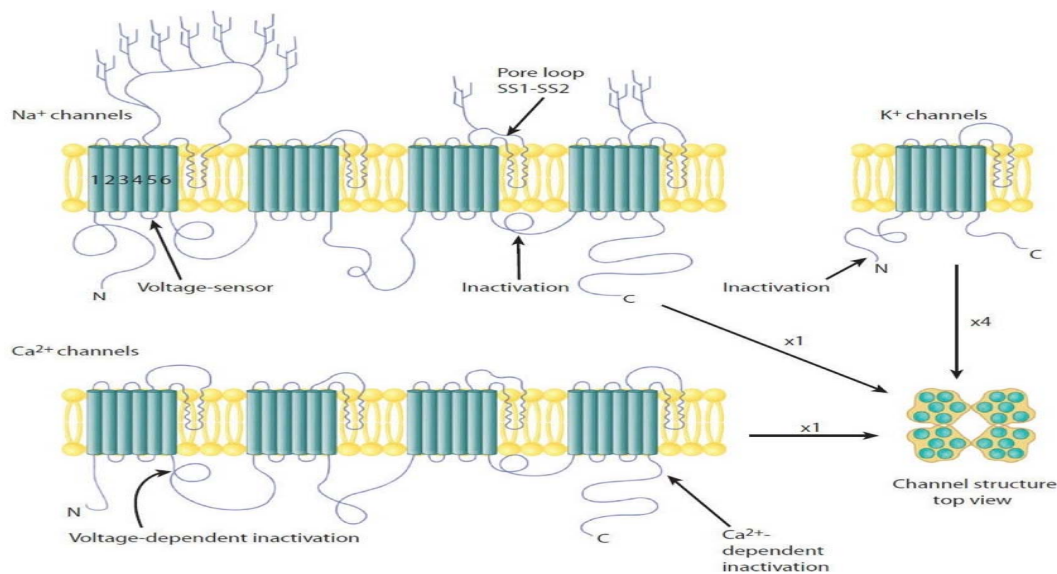
Voltage-gated Potassium Channels

พัฒนาการมาจากกลุ่ม ion channel ดั้งเดิม ซึ่งมีหน้าที่หลากหลาย การเปิด channel นี้จะช่วยผลักดันให้ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์เข้าสู่ระยะ hyperpolarized ซึ่งพร้อมที่จะเกิด repolarized depolarizing โครงสร้างหลักประกอบด้วย 4 α -subunit อีกทั้ง subunit เหล่านี้ก็มีขนาดต่างกัน จึงทำให้คุณสมบัติไม่เหมือนกัน เช่น α -subunit ที่ใหญ่สุดก็จะมี 6 segment เหมือนของ sodium, calcium channel (รูปที่ 2)

ในสมองนั้น potassium channels จะควบคุม M-current (potassium current) ซึ่งทำให้เพิ่มศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทต่อ action potential threshold Kv7 potassium channels นั้นจะมีส่วนในการปรับสภาพของความถี่ของ spike จึงเชื่อว่าจะทำให้การกำเริบของคลื่นชักได้ ณ ปัจจุบัน พบว่ามีอยู่ 5 กลุ่มด้วยกัน คือ Kv7.1 พบมากที่หัวใจ และ Kv7.2 ถึง Kv7.5 พบเฉพาะที่สมอง (4)

ยา ezogabine ซึ่งมีผลรักษา focal seizure นั้น ออกฤทธิ์ต่อ Kv7.2 - Kv7.5 จึงไม่มีผลต่อหัวใจ โดยมีการออกฤทธิ์ต่อ M Current ทำให้เกิด hyperpolarizing shift ในช่วง activation ต่อ channel เป็นสภาพเหมือนช่วงเข้าใกล้ resting potential โดยตำแหน่งจับของยา ezogabine ภายใน Kv7.2/Kv7.3 heteromers อยู่ภายใน pocket pore-lining S5 membrane segment ของ 1 subunit และที่ pore-lining S6 membrane segment ของ subunit ที่ติดกัน (5,6) เมื่อ channel เปิดทำให้ยาสามารถเข้าจับกับตำแหน่งดังกล่าว ก็จะทำให้การเปิดของ channel มีเสถียรภาพมากขึ้นอีก

รูปที่ 2. แสดงโครงสร้างที่คล้ายกันของ Voltage dependent Na^+ , Ca^{2+} และ K^+ Channels



Voltage-gated Calcium Channels

calcium channels เป็นส่วนสำคัญที่ยากันชักหลายตัวออกฤทธิ์ แต่ส่วนนี้ยังมีรายละเอียดอีกมากที่ยังไม่รู้หน้าที่ชัดเจน โครงสร้างหลักหน่วยย่อยๆ จะคล้ายกับของ sodium channels ซึ่ง α_1 -subunit ประกอบด้วย 4 homologous domains ซึ่งแต่ละ domain จะมี 6 α -helical transmembrane segments กลไกการ inactivated จะคล้ายของ sodium channels (7) นอกจากนี้แล้วยังมี subunits อื่นๆ อีก เช่น α_2 , δ , β และ γ -subunit (ที่กล้ามเนื้อหลายส่วนในสมองยังไม่ชัดเจน)

ในส่วนของ α_1 -subunit ที่สามารถระบุได้ตอนนี้มี ประมาณ 10 subtype คือ $\text{Ca}_v1.1-1.4$ (L-type), $\text{Ca}_v2.1-2.3$ (P/Q-, N- and R-type) and $\text{Cav}3.1-3.3$ (T-type) (รูปที่ 3) ส่วนที่สามารถ cloning ได้ มีชื่อ α_{1A-I} และ α_{1S} (พบเฉพาะในกล้ามเนื้อลาย) ส่วน L-, P/Q- และ N-type channels เป็น high voltage activated channels ซึ่งต้องการการ depolarization อย่างชัดเจนก่อนที่จะมีการกระตุ้น ในขณะที่ T-type channel เป็น low-voltage-activated channel และ กระตุ้นได้ที่ภาวะ relatively hyperpolarized potentials

รูปที่ 3. แสดง calcium ion channels และยากันชักที่ออกฤทธิ์ในแต่ละ subunit

Anticonvulsant	Calcium ion channel			
	L-type	N-type	P/Q-type	T-type
Carbamazepine	*			
Ethosuximide				*
Fosphenytoin	*			*
Gabapentin	?		*	
Lamotrigine		*	?	
Levetiracetam		*	?	
Oxcarbazepine (MHD)			*	*
Phenobarbital	*	*		*
Phenytoin	*			*
Topiramate	*	*		
Zonisamide				*

MHD, monohydroxy derivative.

L-type channels จะอยู่บริเวณ post-synapse และเกี่ยวข้องกับการที่ calcium จะเข้าไปภายในเซลล์ประสาท ส่วนการยับยั้ง L-type นั้นจะมีผลตามมาหลายอย่างของคลื่นสมองแบบชัก อันจะเป็นได้ทั้งฤทธิ์ยับยั้งการชักและ pro-convulsant ในโรคลมชักชนิด absence epilepsy (8) แต่อย่างไรก็ดี การยับยั้ง L-type นั้นเป็นการยับยั้งการเข้าเซลล์ของ calcium จึงต้านการชักได้ แต่ก็อาจมีผลตามมาคือไปกระตุ้น gene ที่จำเป็นต่อกระบวนการเกิดโรคลมชักได้ (9) เพราะฉะนั้นยากันชักบางตัว เช่น carbamazepine , topiramate และ phenobarbital ขนาดสูงจะมีฤทธิ์เป็นยาหลบ ส่วนผลยับยั้งชัคนั้นจะประเมินได้ยาก จึงอาจมีผลข้างเคียงที่ทำให้เกิด pro-absence ของ carbamazepine ได้

N-type และ P/Q-type channels จะอยู่ที่ บริเวณ synaptic boutons ซึ่งต้องอาศัย calcium เข้ามาในเซลล์ เพื่อไปกระตุ้นการปล่อย vesicles ของสารสื่อประสาทออกไปนอกเซลล์ที่บริเวณ synapse ตัว channels ชนิดนี้ควบคุมด้วย G protein เพราะฉะนั้นการยับยั้ง calcium channels จึงเป็นการยับยั้งการปลดปล่อยสารสื่อประสาท ยาที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้มีผลต่อการยับยั้ง N-type เช่น lamotrigine , levetiracetam , phenobarbital ขนาดสูง และ topiramate (10,11,12) ส่วนที่ยับยั้ง P-type มี lamotrigine ส่วน levetiracetam บางส่วนจะยับยั้ง P หรือ P/Q-type ได้ (13)

ในฤทธิ์ ของยา gabapentin และ pregabalin ต่อ calcium channels นั้น ยังซับซ้อนอยู่มากซึ่งจะจับเฉพาะแบบซ้ำๆแต่แรงกับ $\alpha_2\delta$ subunit และอาจจะควบคุม P/Q-type ด้วย (14) ตัวยา gabapentin อาจะยับยั้ง L-type บางส่วนนอกสมอง แต่ในสมองเองนั้นปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ (15)

T-type channels จะได้รับการกระตุ้นด้วยภาวะ low voltage ที่ relatively hyperpolarized potentials แล้วจะเริ่มเปิดด้วยระยะ depolarization อ่อนๆแล้วก็หยุดการกระตุ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งในส่วนของ thalamo-cortical tract จะเริ่มเปิดระหว่างช่วง repolarization แล้ว calcium จะเริ่มเข้ามาภายในเซลล์ ช่วง depolarization แล้วเกิด action potential ตามมา การเกิด spike ของเซลล์ประสาทใน thalamo-cortical tract จะกระตุ้นให้เกิดการรวบรวมการทำงานของเซลล์ประสาทในส่วน of neocortex เพื่อมายับยั้ง ผ่านมาทางเซลล์ประสาทของ reticular thalamic tract แล้วเกิด hyperpolarization ของเซลล์ประสาทใน thalamo-cortical tract ยา ethosuximide ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง T-type นี้ ซึ่งใช้รักษา absence seizure แต่ก็มีข้อมูลบางงานวิจัยบอกว่ายาตัวนี้ไม่ได้มีผลต่อกระแสของแคลเซียม แต่พบว่ามีผลต่อการควบคุม neuronal burst โดยการลดลงของกระแสโซเดียมและอาจเป็นไปได้ว่าน่าจะมีผลต่อกระแส calcium-dependent potassium ด้วย (16) แต่ถึงอย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาปัจจุบันส่วนใหญ่ก็พบว่ายาตัวนี้มีฤทธิ์ยับยั้ง T-type ในระดับความเข้มข้นของการรักษา (17) ยา zonisamide และยาตัวอื่นๆ ที่มีผลยับยั้ง absence seizure นั้น พบว่ามีกลไกการยับยั้ง T-type calcium channels (18) ตัว T-type channel นี้มี 3 ชนิดที่แตกต่างกันตามบริเวณของสมอง ซึ่งพบว่า ยา phenytoin และ barbiturate จะยับยั้ง T-type ที่ dorsal root ganglion (ซึ่ง valproic acid มีผลตรงนี้อ่อนมาก) แต่มีผลต่อ T-type ที่ thalamus เล็กน้อย (19) นอกจากนี้ phenytoin ยังมีผลต่อ low voltage calcium channel subtype อื่นอีก เช่นที่ hippocampus (16) มีข้อมูลว่า บาง T-type calcium channel อาจจะมีส่วนทำให้เกิด bursting ของเซลล์ประสาทที่เป็นลมชัก ใน hippocampus ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ที่ T-type calcium channel ก็มีผลต่อโรคลมชักแบบเฉพาะที่ได้ (20)

$\alpha 2\delta$ -1

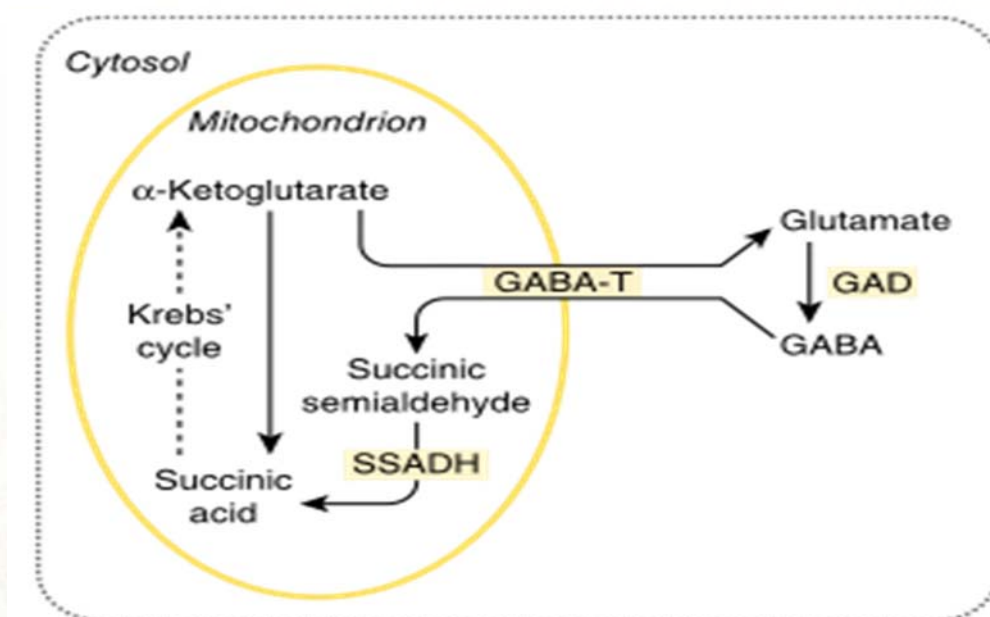
ยา gabapentinoids ได้แก่ gabapentin และ pregabalin ออกฤทธิ์โดยจับกับ $\alpha 2\delta$ -1 protein, อันเป็นส่วนประกอบเสริมของ subunit of voltage-gated calcium channels (42,43) $\alpha 2\delta$ -1 อยู่หลายที่ในสมอง โดยพบในส่วน presynaptic site ของเซลล์ประสาท excitatory พบว่ามีความหนาแน่นมากขึ้นที่บริเวณที่มีการชักทั้ง hippocampus, neocortex และ amygdala ตรงกันข้าม กลับไม่พบ $\alpha 2\delta$ -1 ที่ thalamus จึงเป็นเหตุผลว่า gabapentin ไม่มีผลต่อลมชัก absence

ตรวจว่า $\alpha 2\delta$ มี 4 แบบ แต่ที่ gabapentin ออกฤทธิ์นั้นมีแค่ $\alpha 2\delta$ -1 และ $\alpha 2\delta$ -2 มีประเด็นที่น่าสนใจคือการเกิด deletion ของ $\alpha 2\delta$ -1 หรือ $\alpha 2\delta$ -2 ในหนู (mice) มีความสัมพันธ์กับ absence epilepsy และเพิ่มโอกาสที่จะชักง่ายขึ้น (44,45) ช่องทางตำแหน่งที่แน่นอนของ $\alpha 2\delta$ -1 ที่ยา gabapentin และ pregabalin ใช้จับ ยังไม่สามารถอธิบายได้ดังก่อน (46) แต่ก็มีบางงานวิจัยพบว่า ยากลับไปมีผลยับยั้ง calcium channels ตามที่ทราบแล้วว่า calcium สัมพันธ์กับการปล่อยสารสื่อประสาท (47,48,49)

GABA และ GABA receptors

GABA (gamma-aminobutyric acid) เป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้งที่สำคัญตัวหนึ่งในสมอง โดยร่างกายจะเปลี่ยน glutamate ไปเป็น GABA ด้วยเอนไซม์ glutamic acid decarboxylase (GAD) ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของ GABA ผ่านทางตัวรับ คือ GABA receptors มี 3 subtype คือ GABA_A, GABA_B และ GABA_C receptors (ที่ retina) สาร GABA นั้นมีข้อมูลว่ามีฤทธิ์ยับยั้งโรคลมชักได้ และ GABA เองจะถูกทำลายโดย GABA transaminase ไปเป็น succinic semialdehyde ไปเป็น α -ketoglutarate เติม amino group กลับไปเป็น glutamate ตามรูปที่ 4

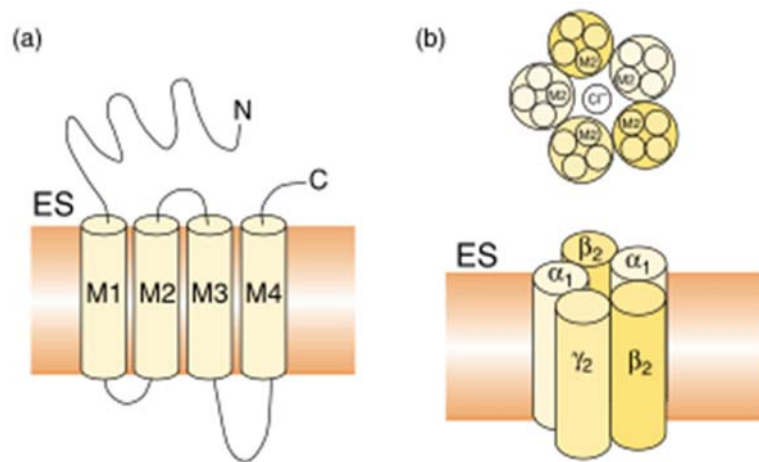
รูปที่ 4. แสดงกระบวนการสร้างและเปลี่ยนแปลงระหว่าง GABA และ Glutamate



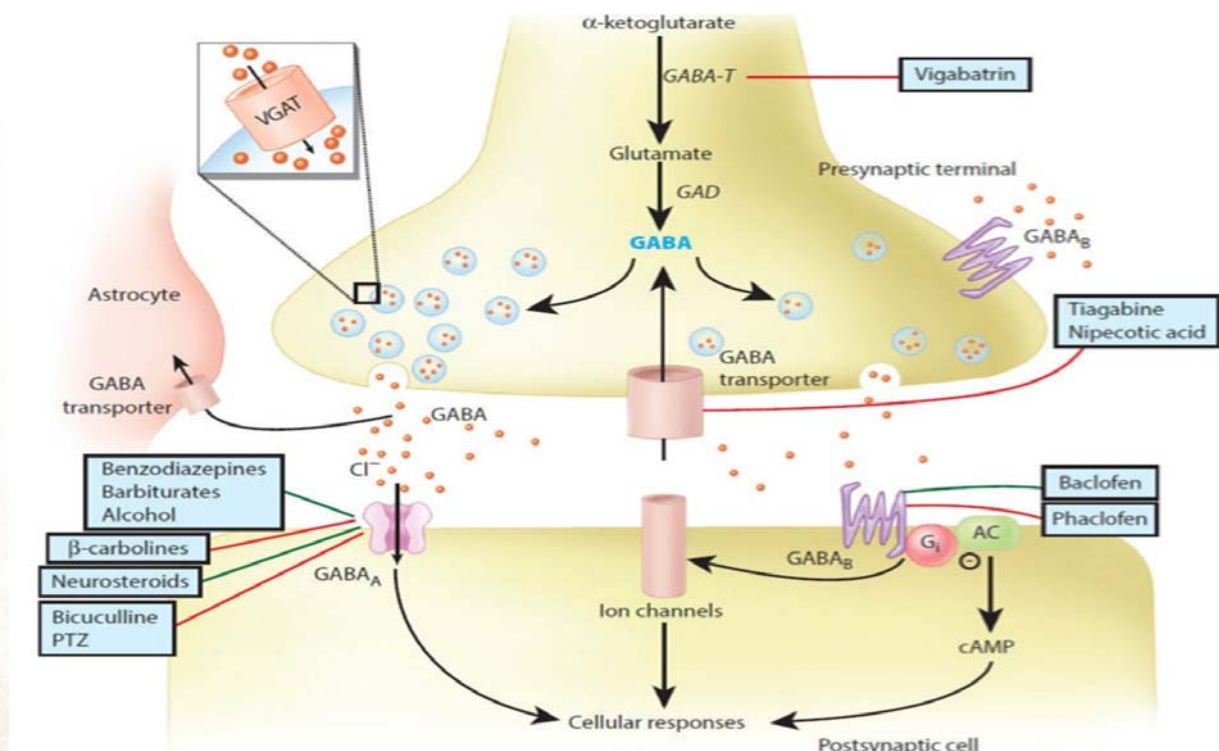
GABA_A receptor

มีมากที่สุดที่ post-synaptic ของสมอง (ส่วนของ pre-synaptic จะมีบริเวณ spinal cord และบริเวณเฉพาะบาง ส่วนในสมองเท่านั้น) มีรูปร่างเป็น heteropentameric channels คือมี 5 subunits โดยแบ่งเป็น 7 ประเภท คือ α , β , γ , δ , σ , ϵ and π แต่ละ subunit ก็ประกอบด้วย 4 transmembrane segments (M1-M4) โดย M2 จะอยู่ด้านใน ติดกับรูเปิด ตามรูปที่ 5-7

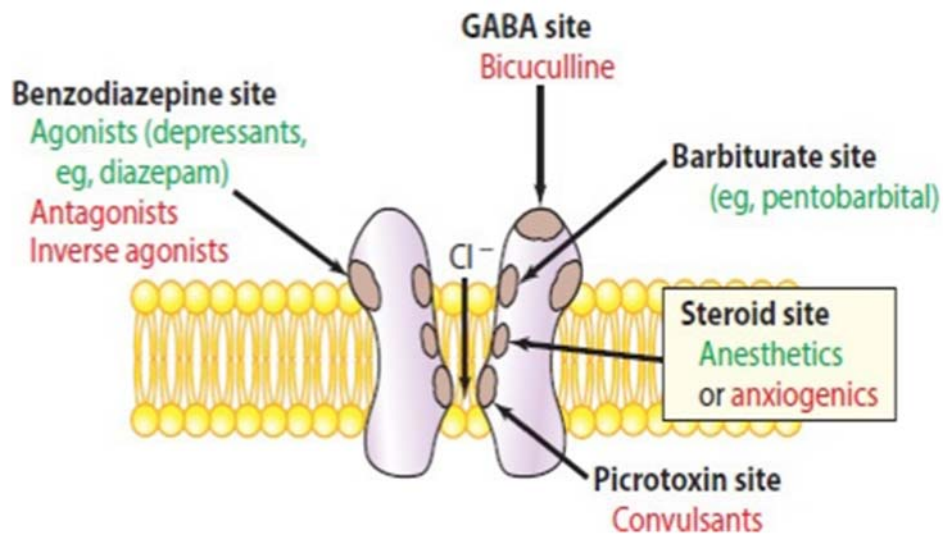
รูปที่ 5. แสดงโครงสร้าง GABA_A receptors



รูปที่ 6. แสดงโครงสร้างโดยรวมของ GABAergic synapse



รูปที่ 7. แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ จับกับตัวรับ GABA ของยา



ส่วนประกอบของ subunit เหล่านี้จะเป็นตัวควบคุม ประจุแร่ธาตุที่จะผ่านได้และจะมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นได้ ในระหว่างที่เกิดลมชักขึ้นมา การกระตุ้น GABA_A receptor จะทำให้เกิดการยับยั้งการส่งกระแสประสาท ในช่วงแรกๆ และรวดเร็วได้ เนื่องจาก GABA_A receptor นั้นมีความเอื้อต่อการผ่านของ Cl⁻ และ bicarbonate ผ่านชั้นเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งควบคุมด้วย K/Cl co-transporter , KCC2 (21) ในเซลล์ประสาทของสัตว์ที่โตมวัยแล้ว จะมีปริมาณ Cl⁻ น้อยกว่านอกเซลล์ ในภาวะสมดุลจะมีประจุไฟฟ้าเป็นลบ มากกว่าช่วง resting potential เมื่อมีการกระตุ้น GABA_A receptor จะทำให้ Cl⁻ ทะลักเข้าเซลล์ และเกิด hyperpolarization แต่ในกรณีที่เกิดความผิดปกติ ของสมดุลการควบคุม Cl⁻ จะทำให้ Cl⁻ เข้าเซลล์มากขึ้นๆ จนภายในเซลล์มีความเป็นประจุบวกมากขึ้น จึงกลับกลายเป็น depolarization อันทำให้เกิดการกระตุ้นมากกว่าการยับยั้ง ยาบางตัวที่ไปยับยั้ง carbonic anhydrase เช่น acetazolamide, topiramate, zonisamide จะไปลดปริมาณ bicarbonate ในเซลล์ ทำให้ลดการตอบสนองต่อ depolarization ได้ (22)

ยาในกลุ่ม benzodiazepine เป็นกลุ่มที่ออกฤทธิ์ผ่าน GABA_A receptor ที่มี α_1 , α_2 , α_3 or α_5 - subunit ร่วมอยู่กับ 1 หน่วยของ γ -subunit (23) ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อตำแหน่งของ subunit ที่ต่างกันก็จะ มีผลต่อ pharmacodynamics ต่างกันไป อีกทั้งยังขึ้นอยู่กับความหลากหลายของการกระจายตัวของ receptor ในสมอง ด้วย เช่น α_1 -subunit receptor จะมีผลต่อส่วนใหญ่คือการหลับ จึงเป็นการอธิบายได้ว่า ยา zolpidem ซึ่งออกฤทธิ์ จำเพาะต่อ α_1 -subunit จะทำให้หลับอย่างชัดเจน แต่มีฤทธิ์กันชักน้อยมาก (24) ส่วนยา barbiturate นั้น จะมีความ จำเพาะน้อยกว่า benzodiazepine แต่ก็ทำให้ยืดเวลาการเปิดของช่อง receptor ได้นานขึ้น อีกทั้งในขนาดสูงๆของ barbiturate จะกระตุ้นโดยตรงต่อ GABA_A receptor จึงทำให้หลับได้ ยา propofol ก็มีฤทธิ์เช่นเดียวกัน (22) ยา topiramate สามารถมีผลต่อ GABA_A receptor ได้ แต่กลไกยังไม่ชัดเจนนัก

ภายในตัว GABA_A receptor ยังมีตำแหน่งอื่นอีกที่สามารถควบคุมด้วย zinc (25) โดยพบว่า zinc สามารถกระตุ้น GABA_A receptor ให้เกิดการยับยั้งได้ในสมองส่วน hippocampus ที่เป็นลมชัก สาร neurosteroids มีผลต่อ GABA_A receptor ด้วย แต่ยังอยู่ในการวิจัย จึงเป็นการอธิบายได้ว่าทำไมการเปลี่ยนแปลงระดับของ neurosteroids จึงมีผลต่อการชัก ในบางช่วงเวลาของประจำเดือนของผู้หญิง

การกระตุ้น GABA_A receptor บางครั้ง อาจจะกระตุ้นให้เกิดการชักใน ผู้ป่วย absence seizure ได้ ทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์เฉาะและไม่เฉาะ ในส่วนของ GABA_B receptor เองก็ทำให้เกิด hyperpolarization ของ thalamocortical neuron และมีฤทธิ์เป็น pro-absence ได้ด้วย (26) แต่ clonazepam สามารถยับยั้ง thalamic reticular neurons ได้ อาจเป็นได้ว่าเนื่องจากมีปริมาณของ α_3 -containing GABA_A receptors (27)

GABA_B receptor

มีทั้งที่บริเวณ pre และ post synaptic เป็นตัวรับชนิด G protein coupling อันประกอบไปด้วย GABA_{B1a} or GABA_{B1b} and GABA_{B2} subunits การกระตุ้น GABA_B receptor จะทำให้เกิดการยับยั้ง adenylyl cyclase , ยับยั้ง voltage-gated calcium channels และ กระตุ้น G-protein-linked inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) , ผลต่อ post- synaptic จะเป็น hyperpolarization ที่ยาวนานขึ้น และยับยั้งการปล่อยสารสื่อประสาทให้ช้าลง

เนื่องจาก GABA_B receptor จะอยู่ห่างจากจุดที่มีการปล่อยสารสื่อประสาท GABA ออกมาจึงทำให้เกิดการกระตุ้นลดลงเป็นช่วงๆ ลักษณะ oscillatory จึงมีการเสนอว่า การกระตุ้น post-synaptic ลักษณะนี้ต่อ thalamus เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด absence seizure ได้ ในส่วนของ pre-synaptic GABA_B receptor เมื่อมีการกระตุ้นจะเป็นการยับยั้งการปล่อย GABA ซึ่งเป็น autoregulation และยังเป็น การยับยั้งการปล่อย glutamate อีกด้วย ที่บริเวณ excitatory post-synapse ทั้งนี้การกระตุ้น GABA_B receptor จะมีผลกับที่ post-synapse ด้วย อันเป็นสิ่งที่ซับซ้อน พยากรณ์ผลได้ยาก ผลของการกระตุ้น GABA_B receptor นั้นก็มีหลากหลายรูปแบบ อันหนึ่งที่มีข้อมูลว่าเหมือนจะเป็นการทำให้เกิด pro-absence ได้ แต่ตรงกันข้ามสารที่ออกฤทธิ์ต้านต่อ GABA_B receptor กลับมีผลด้านการเกิด absence ได้ แต่ก็เป็น proconvulsant ในรูปแบบการชักประเภทอื่นๆ ได้อีกด้วย

การนำ GABA เข้าสู่ระบบ (uptake) และ แยกสลาย (breakdown)

การควบคุมการทำงานของ GABA คือ การยับยั้ง GABA uptake หรือยับยั้ง GABA breakdown ซึ่ง metabolized ด้วย GABA transaminase ไปเป็น succinic semialdehyde และเปลี่ยนกลับไปเป็น glutamate ในกระบวนการนี้

ตัวยา vigabatrin มีฤทธิ์ยับยั้ง GABA transaminase แบบถาวรจึงทำให้มีปริมาณ GABA ในเซลล์ที่มากขึ้น และเป็นการเพิ่ม vesicles ของ GABA ด้วย เป็นการยับยั้งการส่งสารสื่อประสาทอีกแบบ (27) นอกจากนี้ยังทำให้ปริมาณ GABA นอกเซลล์เพิ่มขึ้น จึงทำให้การ uptake GABA ลดลงไปบางส่วน

GABA ที่ถูกหลั่งออกมานั้น จะถูกตัวนำพา ไปที่เซลล์ประสาท และ glia เซลล์ ด้วย Na/Cl -coupled GABA transporters (GAT) ซึ่งสามารถขนถ่ายต้านแรง osmotic ได้ ในปัจจุบันสามารถจำลอง GAT ได้ 4 ชนิด คือ GAT-1,2,3 และ BGT-1 โดยที่ GAT-1 จะพบที่ pre-synaptic ของ GABAergic neuron, glia ส่วน GAT-3 จะพบที่ astrocyte, glia เซลล์ แต่ของ GAT-2 ยังระบุได้ไม่ชัดเจน ส่วนการควบคุม GABA uptake และ GAT express จะควบคุมโดย protein kinase C

การเพิ่มขึ้นของ GABA นอกเซลล์ สามารถมีผลตรงข้ามกันได้ คือ

1. ทำให้ extrasynaptic GABA_A receptors มีความแนบแน่นในการจับที่สูง และต้องการทำให้เจือจาง
2. จะลดการตอบสนองของ GABA_A receptors ต่อ GABA นอกเซลล์ ที่บริเวณ synapse

การยับยั้งการ uptake GABA ในห้วงเวลาที่อยู่บริเวณ synapse นั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยคือ ความจำเพาะ ความเข้มข้น อัตราการขนถ่าย ของ GAT อีกทั้ง รูปร่างและที่ว่างนอกเซลล์ ยังมีการแปรผกผันไปตามช่วงอายุด้วย คือ ในคนอายุน้อยนั้น การยับยั้งการ uptake GABA จะไม่มีผลต่อ inhibitory postsynaptic current (IPSC) ในขณะที่คนสูงวัยจะมีผลทำให้ IPSC ยาวนานขึ้นได้ (71) ฉะนั้นการคาดการณ์ผลที่เกิดจากการยับยั้ง uptake GABA จึงเป็นไปได้ยาก เพราะขึ้นอยู่กับช่วงเวลาและตำแหน่งของ GABA ที่อยู่บริเวณ synapse การล้นทะลักของสารสื่อประสาท GABA จะมีผลกับทั้ง GABA_A receptors และ GABA_B receptors ด้วย แต่สภาวะที่กระแส IPSC เกิดขึ้นเองจะเป็นผลมาจาก GABA_A receptors มากกว่า GABA_B receptors ส่วนในสภาวะที่เกิดจากการกระตุ้นที่แรง หรือเกิดจากการทำงานประสานกันของเซลล์ประสาทหลายๆตัวจะสามารถกระตุ้น GABA_B receptors ที่ post-synapse ได้ การกระตุ้นเซลล์ประสาทอย่างต่อเนื่องระหว่างที่กำลังชักอยู่มักเป็นสาเหตุทำให้เกิดการตอบสนองแบบ depolarization ของ GABA_A receptors จึงเกินเลยกว่าการยับยั้ง กลับกลายเป็นการกระตุ้นมากกว่า ยาบางตัวเช่น tiagabine จะมีศักยภาพในการทำให้เกิดการตอบสนองแบบ depolarization ได้ จึงเป็นที่กังวลว่ายานี้จะกระตุ้นให้เกิดชักขึ้นมาได้

Glutamate และ Glutamate receptor

glutamate เป็น กรดอะมิโนที่ไม่ใช่กรดอะมิโนหลักและไม่ผ่าน blood- brain barrier แต่สามารถสร้างได้จากสารตั้งต้นหลายๆตัว เช่น α-ketoglutarate (an intermediate of the Krebs' cycle), glutamine, ornithine and proline และตัวเอนไซม์ GABA transaminase มีส่วนในการสร้าง glutamate ฉะนั้นยาบางตัว เช่น vigabatrin ซึ่งยับยั้งเอนไซม์นี้ จึงทำให้ลดการสร้าง glutamate ได้ สาร glutamate จะพบมากในเนื้อเยื่อสมอง เป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้นและจะถูกขนถ่ายเข้าสู่ vesicles ด้วยตัวนำพาเฉพาะและการดึงเอา glutamate ออกมา เชื่อว่าเป็นกลไกหนึ่งในการหยุดชัก ส่วนความผิดปกติของการ uptake glutamate ก็เป็นสมมุติฐานหนึ่งว่าจะก่อกำเนิดชักได้ ฉะนั้นยาที่มีฤทธิ์ปรับแต่ง uptake glutamate ได้จึงน่าจะกันชักได้

ตัว glutamate จะมีมากในเซลล์ ประมาณ 10 mmol ซึ่งสูงกว่านอกเซลล์ ประมาณ 5,000 เท่า (~ 2 μ mol)
การ uptake glutamate จะมีความจำเพาะสูงมากต่อ glia เซลล์

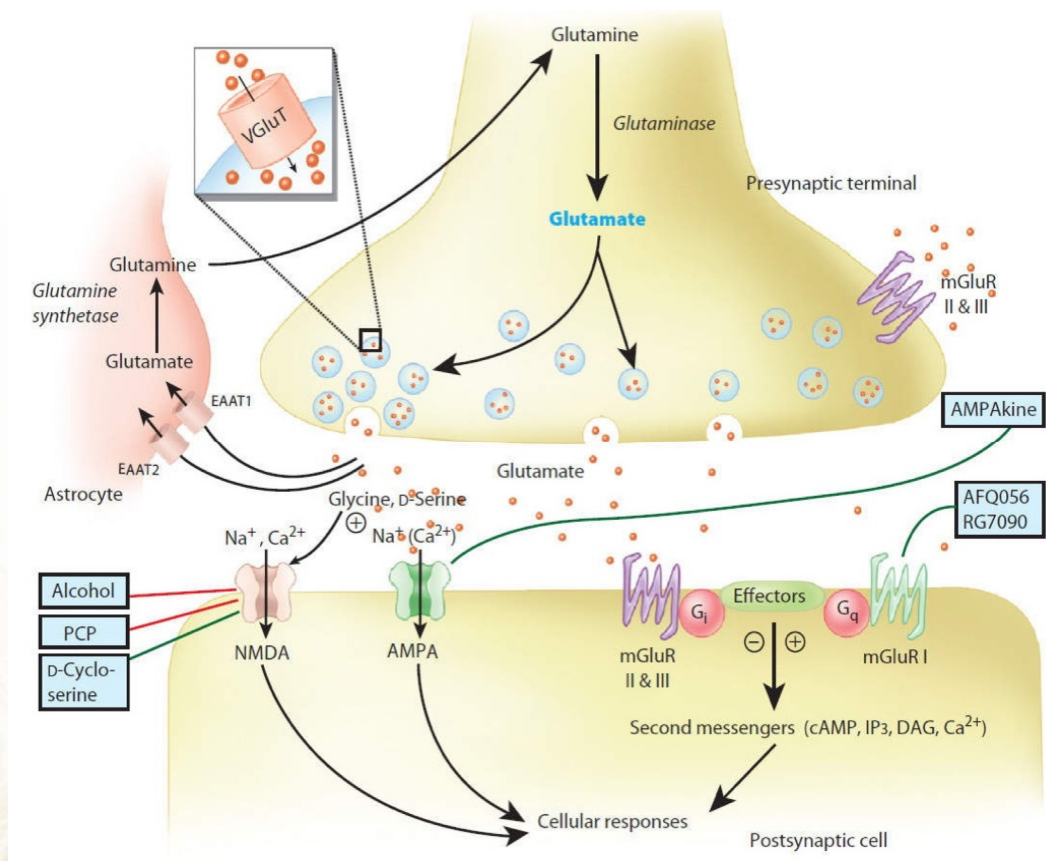
glutamate จะออกฤทธิ์ โดยตรงต่อ receptor 3 ชนิดใหญ่ ๆ (ตารางที่ 2 และรูปที่ 8) คือ

1. Non-NMDA : AMPA , Kainic acid (KA) receptor
2. NMDA receptor
3. Metabotropic glutamate receptor

ตารางที่ 2. แสดงการแบ่งชนิดย่อยของ Glutamate receptor

Non-NMDA receptors			
	Kainate	AMPA	NMDA receptors
Subunits	GluR5 (GluK1) GluR6 (GluK2) GluR7 (GluK3) KA1 (GluK4) KA2 (GluK5) —	GluR1 (GluA1) GluR2 (GluA2) GluR3 (GluA3) GluR4 (GluA4) —	NR1 NR2A NR2B NR2C NR2D NR3
Associated ion conductance	—	Na ²⁺ (Ca ²⁺ for AMPA receptors lacking the GluR2 subunit)	Ca ²⁺ , Na ²⁺
EC ₅₀ for glutamate	—	500 μ mol	2–3 μ mol

รูปที่ 8. แสดงโครงสร้างโดยรวมของ Glutamate synapse



1. AMPA และ Kainate receptors

- Non NMDA receptor โดยหลักใหญ่แล้วมักจะสัมพันธ์กับ Na ion และสัมพันธ์กับการทำให้เกิดการส่งกระแสประสาทแบบ fast excitatory โดยตัว receptor แบ่งย่อยออกเป็น 4 subunits และมีชื่อ ความจำเพาะ ความไวต่อประจุไฟฟ้าของแร่ธาตุ ที่ต่างกัน ตามรายชื่อในตารางที่ 2. receptor ใดที่ไม่มี Glu- R2 จะไวต่อประจุ calcium ถ้าปริมาณ glutamate ที่มากพอได้ในระดับหนึ่งจึงจะสามารถทำให้ channel เปิดแล้วเกิด depolarization อย่างรวดเร็ว พบว่าระดับความเข้มข้นของ glutamate ที่ประมาณ 500 μmol จะทำให้ AMPA receptor ตอบสนองได้ครึ่งหนึ่งของการตอบสนองสูงสุด (EC_{50})

- ยา perampanel เป็น selective, noncompetitive allosteric AMPA-receptor antagonist
- ยา topiramate ที่ระดับความเข้มข้นสูง ออกฤทธิ์ที่ AMPA/kainate receptors (28) ซึ่งก็ยังไม่ชัดเจนว่า เป็น ผลกันชักหรือว่า ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับความเข้มข้นของยา
- ยา levetiracetam สามารถยับยั้ง AMPA receptor ที่ระดับความเข้มข้นทางคลินิก (29)

Kainate receptor นั้น พบที่ post-synaptic neuron ใน เซลล์ exciting interneuron, pre-synaptic ของ principal เซลล์ โดย presynaptic receptors สามารถทำให้เกิดการเพิ่มขึ้น หรือลดลงของการหลั่งสารสื่อประสาทขึ้น อยู่กับ subtype และ เป้าหมาย โดย axonal kainate receptors จะสามารถทำให้เกิด axonal excitability และนำไปสู่การเกิด ectopic action potentials. แต่ก็คาดเดาได้ยากว่าการกระตุ้น kainate receptor นั้นจะเป็น pro- หรือ anti-ictogenic (30) แต่อย่างไรก็ตามก็มีบางข้อมูลว่า agonist kainic acid จะเป็นตัวกระตุ้นชัก และ kainate antagonists จะเป็นตัวที่มีฤทธิ์ต้านชักได้ (30) แต่ก็มีรายงานหนึ่งการศึกษาที่บอกว่า agonist GluR5 สามารถเป็น antiepileptic ได้ (31)

2. NMDA receptors

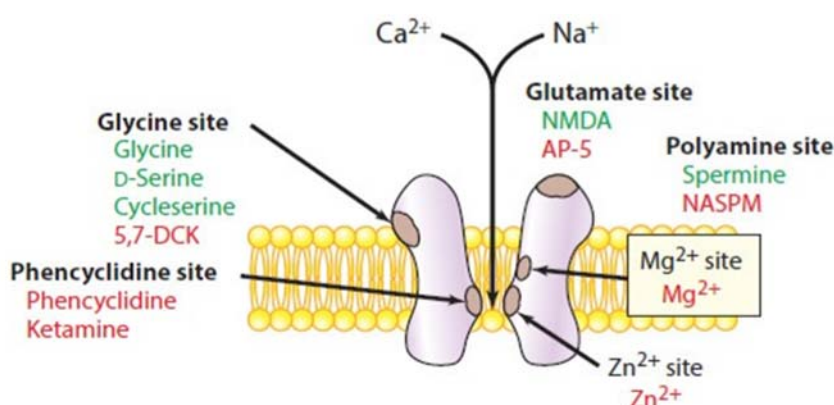
เป็น channel ที่ไวต่อการผ่านของ calcium และ sodium ions ส่วนประกอบของ receptor จะมี NR1 subunits หลายอัน และจะมี NR2 subunit (NR2A, B, C or D) และ NR3 อย่างน้อย 1 อัน ตัว receptor จะมีตำแหน่งที่เฉพาะจับกับ glycine และ glutamate อย่างแนบแน่น เหมือนกับ ตำแหน่ง ที่เฉพาะสำหรับ polyamines และ zinc สำหรับ ความเข้มข้นของ glutamate ขนาดต่ำก็สามารถกระตุ้น NMDA receptor ได้ โดยมีค่า EC_{50} ประมาณ 2–3 μmol ของ glutamate (ซึ่งจะต่ำกว่าของ AMPA มาก) เพราะฉะนั้นระดับความเข้มข้นของ glutamate จึงมีอิทธิพลต่อ NMDA receptor เป็นอย่างมาก ยิ่งเป็นช่วงที่มีการทะลักของ glutamate เช่นระหว่างกำลังชัก ตัว receptor จะเสื่อมถอยอย่างช้าๆ ทำให้เกิด depolarization ในหัวเวลาเป็น 100 millisecond ซึ่งทำให้เกิด bursting ของชักขึ้นมาได้

การกระตุ้น NMDA ด้วย glutamate จะต้องอาศัย depolarization เพื่อปลดปล่อย Mg ที่อุดปากรูเปิดของ receptor ไว้ออกไปแล้วจึงเกิดกระแสของ sodium หรือ calcium เข้าไปในรูเปิดนั้น หลังจาก calcium เข้ามาในเซลล์ก็จะเกิดกระบวนการหลายอย่างภายในเช่น phosphorylation ของ protein ที่สามารถทำให้เกิด long-term synaptic potentiation หรือทำให้เกิดการตายของเซลล์ก็ได้ หลังจากนั้นก็จะเกิด repolarization ของเซลล์ประสาททำให้ Mg กลับมาอุดรูของ receptor อีกครั้ง ปัจจุบัน NMDA receptor จึงเป็นเป้าหมายหลักหนึ่งในการหยุดชักเพราะ เป็นการป้องกัน ผลที่จะตามมาอีกหลายอย่างดังที่กล่าวมาได้ เช่น ในผู้ป่วยที่ชักต่อเนื่องไม่หยุด ในช่วงเวลาปกติ การ synapse แบบ excitatory postsynaptic potential (EPSP) ของ non-NMDA receptor จะใช้เวลาน้อยกว่า ชนิด NMDA receptor

NMDA receptors มีจุดจับของตัวที่จะมากระตุ้นได้หลายตำแหน่ง (รูปที่ 9) เช่น zinc, glycine และ polyamines จึงเชื่อว่าถ้ามีอาการควบคุม receptor โดยผ่านทางเหล่านี้ก็น่าจะลดการตอบสนองต่อ glutamate และการเปิดของ channel ได้อีกทาง เช่น felbamate จะจับที่ glycine และปรับเปลี่ยนการทำงานของ receptor ได้ (32)

ปัจจัยอื่นๆ ที่จะมีผลต่อ NMDA receptors ได้ เช่น pH, redox state และ phosphorylation ซึ่งเป็นอีกเป้าหมายที่น่าสนใจของยาใหม่ๆ หรือยาที่มีผลต่อ glutamate uptake จะมีผลต่อการทำงานของ NMDA receptor ได้และหยุดชักด้วยเช่นกัน (33)

รูปที่ 9. แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ จับกับตัวรับ NMDA ของยา



3. Metabotropic glutamate receptors

เป็น receptor ชนิด G-protein-linked receptors แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ

Group I receptor จะพบส่วนใหญ่บริเวณ postsynaptic ซึ่งเป็นตัวทำให้ calcium เข้าภายในเซลล์ได้มากขึ้น และ calcium จากภายในก็จะถูกปลดปล่อยออกมา แล้ว depolarization ด้วยการยับยั้งกระแสของ potassium เชื่อว่า Group I receptor มีส่วนในกระบวนการเสื่อมถอยของเซลล์ประสาท โดยพบว่า group I antagonists มีผล neuroprotective และ กันชักด้วย ในส่วนของ group I receptors ที่บริเวณ presynaptic สามารถเพิ่มการกระตุ้นการปลดปล่อยสารสื่อประสาทได้ ตรงกันข้ามกับ group II และ III metabotropic glutamate receptors ที่บริเวณ presynaptic จะทำให้เกิดการยับยั้งการปลดปล่อยทั้ง GABA และ glutamate การที่สามารถเลือกออกฤทธิ์กระตุ้นได้เฉพาะ group II receptors ที่ GABA synapses ของเซลล์ interneurons ทำให้เกิดการยับยั้ง interneurons เอง (ลดการกระตุ้นของระบบ) ยาเหล่านี้มีที่ใช้ในการต้านชักของกลุ่มโรคลมชักทางพันธุกรรม (34,35,36,37,38)

Synaptic Release

SV2A เป็น membrane glycoprotein บริเวณ secretory vesicle ที่ใช้ขนถ่ายสารสื่อประสาทเพื่อจะปลดปล่อยออกนอกเซลล์ ของเซลล์ประสาท เซลล์ต่อมไร้ท่อ และอาจมีที่เซลล์ภูมิคุ้มกันด้วย ซึ่งเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ ของ levetiracetam (39,40) มีความจำเพาะ แต่รายละเอียดกลไกในการจับของยาต่อ SV2A แล้วป้องกันชักได้ ยังไม่ค่อยชัดเจนนัก หน้าที่ของ SV2A เองก็ยังไม่ชัดเจนในทุกรายละเอียด แต่มีข้อมูลบางส่วนว่า ต้องใช้ calcium ร่วมในการปลดปล่อยออกนอกเซลล์ , ช่วยในการเก็บสารสื่อประสาทเอาไว้ ใน vesicles และจัดระเบียบ vesicles พร้อมทั้งการขนถ่าย vesicle ด้วย ตัวยา levetiracetam ไม่ได้ออกฤทธิ์อย่างรุนแรงต่อ SV2A ถึงขั้นเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง protein แต่อย่างไร

ได้มีอาการทดสอบการทำลายยา levetiracetam ที่มีต่อการขนถ่ายบริเวณ synapse ในสไลด์เนื้อเยื่อสมอง (41) พบว่ายาไม่มีผลต่อสรีรวิทยาของ synapse ที่ low frequency activation แต่ยามีผลลด การหลั่งทั้งสารสื่อประสาท ชนิดกระตุ้นและชนิดยับยั้ง ระหว่างช่วง high frequency activation การที่ยาออกฤทธิ์โดยขึ้นกับระดับความถี่ จึงสิ่งหนึ่งที่บอกว่ายานี้เหมาะกับการรักษาลมชักเฉพาะบางการแสดงออก

สรุป

จากข้อมูลที่ได้ที่กล่าวมาจะเห็นว่าการใช้ยากันชักให้ตรงต่อตำแหน่งออกฤทธิ์ของโรคลมชักที่เหมาะสมก็จะให้ผลการรักษาได้ดี อย่างไรก็ตามยากันชักอาจมีผลข้างเคียง รวมถึงอาจทำให้อาการชักแย่ลงได้ นอกจากนี้การออกฤทธิ์ของยากันชักบางตัวสามารถออกฤทธิ์ที่หลายจุดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลายๆอย่างในสมองพร้อมๆกันได้ ยากันชักบางตัวถึงแม้จะไม่สามารถแสดงกระบวนการออกฤทธิ์ได้ชัดเจนแต่ทางทดลองวิจัยในสัตว์และก็สามารถหยุดชักได้ สามารถนำมาใช้แล้วในเวชปฏิบัติ ดังนั้นการทราบกลไกการออกฤทธิ์และตำแหน่งออกฤทธิ์ของยากันชักนั้น สามารถช่วยพัฒนาเพื่อให้ได้มาซึ่งยาที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อโรคลมชักมากขึ้น ส่งผลให้เพิ่มประสิทธิภาพการหยุดชักได้ดีขึ้น และสามารถลดผลข้างเคียงจากยาได้ อีกทั้งการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมกับอาการโรคลมชักของผู้ป่วยทั้งเริ่มใช้เพียงตัวเดียว หรือพิจารณาใช้ยาหลายตัวที่ออกฤทธิ์ส่งเสริมกัน ซึ่งปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยากันชักที่แต่ละตัวออกฤทธิ์ต่างที่กันเพื่อจุดประสงค์ในการหยุดชักอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น (50, 51)

เอกสารอ้างอิง

1. Stafstrom CE. Persistent sodium current and its role in epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2007;7(1):15–22.
2. Olivia M, Berkovic SF, Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(11):1849–1859.
3. Niespodziały I, Leclère N, Vandenplas C, et al. Comparative study of lacosamide and classical sodium channel blocking antiepileptic drugs on sodium channel slow inactivation. *J Neurosci Res.* 2013;91(3):436–443.
4. Brown DA, Passmore GM. Neural KCNQ (Kv7) channels. *Br J Pharmacol.* 2009;156(8):1185–1195.
5. Wuttke TV, Seeböhm G, Bail S, et al. The new anticonvulsant retigabine favors voltage-dependent opening of the Kv7.2 (KCNQ2) channel by binding to its activation gate. *Mol Pharmacol.* 2005;67(4):1009–1017.
6. Lange W, Geissendörfer J, Schenzer A, et al. Refinement of the binding site and mode of action of the anticonvulsant Retigabine on KCNQ K⁺ channels. *Mol Pharmacol.* 2009;75(2):272–280.
7. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Ann Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 521–555.
8. Van Luijcklaar EL, Ates N, Coenen AM. Role of L-type calcium channel modulation in nonconvulsive epilepsy in rats. *Epilepsia* 1995; 36: 86–92.
9. Hassan H, Grecksch G, Ruthrich H, Krug M. Effects of nifedipine, an antagonist of L-type voltage-dependent calcium channels, on kindling development, kindling-induced learning deficits and hippocampal potentiation phenomena. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1841–1850.
10. Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, Bernardi G. Lamotrigine inhibits Ca²⁺ currents in cortical neurons: functional implications. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 113–116.
11. Wang SJ, Huang CC, Hsu KS, Tsai JJ, Gean PW. Inhibition of N-type calcium currents by lamotrigine in rat amygdala neurons. *Neuroreport* 1996; 7: 3037–3040.
12. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002; 43: 9–18.
13. Pisani A, Bonsi P, Martella G, et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine. *Epilepsia* 2004; 45: 719–728.
14. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca²⁺ channel $\alpha_2\delta$ ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 75–82.
15. Alden KJ, Garcia J. Differential effect of gabapentin on neuronal and muscle calcium currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 727–735.
16. Leresche N, Parri HR, Erdemli G, et al. On the action of the anti-absence drug ethosuximide in the rat and cat thalamus. *J Neurosci* 1998; 18: 4842–4853.
17. Gomora JC, Daud AN, Weiergraber M, Perez-Reyes E. Block of cloned human T-type calcium channels by succinimide antiepileptic drugs. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 1121–1132.
18. Suzuki S, Kawakami K, Nishimura S, et al. Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex. *Epilepsy Res* 1992; 12: 21–27.
19. Todorovic SM, Lingle CJ. Pharmacological properties of T-type Ca²⁺ current in adult rat sensory neurons: effects of anticonvulsant and anesthetic agents. *J Neurophysiol* 1998; 79: 240–252.
20. Su H, Sochivko D, Becker A, et al. Up-regulation of a T-type Ca channel causes a long-lasting modification of neuronal firing mode status epilepticus. *J Neurosci* 2002; 22: 3645–3655.
21. Rivera C, Voipio J, Payne JA, et al. The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 1999; 397: 251–255.
22. Herrero AI, Del Olmo N, Gonzalez-Escalada JR, Solis JM. Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABA(A)-mediated responses and activation of a potassium conductance. *Neuropharmacology* 2002; 42: 210–220.
23. Crestani F, Martin JR, Mohler H, Rudolph U. Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *Br J Pharmacol* 2000; 131:1251–1254.
24. Snead OCI. Ganaxolone, a selective high-affinity steroid modulator of the alpha-aminobutyric acid-A receptor, exacerbates seizures in animal models of absence. *Ann Neurol* 1998; 44: 688–691.

25. Browne SH, Kang J, Akk G, et al. Kinetic and pharmacological properties of GABAA receptors in single thalamic neurons GABAA subunit expression. *J Neurophysiol* 2001; 86: 2312–2322.
26. Vergnes M, Boehrer A, Simler S, Bernasconi R, Marescaux C. Opposite effects of GABAB receptor antagonists on absences and convulsive seizures. *Eur J Pharmacol* 1997; 332: 245–255.
27. Gale K, Iadarola MJ. Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: delayed effects of GABA transaminase inhibition. *Science* 1980; 208: 288–291.
28. Gibbs JW 3rd, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 1):S10–S16.
29. Carunchio I, Pieri M, Ciotti MT, Albo F, Zona C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia* 2007; 48: 654–662.
30. Ben Ari Y, Cossart R. Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. *Trends Neurosci* 2000; 23: 580–587.
31. Khalilov I, Hirsch J, Cossart R, Ben Ari Y. Paradoxical anti-epileptic effects of a GluR5 agonist of kainate receptors. *J Neurophysiol* 2002; 88: 523–527.
32. White HS, Harmsworth WL, So a RD, Wolf HH. Felbamate modulates the strychnine-insensitive glycine receptor. *Epilepsy Res* 1995; 20: 41–48.
33. Rusakov DA, Kullmann DM. Extrasynaptic glutamate diffusion in the hippocampus: ultrastructural constraints, uptake, and receptor activation. *J Neurosci* 1998; 18: 3158–3170.
34. Chapman AG, Nanan K, Williams M, Meldrum BS. Anticonvulsant activity of two metabotropic glutamate group I antagonists selective for the mGlu5 receptor: 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), and (E)-6-methyl-2-styryl-pyridine (SIB 1893). *Neuropharmacology* 2000; 39: 1567–1574.
35. Abdul-Ghani AS, Attwell PJ, Singh KN, Bradford HF, Croucher MJ, Jane DE. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of L-2-amino-4-phosphonobutyrate, a presynaptic glutamate receptor agonist. *Brain Res* 1997; 755: 202–212.
36. Attwell PJ, Singh KN, Jane DE, Croucher MJ, Bradford HF. Anticonvulsant and glutamate release-inhibiting properties of the highly potent metabotropic glutamate receptor agonist (2S, 2'R, 3'R)-2-(2', 3'-dicarboxycyclopropyl)glycine (DCG-IV). *Brain Res* 1998; 805: 138–143.
37. Chapman AG, Talebi A, Yip PK, Meldrum BS. Anticonvulsant activity of a mGlu(4alpha) receptor selective agonist (1S, 3R, 4S)-1-aminocyclopentane-1: 2: 4-tricarboxylic acid. *Eur J Pharmacol* 2001; 424: 107–113.
38. Moldrich RX, Je rey M, Talebi A, Beart PM, Chapman AG, Meldrum BS. Anti-epileptic activity of group II metabotropic glutamate receptor agonists (–)-2-oxa-4-aminobicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylate (LY379268) and (–)-2-thia-4-aminobicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylate (LY389795). *Neuropharmacology* 2001; 41: 8–18.
39. Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for discovery of antiepileptic drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information; 2012.
40. Li G, Nowak M, Bauer S, et al. Levetiracetam but not valproate inhibits function of CD8+ T lymphocytes. *Seizure*. 2013;22(6):462–466.
41. Meehan AL, Yang X, Yuan LL, et al. Levetiracetam has an activity-dependent effect on inhibitory transmission. *Epilepsia*. 2012;53(3):469–476.
42. Dolphin AC. The $\alpha 2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(7):1541–1549.
43. aazzaStahl SM, Porreca F, Taylor CP, et al. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(6):332–339.
44. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, et al Functional biology of the $\alpha 2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(5):220–228.

45. Ivanov SV, Ward JM, Tessarollo L, et al. Cerebellar ataxia, seizures, premature death, and cardiac abnormalities in mice with targeted disruption of the *Cacna2d2* gene. *Am J Pathol.* 2004 Sep;165(3):1007-18.
46. Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: $\alpha 2\delta$, SV2A, and Kv7/KCNQ/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008;8(4):345–352.
47. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology.* 1998;37(1):83–91.
48. Van Hooft JA, Dougherty JJ, Endeman D, et al. Gabapentin inhibits presynaptic Ca^{2+} influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex. *Eur J Pharmacol.* 2002;449(3):221–228.
49. Brown JT, Randall A. Gabapentin fails to alter P/Q-type Ca^{2+} channel-mediated synaptic transmission in the hippocampus in vitro. *Synapse.* 2005;55(4):262–269.
50. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia.* 2000;41(11):1364–1374.
51. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, et al. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol.* 2014;71(8):985–993.

Interesting case: syncope or epileptic fits

พ.ญ.กฤติมา อัสววีระเดช

พ.ญ.ขวัญรัตน์ หวังผลพัฒนศิริ

สถาบันประสาทวิทยา กทม.

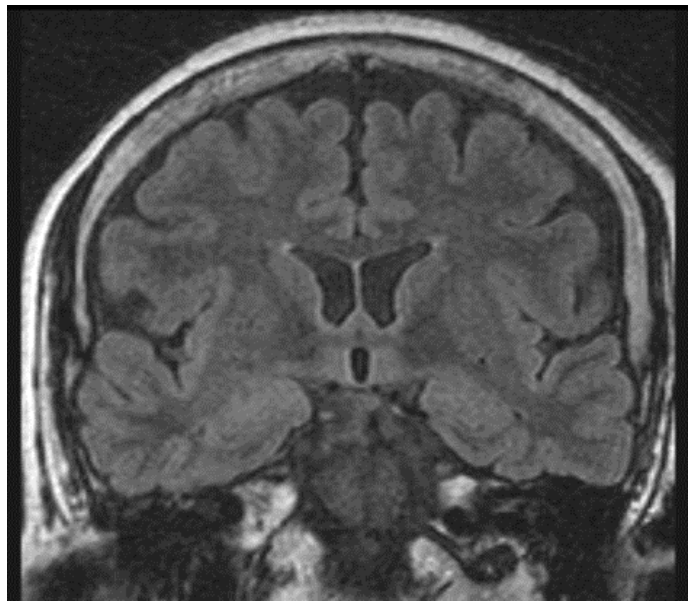
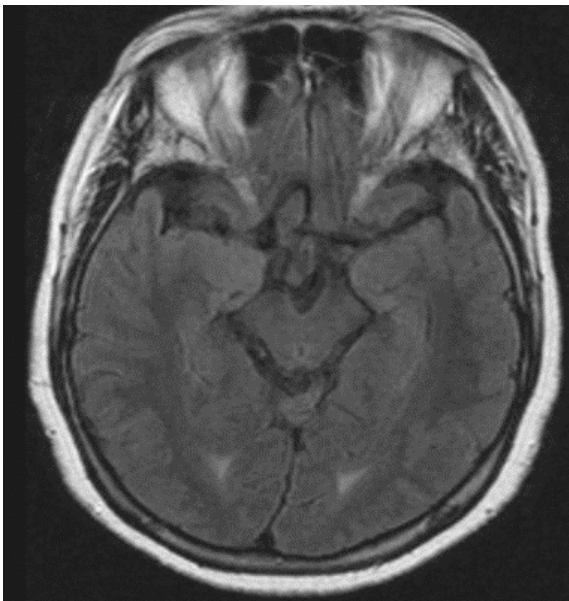
อาการรูดหมดสติ เป็นอาการนำของผู้ป่วยอย่างหนึ่งที่พบได้บ่อยในห้องฉุกเฉิน และห้องตรวจผู้ป่วยนอก โดยสาเหตุที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่ง คือ อาการรูดหมดสติ (syncope) ที่มีสาเหตุจาก reflex syncope ซึ่งพบได้ร้อยละ 60-70 ในประชากรทั่วไป ขณะที่สาเหตุจากหัวใจเต้นผิดจังหวะพบได้ร้อยละ 15 อีกสาเหตุหนึ่งที่เป็นวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญที่ถึงแม้ว่าจะสามารถพบได้ไม่มากแต่สามารถรักษาได้หากได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้องคือ อาการรูดหมดสติที่เกิดจากอาการชัก (1) โดยทั่วไปการวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มาด้วยรูดหมดสติ จากสาเหตุระหว่าง syncope และ epileptic seizure นั้นเบื้องต้นทำได้จากการซักประวัติโดยละเอียด เช่น อาการ pre-syncope ตาพร่า ใจสั่น หน้ามืด ตัวซีด ก่อนหมดสติ ปัจจัยกระตุ้นที่ชัดเจน เช่น ยืนนานๆ เบ่งปัสสาวะ (micturition syncope) หรือ ในทางตรงข้ามชักประวัติถึงอาการเตือน (aura) อาการเกร็งกระตุก กัดลิ้น และอาการผิดปกติหลังชัก (post-ictal confusion) เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยโรคลมชักบางรายมีอาการชักที่มีการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติระหว่างที่ชัก ที่เป็นผลจากการชักโดยตรง โดยที่ไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจ หรือได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจมาก่อน ซึ่งยากต่อการวินิจฉัยในครั้งแรกและมีความจำเป็นต้องมีการตรวจ VEEG/ECG เพิ่มเติม เพื่อการรักษาที่เหมาะสมต่อไป ดังตัวอย่างในคนไข้ต่อไปนี้

กรณีศึกษาผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิง อายุ 64 ปี หนัดมือขวา มีประวัติรูดล้มหมดสติ 1-2 ครั้งในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา

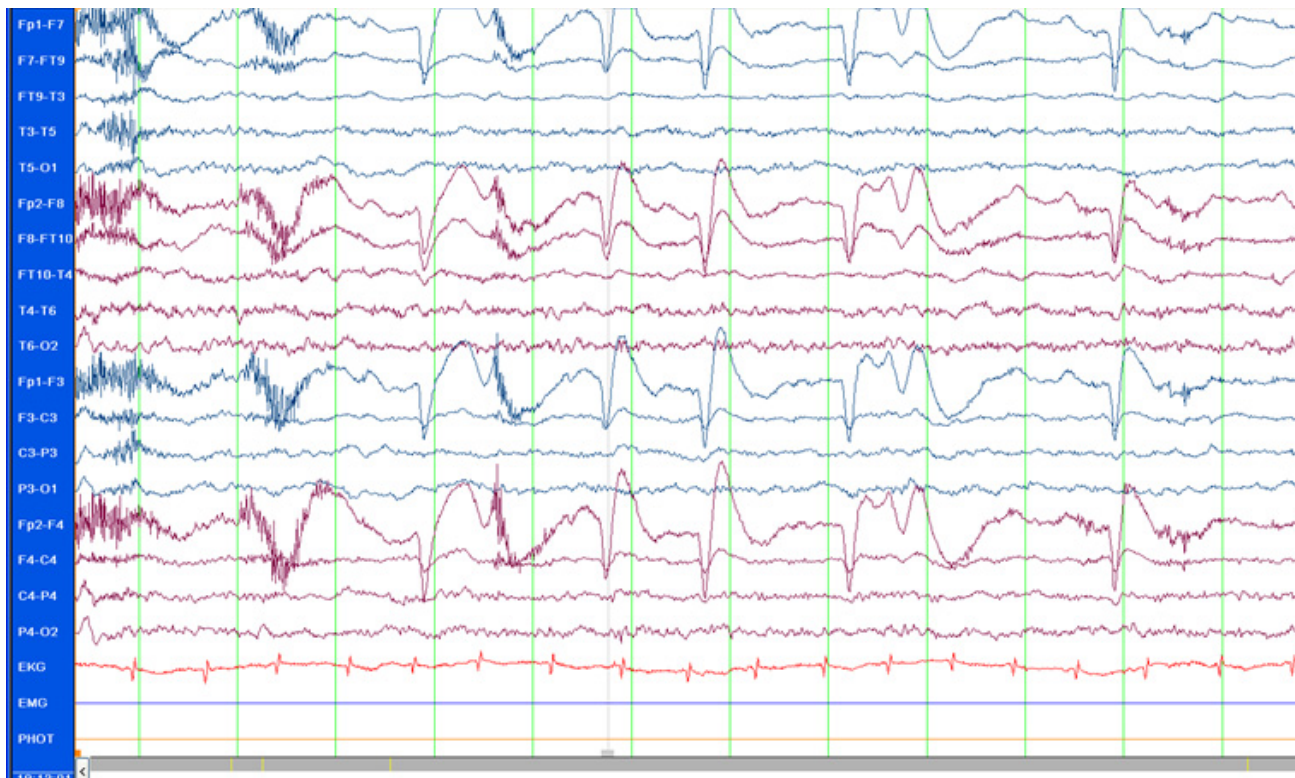
ผู้ป่วยเริ่มมีอาการตั้งแต่อายุ 40 ปี ชักประวัติพบไม่มีอาการนำมาก่อน ไม่มีเหงื่อแตกใจสั่น หรืออาการเจ็บหน้าอก อาการเป็นทั้งในขณะที่อยู่ในท่านั่ง นอน หรือยืน เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยได้รับบาดเจ็บบริเวณศีรษะหลายครั้ง อาการแต่ละครั้งเกิดขึ้น 1-2 นาที ผู้ป่วยจึงรู้สึกตัว ผู้ป่วยได้ไปพบแพทย์หลายที่รวมถึงแพทย์เฉพาะทางด้านโรคหัวใจ และได้รับการร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 24 ชั่วโมง (24-Hour Holter monitoring) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งสิ้น

ผู้ป่วยยังมีอาการวูบล้มหมดสติ บางครั้งเป็นถี่ 1-2 ครั้งต่อเดือน นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีอาการความรู้สึกคล้ายอม เหยียญหรือโลหะในปากซึ่งเป็นอยู่เกือบตลอดเวลา แต่ไม่สัมพันธ์กับการหมดสติ จึงได้รับการส่งตัวมาเพื่อตรวจทางคลื่นไฟฟ้าสมอง ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองพบว่า มีลักษณะของคลื่นสมองผิดปกติที่บ่งถึงโรคลมชักจากสมองด้านขวา (sharp wave at right fronto-temporal region) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากันชัก ส่งผลให้อาการวูบ ล้มหมดสติซึ่งเป็นอาการชักลดลง ผลการตรวจ MRI brain พบว่ามี prominent size of right amygdala with hypersignal intensity in T2/FLAIR ดังรูปที่ 1



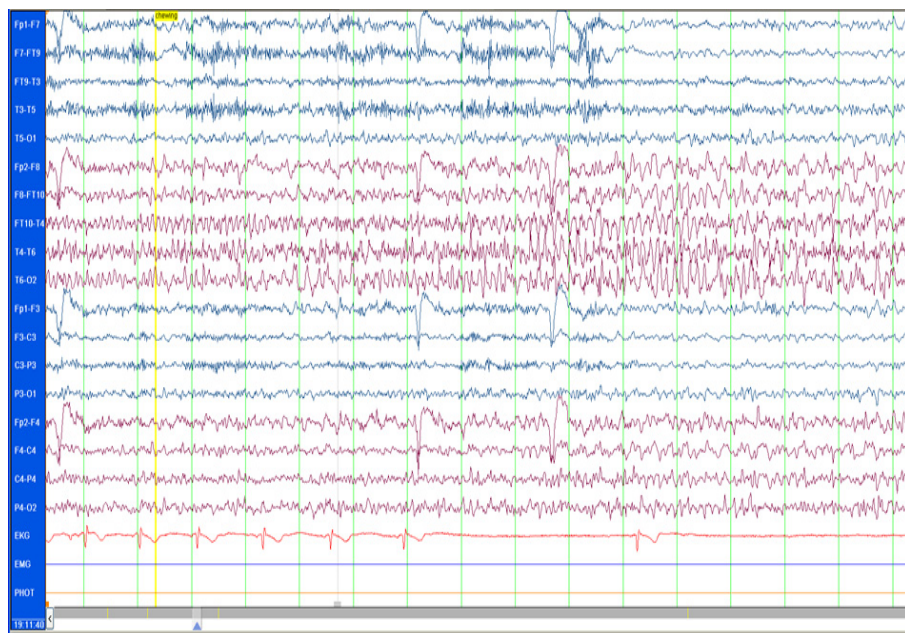
รูปที่ 1: Axial and coronal T2/FLAIR prominent size of right amygdala with hypersignal T2/FLAIR.

หลังจากได้รับการรักษาด้วยยากุมอาการชักได้ 1-2 ปี ผู้ป่วยเริ่มมีอาการชักมากขึ้นแม้รับประทานยากันชักอย่างสม่ำเสมอส่งผลให้ต้องปรับเพิ่มยากันชัก levetiracetam 3000 mg/day และ carbamazepine 1200 mg/day ซึ่งเข้าได้กับ โรคลมชักชนิดดื้อยา (intractable epilepsy) ผู้ป่วยจึงเข้ารับการตรวจ long term VEEG monitoring เพื่อประเมินการรักษาลมชักด้วยการผ่าตัด โดยมีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง รูปที่ 2 แสดงคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงที่เป็น base-line recording

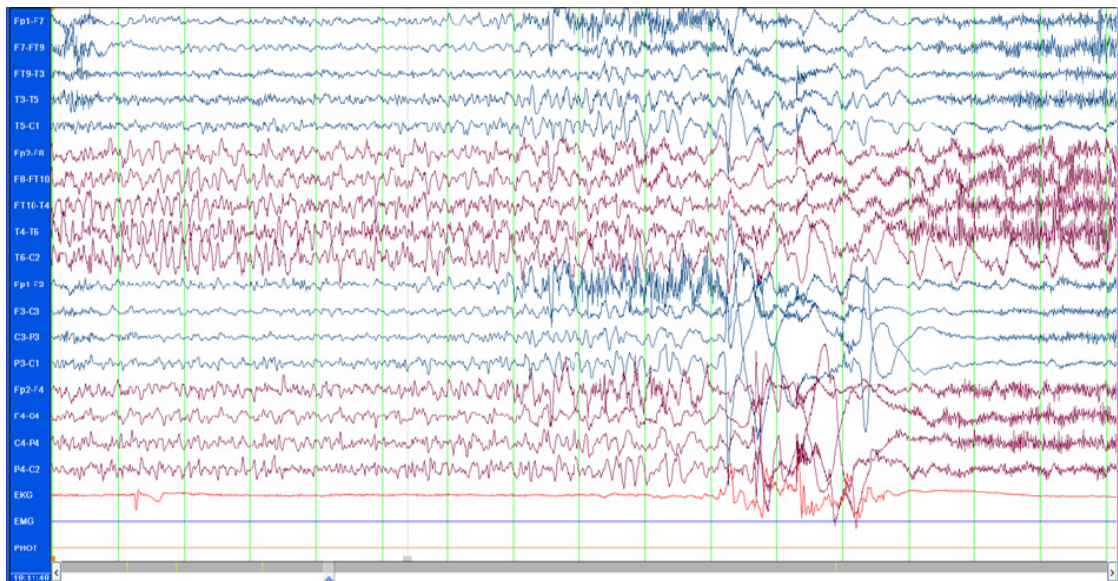


รูปที่ 2: EEG-recording is shown baseline HR of approximately 70 bpm

ระหว่างการตรวจ VEEG พบว่า baseline interictal EEG พบ sharp wave at right fronto-temporal region และผู้ป่วยมีอาการชัก 1 ครั้งเริ่มจากมีอาการเคี้ยวปากเข้าได้กับ automotor seizure ตามมาด้วยผู้ป่วยหมดสติ วูบลงที่เตียงและผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองพบว่า คลื่นชักเริ่มต้นจากสมองส่วน right fronto-temporal regions สังเกตพบว่าหลังจากที่เกิดคลื่นชัก 13 วินาที คลื่นไฟฟ้าหัวใจแสดงให้เห็นถึงการเต้นของหัวใจที่ช้าลง จนกระทั่งเกิด asystole เป็นเวลานาน 10 วินาที (ictal asystole) ซึ่งตรงกับช่วงที่ผู้ป่วยเกิดอาการวูบล้มลง (seizure-related syncope) และช่วงที่เกิด ictal asystole นั้นพบ EEG มีลักษณะ moderate to high amplitude diffuse slow interrupt EEG seizure ซึ่งเป็นผลจาก cerebral hypoperfusion secondary จาก asystole ซึ่งเป็นดังแสดงใน รูปที่ 3 (1-2)



1.



2.

รูปที่ 3(1-2): Progressive bradycardia starting approximately 13 s after EEG seizure-onset and developing into asystole for 10 s. Then patient lost her consciousness and dropped forward to the bed.

ผู้ป่วยรายนี้ ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด right anterior temporal lobectomy เพื่อควบคุมอาการชัก ผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา เข้าได้กับลักษณะของ hippocampal sclerosis หลังจากผ่าตัดอาการชักลดลง จนสามารถลดยาได้เกินครึ่งหนึ่ง จนถึงปัจจุบันนี้

การอภิปรายผู้ป่วย

ผู้ป่วยโรคลมชัก พบได้ร้อยละ 1-3 จากประชากรทั่วโลก ภาวะที่สำคัญและอันตรายอย่างหนึ่งในผู้ป่วยโรคลมชัก คือการเกิด SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) พบได้ร้อยละ 8-17 ในผู้ป่วยโรคลมชักที่เสียชีวิต แม้ว่าจะปัจจุบันสาเหตุของการเกิด SUDEP ยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่ปัจจัยหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic alterations) ซึ่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับอัตราการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติระหว่างเกิดอาการชัก (heart rate variability) (2)

Cardiac arrhythmia ในผู้ป่วยโรคลมชักที่พบได้บ่อยคือ ictal tachycardia ซึ่งหมายถึงการเพิ่มขึ้นของ heart rate จาก baseline หนึ่งในสามเท่า (1) หรือ HR เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 bpm จาก baseline เดิม (6) พบได้มากกว่าร้อยละ 90 ในผู้ป่วยโรคลมชักแต่จะไม่ทำให้เกิดอาการที่อันตรายตามมา ในขณะที่ seizure-related bradyarrhythmia พบได้น้อยกว่า ซึ่งหมายรวมถึง sinus bradycardia (heart rate < 60 beats per min), atrioventricular conduction blocks (2nd-3rd degree) และ asystole (RR intervals > 3-5 s) จากข้อมูลที่ผ่านมาพบว่า prevalence ของ seizure-related bradyarrhythmia มีรายงานอยู่ในช่วงน้อยกว่าร้อยละ 6 และสามารถพบได้สูงขึ้นถึงร้อยละ 13 ในคนไข้ที่ prolonged video-EEG monitoring (1)

การวินิจฉัย ictal bradyarrhythmia สามารถทำได้โดยการทำ EEG-ECG recording (3) และตรวจพบว่ามี bradyarrhythmia ในขณะที่เกิดคลื่นชัก จากการศึกษาที่ผ่านมาการวินิจฉัยมักได้จากการทำ VEEG/ECG เพื่อ presurgical evaluation ในกลุ่ม drug resistant epilepsy และพบ ictal bradyarrhythmia/asystole ระหว่างชัก แต่ก็มีผู้ป่วยที่มี ictal asystole เป็น first presentation ในโรคลมชักได้และตรวจพบความผิดปกติจาก interictal EEG เบื้องต้น (9) นอกจากนี้ การตรวจ EEG-ECG recording ยังสามารถช่วยแยก epilepsy-induced bradycardia/asystole จาก convulsive syncope ซึ่งเกิดจาก circulatory disturbance ทำให้ cerebral hypoperfusion ได้ โดยภาวะ convulsive syncope นี้ อาการจะต้องเกิดก่อนที่จะมี EEG ผิดปกติเสมอ

ใน ictal bradyarrhythmia ลักษณะ ECG จะเปลี่ยนแปลงหลังจากที่เกิดคลื่นชัก 10-30 วินาที และมักจะเกิดเมื่อคลื่นชักได้มีการกระจายไปยังสมองทั้งสองข้าง ระยะเวลาการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกตินั้น พบว่า mean duration ของการเกิด bradycardia อยู่ที่ 20-30 วินาที ขณะที่ mean duration ของการเกิด asystole อยู่ที่ 13-24 วินาที โดยขณะที่เกิด asystole ลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองของผู้ป่วยจะเปลี่ยนจาก rhythmic patterns เป็นรูปแบบของ cerebral hypoperfusion (bilateral high amplitude delta-slowing or background suppression/ generalized EEG attenuation) (1)

อาการรบกวนหมดสติในผู้ป่วยโรคลมชัก (seizure-induced syncope) เกิดจาก asystole เป็นช่วงระยะเวลานาน โดยผู้ป่วยจะมีลักษณะอาการทางคลินิกที่บ่งถึง cerebral hypoperfusion ร่วมด้วย เช่น skin flushing, loss of muscle tone/fall, brief bilateral asymmetric jerky limb movement (7) หรือ last myoclonic jerk ได้ รวมถึงมีลักษณะของ temporal lobe epilepsy semiology เช่น epigastric aura, automatism ร่วมด้วยได้เช่นกัน (1) เพราะร้อยละ 80 ของ ictal asystole cases พบใน temporal lobe epilepsy และร้อยละ 20 พบในกลุ่ม extra-temporal lobe epilepsy เช่นใน frontal lobe epilepsy (9)

pathophysiologic ของ ictal-bradycardia ขณะนี้ยังไม่แน่ชัด จากการศึกษาในสัตว์ทดลองก่อนหน้านี้เชื่อว่ามี asymmetrical function ของระบบ sympathetic และ parasympathetic networks ในสมอง เช่น thalamus, hypothalamus, insular cortex, amygdala, hippocampus และ brain stem ขณะที่บางการศึกษาเชื่อว่า parasympathetic function มักจะเกิดในสมองฝั่งซ้าย (3) แต่งานวิจัยส่วนหนึ่งก็ยังคงเชื่อว่าการเกิด ictal-bradyarrhythmia ไม่สัมพันธ์กับตำแหน่งที่เกิดการชัก (1) ทฤษฎีหนึ่งเชื่อว่า ictal-bradycardia เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ parasympathetic activity หรือ การรบกวนระบบ sympathetic activity จากการที่มี propagative ictal activity ของ autonomic cortical หรือ subcortical networks (1) ขณะที่ในอีกทฤษฎีหนึ่งเชื่อว่าไม่เกี่ยวข้องกับระบบอัตโนมัติ แต่สัมพันธ์กับ reflex pathways ที่เกิดจากการกระตุ้น vagal nerve มากเกินไป (4) ในด้านของกายวิภาค พบว่า ictal-bradyarrhythmia มักจะเกิดในตำแหน่ง temporal lobe epilepsy มากกว่าในตำแหน่งอื่น (5)

การป้องกันรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดปกติที่เกิดจากการชักนี้ทำได้โดยการคุมไม่ให้เกิดอาการชัก โดยการใช้อากันชักที่เหมาะสมหรือผ่าตัดในผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักดื้อยา นอกเหนือจากนั้นคือการพิจารณาการใส่ pacemaker ซึ่งเป็นอีกทางเลือกหนึ่งโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้หรือในผู้ป่วยที่ตรวจพบ peri-ictal asystole ระหว่างที่ monitor ซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บรุนแรงเมื่อมีอาการวูบ ล้ม หหมดสติ ส่งผลต่อชีวิตประจำวัน การรักษาที่เหมาะสมจะลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตฉับพลันจาก SUDEP บางการศึกษาพบว่ามีความเสี่ยงในการเกิด ictal asystole ชั่วโมงละ 40 (8) ซึ่งในอดีตที่ผ่านมาได้มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ได้ใส่ cardiac pacemaker และให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ

สรุป

ภาวะวูบ หหมดสติ เป็นภาวะที่พบได้บ่อยและเกิดได้จากหลายสาเหตุ สาเหตุหนึ่งที่พบได้ไม่มากแต่มีความสำคัญคือสาเหตุที่เกิดจากการชักและส่งผลให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจเต้นผิดปกติ (seizure-related bradyarrhythmia) การวินิจฉัยควรคิดถึงในผู้ป่วยกลุ่ม temporal lobe epilepsy ที่มีอาการร่วม เช่น loss of muscle tone, fall, brief bilateral asymmetric jerking limb movements และอาจจำเป็นต้องได้รับการตรวจ VEEG/ECG เพื่อช่วยในการวินิจฉัย นอกเหนือจาก routine EEG เพื่อให้การรักษาที่ถูกต้อง สามารถป้องกันการเสียชีวิตจากภาวะนี้ได้

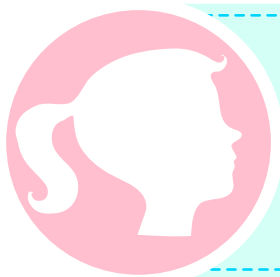
Reference

1. Dmitry Duplyakov, Galina Golovina, Natalia Lyukshina, Elena Surkova, Christian E. Elger, Rainer Surges, Syncope, seizure-induced bradycardia and asystole: Two cases and review of clinical and pathophysiological features Seizure: Eur J Epilepsy (2014)
2. Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A. Cardiac arrhythmia and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Pacing Clin Electrophysiol. 2012;35:363–70
3. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 1992;42:1727–32.
4. Schuele SU, Bermeo AC, Locatelli E, Burgess RC, Lüders HO. Ictal asystole: a benign condition? Epilepsia 2008;49:168–71.
5. Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. Epilepsia.2006;47:737–44.
6. Elizar Chaila, jaspreet B, Sandya T. Ictal bradycardia and asystole associated with intractable epilepsy:a case series. Br j Cardiol 2010;17:245-8
7. Gena RG, Thomus MM, Allan SJ. Clinical cues for detecting ictal asytle. Clin Auton Res(2007)17:221-226
8. Kevin GH, Roland DT,Christian EE.Recurrence risk of ictal asystole in epilepsy.Neurology 89. August 22,2017
9. Giada G, Stefano M. Ictal asystole as the first presentation of epilepsy: A case report and systemic review. Epilepsy&Behavior Case Reports 2(2014):136-141.

INTERESTING CASE II

A 6-year-old girl with history of epileptic spasms followed by intractable focal epilepsy

ผ.ศ.พ.ญ.ลลิตยา ธรรมประทานกุล
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี



เด็กหญิงไทย อายุ 6 ปี
ส่งตัวมารักษาต่อเพิ่มเติม
เนื่องจากมีอาการชักที่ควบคุมยาก

ประวัติปัจจุบัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการชักตั้งแต่อายุประมาณ 7 เดือน อาการชักช่วงแรกเป็นลักษณะแขนขาอ้าหาตัว ร่วมกับผงกศีรษะเป็นชุด ๆ 5-6 ครั้งต่อนาที เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัดแห่งหนึ่ง ช่วงแรกได้รับยา sodium valproate และมีการปรับยาเป็นระยะ อาการชักเริ่มเปลี่ยนรูปแบบเมื่อผู้ป่วยอายุประมาณ 2 ปี โดยอาการชัก พบมีลักษณะมือซ้ายและแขนซ้ายกระตุกนานครั้งละประมาณ 1 นาที ก่อนมีอาการกระตุกบางในครั้งผู้ป่วยจะยิ้มหัวเราะเหมือนผู้ป่วยจะรู้สึกจี้บริเวณคอและใบหน้าประมาณ 5-10 วินาที ระหว่างชักรู้ตัวดีตลอด มีอาการทุกวัน 3-4 ครั้ง/วัน ปรับยากันชักแล้วอาการไม่ดีขึ้น ทำ MRI brain พบความผิดปกติจึงส่งตัวมารับการรักษาต่อที่รพ.รามาธิบดี

ยากันชักที่เคยได้รับมาในอดีต ได้แก่ carbamazepine, topiramate, levetiracetam และ vigabatrin

ยากันชักที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ sodium valproate, lamotrigine และ clobazam

ประวัติอดีต เป็นบุตรคนเดียว คลอดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 3,200 กรัม หลังเกิดมีปัญหาดำหนืด ต้องส่องไฟรักษา 2 วัน ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่นๆ พัฒนาการในช่วงแรกปกติ เมื่อเข้าโรงเรียนสังเกตว่าพัฒนาการช้ากว่าเพื่อนวัยเดียวกันเล็กน้อย ขณะนี้เรียนอยู่ชั้นอนุบาล 2 เวลาทำกิจวัตรประจำวัน เช่น กินข้าว อาบน้ำ แต่งตัวยังต้องช่วยบ้าง เคยตรวจประเมินพัฒนาการที่อายุ 5 ปี 4 เดือน พบว่ามีอายุสมองเท่ากับ 3 ปี 8 เดือน

ประวัติครอบครัว บิดามีภาวะชักจากไข้ตอนเด็ก ปัจจุบันแข็งแรงดี ปฏิเสธประวัติโรคลมชักในครอบครัว ปฏิเสธประวัติแต่งงานในเครือญาติ

การตรวจร่างกายและการตรวจทางระบบประสาท

Vital signs: T 36.5 °C, PR 100 /min, RR 22 /min, BP 109/70 mmHg, BW 22 kg (P75-90), Ht. 118 cm (P75-90)

GA: A Thai girl, alert, no dysmorphic feature or birthmark, not pale conjunctivae, anicteric sclerae

CVS: normal S1 and S2, no murmur

RS: clear and equal breath sounds

Abdomen: soft, no hepatosplenomegaly

Mental status: alert, oriented to time, place and person, right handed

Cranial nerves: pupils 3 mm RTLBE, full EOM, no facial palsy, tongue and uvula in midline, positive of gag reflex

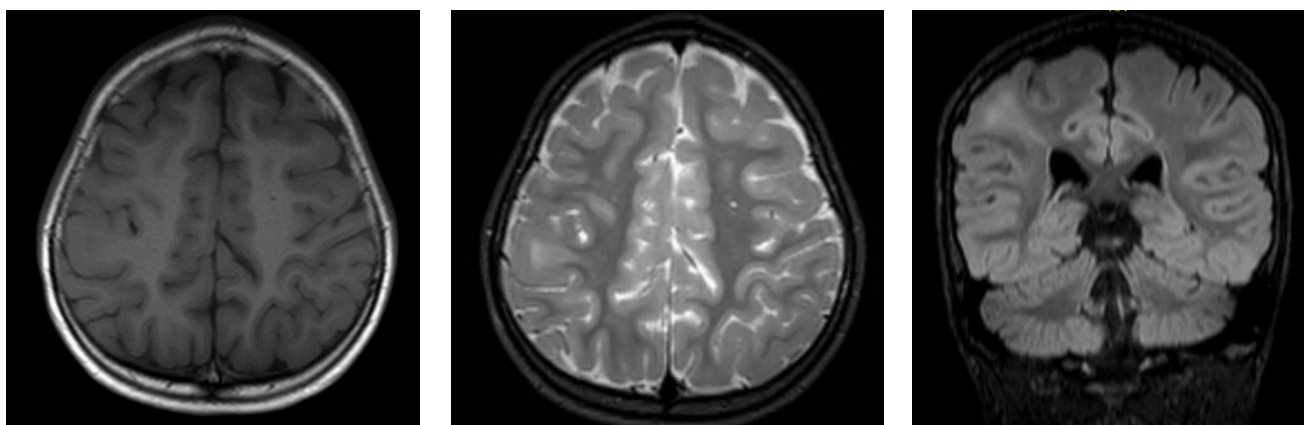
Motor: normal muscle tone, no weakness

Cerebellar: no truncal ataxia, no nystagmus, no ataxic limbs

Sensory: intact PPS

DTRs 2+ all extremities, no response of Babinski, negative sustained clonus

MRI brain: แสดงดัง รูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดง cortical thickening, blurring of gray-white matter junction, and shallowing sulcation with abnormal hypointense T1/hyperintense T2-FLAIR signal intensity, which extends along transmantle from the cortices to the periventricular regions of the right postcentral gyrus.

การอภิปรายผู้ป่วย

อาการชักในช่วงแรกของผู้ป่วยรายนี้ พบมีอาการผกผันศีรษะร่วมกับแขนขาอเป็นชุดๆ เข้าได้กับอาการชักแบบ epileptic spasms มากที่สุด และถ้าพบ EEG เป็นลักษณะ hypersarrhythmia ร่วมกับมีปัญหาพัฒนาการช้าจะเข้าได้กับกลุ่มอาการ West syndrome ซึ่ง epileptic spasms นั้นจากข้อมูลในปัจจุบันพบว่าเป็นได้ทั้ง focal และ generalized onset และเกิดจากสาเหตุได้หลากหลาย ตั้งแต่ภาวะขาดออกซิเจน การติดเชื้อของระบบประสาท ความผิดปกติของสมองแต่กำเนิด เช่น schizencephaly, cortical dysplasia, โรคทางพันธุกรรม เช่น Down syndrome, mutation of ARX gene, โรค neurocutaneous syndrome เช่น Tuberous sclerosis complex, neurofibromatosis หรือ inborn errors of metabolism เป็นต้น (1) เนื่องจากผู้ป่วยก่อนหน้านี้ไม่เคยมีประวัติเจ็บป่วย ไม่มีลักษณะที่บ่งชี้ความผิดปกติทางด้านพันธุกรรมหรือ inborn error of metabolism และตรวจไม่พบรอยโรคทางผิวหนังที่เข้าได้กับภาวะ neurocutaneous syndrome ดังนั้นการตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติมโดยการทำ MRI brain เพื่อประเมินความผิดปกติของสมองตั้งแต่กำเนิดจะช่วยให้การวินิจฉัยสาเหตุของโรคลมชักและบอกการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยรายนี้ได้ดียิ่งขึ้น อนึ่งถ้าพบว่า EEG มี focal หรือ hemispheric hypersarrhythmia จะทำให้คิดถึงสาเหตุของอาการชักเป็นจากความผิดปกติเฉพาะที่ของสมองมากขึ้นและอาจพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดเร็วขึ้นในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (2) การศึกษาของ Kang และคณะในผู้ป่วยเด็กที่มาด้วย epileptic spasms จำนวน 401 ราย พบ cortical dysplasia จากการวินิจฉัยโดย MRI และหรือขึ้นเนื่องจากการผ่าตัดทั้งสิ้น 51 ราย โดยพบเป็น multilobar 26 ราย, unilobar 20 ราย และ bilateral 5 ราย ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดง location of FCD ในผู้ป่วย epileptic spasms 51 ราย (3)

Location of FCD	% (N=51)
Multilobar	51
Fronto-temporal	53.8
Temporo-occipital	11.6
Temporo-occipito-parietal	7.7
Hemisphere	26.9
Unilobar	39.2
Frontal	65
Temporal	20
Occipital	10
Parietal	5
Bilateral	9.8

และจากการศึกษาโดย Serino และคณะในเด็กที่มีอาการชักเกิดขึ้นก่อนอายุ 1 ปีนั้นพบว่า เด็ก 10 จาก 11 รายที่มี epileptic spasms เป็นอาการชักหลัก จะพบ FCD ในบริเวณ frontal lobe (4) ผู้ป่วยรายนี้ MRI เข้าได้กับลักษณะของ focal cortical dysplasia ที่ตำแหน่งของ right post central gyrus จึงสามารถอธิบายอาการชักของผู้ป่วยรายนี้ได้ อาการชักในช่วงแรกนี้เข้าได้กับ focal onset epileptic spasms (ILAE 2017) และจากการพบ transmantle sign ใน MRI ทำให้คิดถึง FCD type IIb มากที่สุด (5)

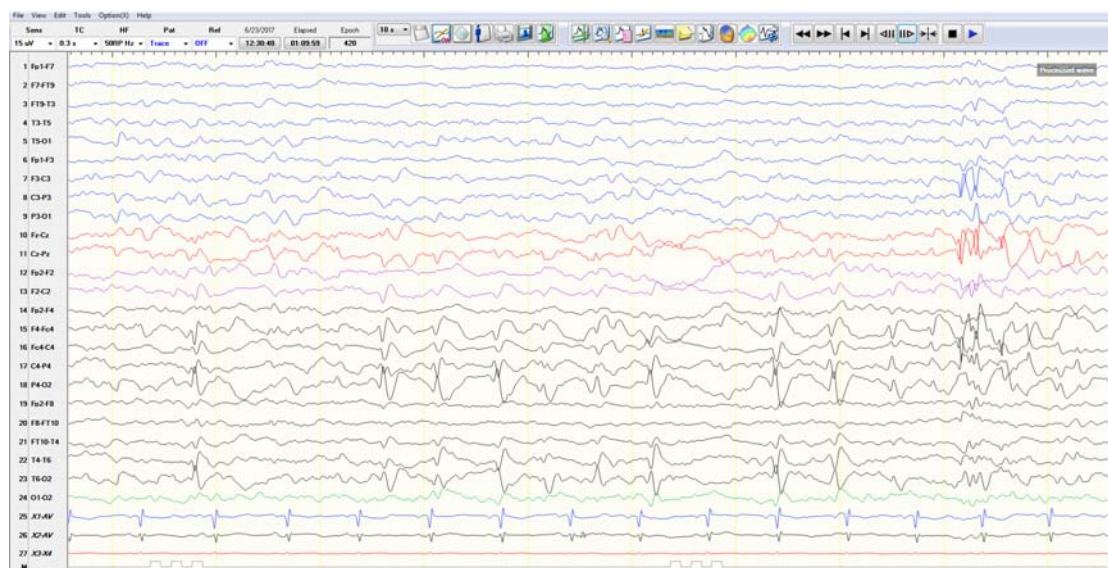
ผู้ป่วยรายนี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักหลายชนิดและอาการชักในภายหลังได้มีการเปลี่ยนรูปแบบเป็นมือซ้ายและแขนซ้ายกระตุก โดยก่อนมีอาการกระตุกบางครั้งผู้ป่วยจะยิ้มหัวเราะเหมือนผู้ป่วยจะรู้สึกจุกจิกบริเวณคอและใบหน้า และผู้ป่วยรู้ตัวดีตลอดอาการชัก อาการชักในภายหลังนี้จึงเข้าได้กับ focal awareness seizure (ILAE 2017) ซึ่งลักษณะอาการชักในระยะหลังบ่งว่า symptomatogenic zone น่าจะอยู่บริเวณ right fronto-parietal area ใกล้กับ sensory-motor cortex เนื่องจากอาการยิ้มหัวเราะคล้ายจิกจิกก่อนจะมีอาการกระตุก น่าจะเป็น sensory aura ส่วนสาเหตุของอาการชักในรายนี้น่าจะอธิบายได้จาก lesion ที่พบจาก MRI เช่นกัน เนื่องจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาชนิดและขนาดที่เหมาะสมตั้งแต่ 2 ตัวขึ้นไปจึงจัดเป็น drug-resistant focal epilepsy ร่วมกับผู้ป่วยเริ่มมีพัฒนาการที่ล่าช้ากว่าวัย ซึ่งน่าจะเป็นผลจากอาการชักที่ควบคุมยาก และอาจร่วมกับผลข้างเคียงจากยากันชักที่ได้รับ จึงตัดสินใจร่วมกับทีมแพทย์และครอบครัวทำการรักษาโดยการผ่าตัด (epilepsy surgery) จึงมีการประเมินเพิ่มเติมเพื่อวางแผนในการผ่าตัดดังนี้

1. MRI brain with DTI (diffusion tensor imaging) with tractography: เพื่อประเมิน white matter integrity ที่อาจช่วยยืนยันตำแหน่ง lesion ที่มี subcortical connectivity และช่วยในการวางแผนในการผ่าตัด (6) ในผู้ป่วยรายนี้พบว่ามี paucity of the white matter fiber at the FCD area, and medially extended toward the posterior aspect of the right corona radiata and right centrum semiovale. There is also decreased white matter fiber in the right corona radiata and right centrum semiovale, compared to the left side.

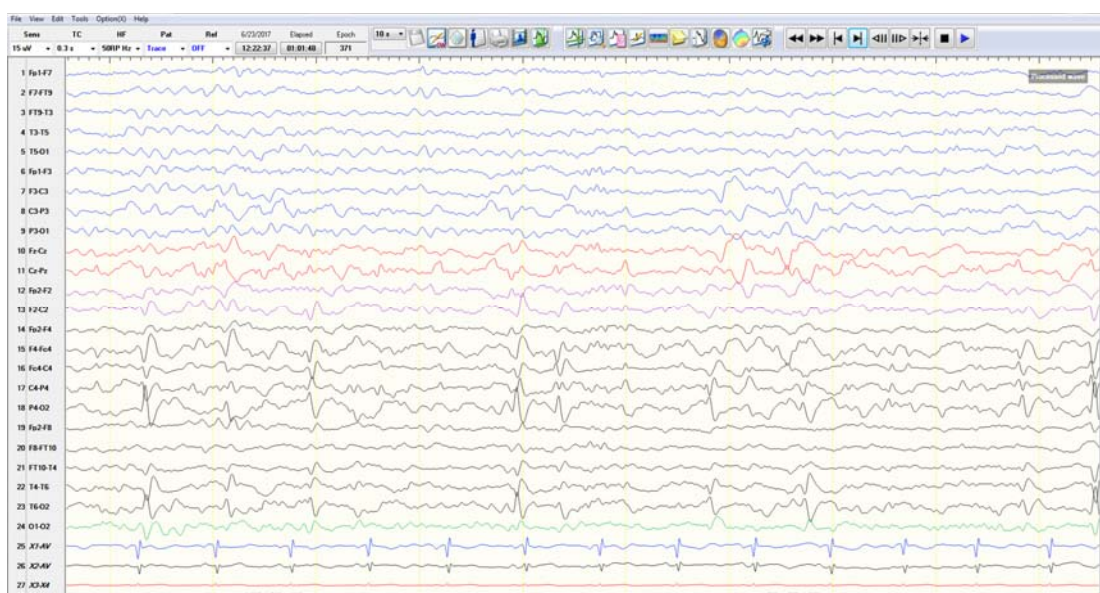
2. Long-term video-EEG recording: เพื่อประเมิน epileptic focus ผลดังนี้

Interictal: There were frequent spikes and run of spike-waves maximally over the right centro-parietal region (C4P4), frequently showed wide field to involve right temporal (T6) region, and occasionally spread to involve mid-central and left central region. รูปที่ 2 (1-3)

Ictal: Total of 5 electro-clinical seizures were captured. The patient made giggling sounds, using right hand to hold left hand, followed by left face grimace, left arm tonic and then clonic seizures lasted for 1-2 minutes. She had persevered awareness throughout the seizure and had transient left arm weakness. Ictal EEG showed rhythmic slowing with electrodecrement at the right parietal area, followed by repetitive sharp wave in the right centro-frontal region, and evolved to rhythmic spike-wave discharges at 0.5-2 Hz, maximally right central area.



2 (1)



2 (2)



2 (3)

เนื่องจากผู้ป่วยไม่มี focal neurological deficit และผู้ป่วยอายุน้อยไม่ร่วมมือในการทำ functional MRI ร่วมกับ lesion อยู่ใกล้กับ eloquent cortex ทางทีมผู้รักษาจึงตัดสินใจทำ two- stage epilepsy surgery จาก intraoperative finding พบว่าตำแหน่งของ lesion มีลักษณะชัดและแข็งกว่าเนื้อสมองโดยรอบ จึงทำการวาง subdural electrode บริเวณ lesion และใส่ depth electrode บริเวณ lesion จากการบันทึก electrocorticography พบว่า epileptic focus อยู่บริเวณ lesion และการทำ electrical stimulation เพื่อประเมิน eloquent cortex พบตำแหน่งของ motor area ของมือซ้ายที่บริเวณขอบของ lesion ที่เป็นจุดกำเนิดอาการชักแต่ต้องใช้ stimulation สูงถึง 10-12 mA. และไม่พบตำแหน่งของ sensory area ซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดจากผู้ป่วยไม่ร่วมมือและไม่สามารถอธิบายความรู้สึกที่ผิดปกติได้จากข้อมูลข้างต้นคาดว่าตำแหน่งที่ตรวจพบอาจไม่ใช่ primary motor cortex ที่แท้จริง จึงได้ทำการผ่าตัดบริเวณ lesion ออก หลังผ่าตัดเป็นเวลา 1 เดือน ผู้ป่วยไม่มีอาการชักอีก สามารถใช้มือซ้ายได้ใกล้เคียงปกติ และไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ผลการตรวจชิ้นเนื้อเข้าได้กับ cortical dysplasia type IIb

Reference

1. Shields WD. Infantile spasms: little seizures, big consequences. *Epilepsy Curr.* 2006;6(3): 63–69.
2. Caraballo RH, Reyes G, Falsaperla R, Ramos B, Ruiz AC, Fernandez CA, et al. Epileptic spasms in clusters with focal EEG paroxysms: A study of 12 patients. *Seizure.* 2016;35:88-92.
3. Kang JW1, Rhie SK, Yu R, Eom S, Hong W, Kim SH, et al. Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia. *Brain Dev.* 2013;35(8):816-20.
4. Serino D, Freri E, Ragona F, D'Incerti L, Bernardi B, Di Ciommo V, et al. Focal seizures versus epileptic spasms in children with focal cortical dysplasia and epilepsy onset in the first year. *Epilepsy Res.* 2015;109: 203-9.
5. Colombo N, Tassi L, Deleo F, Citterio A, Brammerio M, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology.* 2012;54(10):1065-77.
6. Diehl B, Tkach J, Piao Z, Ruggieri P, LaPresto E, Liu P, et al. Diffusion tensor imaging in patients with focal epilepsy due to cortical dysplasia in the temporo-occipital region: electro-clinico-pathological correlations. *Epilepsy Res.* 2010;90(3):178-87.

Hypothalamic Hamartoma and its Secondary Epileptogenesis Beyond the Lesion

พ.ญ. กาญจนา อันวงศ์

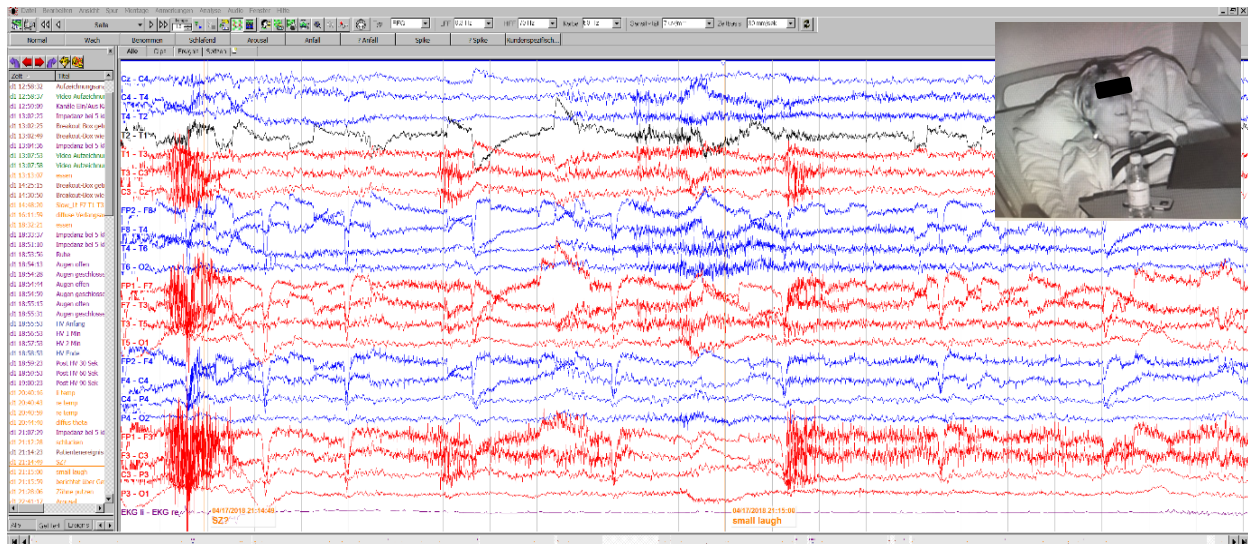
University Medical Center Knappschaftskrankenhaus Bochum

Bochum, Germany

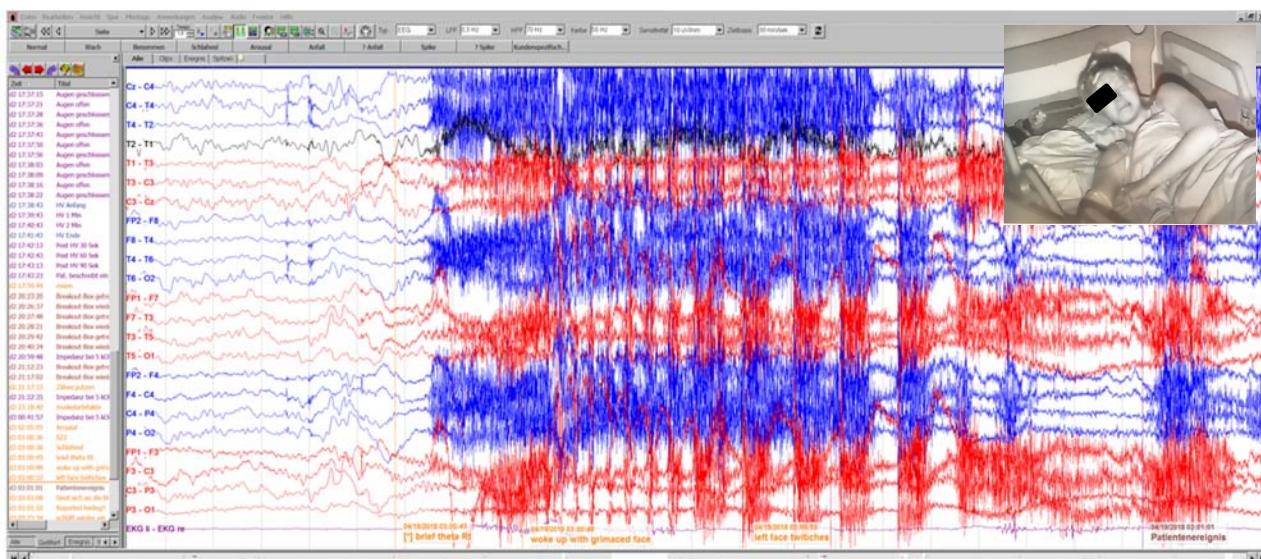
กรณีศึกษาผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงโสดชาวเยอรมันอายุ 25 ปี ได้รับการวินิจฉัย simple partial, complex partial with secondarily generalized tonic clonic seizures เมื่ออายุ 11 ปี จากนั้น 2 ปีต่อมาได้รับการผ่าตัด hamartoma ที่ hypothalamus ด้วย gamma-knife ที่ โรงพยาบาลแห่งหนึ่งใน Toronto แต่ภายหลังกังวลยังมีอาการชักอยู่ อาการชักในปัจจุบันมี 3 แบบ แบบที่ 1 รู้สึกร้อนจากในอกต่อมากกระจายไปทั่วตัว รู้สึกตกใจ กังวล โมโห และใจสั่น ภายหลังกังวลมีอาการคลื่นไส้และตัวสั่นตามมา ระยะเวลา 2-15 นาที ความถี่หลายครั้งต่อสัปดาห์ แบบที่ 2 เปลือกตาข้างซ้ายกระตุก ตามด้วยมุมปาก ระยะเวลาหลายวินาทีและหยุดเองได้ ถ้าไม่หยุดจะมีแขน ลำตัว และขากระตุกร่วมด้วย อาจเป็นข้างซ้ายหรือทั้งสองข้าง ความถี่ 5-12 ครั้งต่อเดือน และถ้าเป็นชักรุนแรงที่ลามไปแขนขาทั้งสองข้างพบได้ 3 ครั้งใน 2 ปี แบบที่ 3 แสยะยิ้ม ยิ้ม หัวเราะก๊ากๆ หรือหัวเราะดัง โดยมีความรู้สึกสนุกร่วมด้วยบ้าง ระยะเวลา 1 นาที ความถี่ 0-หลายครั้งต่อเดือน อาการชักเหล่านี้ คือจากการรักษาในอดีตด้วย carbamazepine, carbamazepine+valproate, carbamazepine+lamotrigine, carbamazepine+levetiracetam, และ oxcarbazepine+lamotrigine ปัจจุบันรักษาด้วย oxcarbazepine 900 mg BID เพียงตัวเดียว ตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ

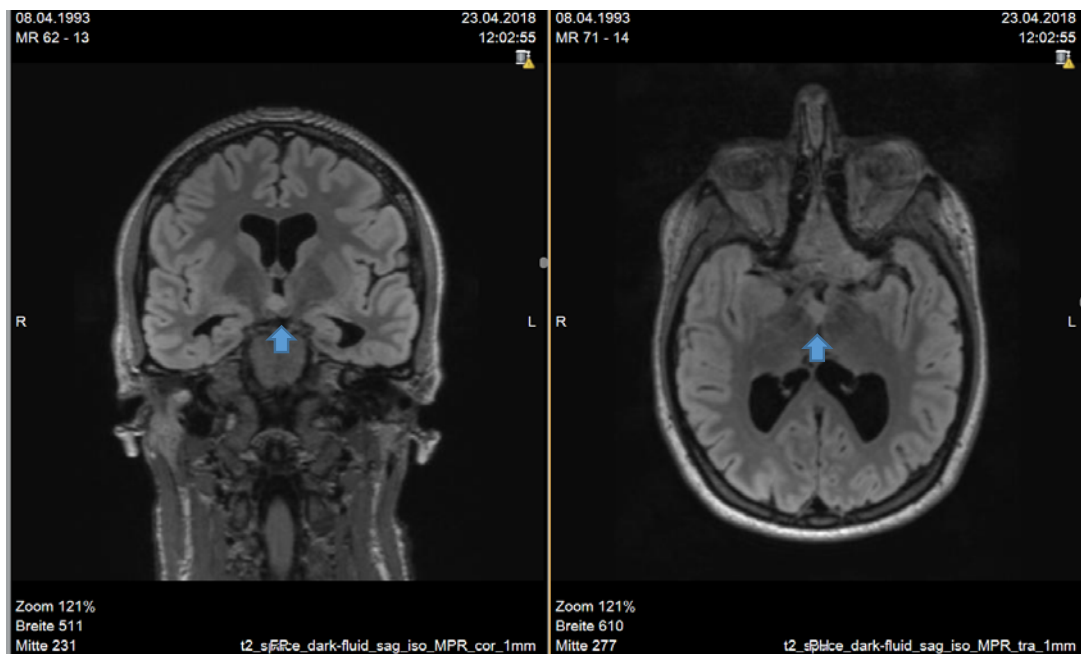
การตรวจประเมินด้วย Video-EEG นาน 6 วัน พบ intermittent slow ที่บริเวณ fronto-temporal ทั้งสองข้าง ไม่พบ interictal epileptiform discharges ผู้ป่วยมีอาการชัก 2 ครั้ง ครั้งแรกขณะตื่น มีอาการหัวเราะก๊ากๆ นานประมาณ 5 วินาที โดยผู้ป่วยกดปุ่ม seizure alarm และรายงานว่าไม่รู้สึกรู้หายากหัวเราะ (รูปที่ 1: snapshot video+EEG) ครั้งที่สองขณะนอนหลับ ผู้ป่วยตื่นขึ้นพร้อมใบหน้าแสยะยิ้ม หลังจากนั้นไม่กี่วินาทีมีอาการชักกระตุกตามมา นานประมาณ 10 วินาที ชักทั้งสองครั้งผู้ป่วยรู้สึกตัวดี และสามารถโต้ตอบได้อย่างถูกต้อง และทันทีภายหลังจาก (รูปที่ 2: snapshot video+EEG) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ EEG ที่ชัดเจนในระหว่างทั้ง 2 ชัก การตรวจทางรังสี (MRI) พบรอยโรคที่ hypothalamus ตามรูปที่ 3



รูปที่ 1 ชักครั้งแรกขณะตื่น



รูปที่ 2 ชักครั้งที่ 2 ขณะหลับ



รูปที่ 3 ภาพถ่าย MRI

จากอาการชักของผู้ป่วยรายนี้สามารถแยกได้เป็น 2 แบบ คือ gelastic seizure และ left face clonic seizure ซึ่ง gelastic seizure เป็นที่ทราบกันดีว่าสัมพันธ์กับ hypothalamic hamartoma (HH) เป็นกลุ่มอาการที่ผู้ป่วยมาด้วย pharmacoresistant epilepsy with multiple seizure types, focal และหรือ generalized epileptiform abnormalities, precocious puberty, behavioral disturbance และ cognitive impairment ส่วนความรุนแรงของโรคมั้ตั้งแต่รักษาง่ายไปจนถึง epileptic encephalopathy (1) ซึ่งบ่งบอกว่าการดำเนินโรคในผู้ป่วยรายนั้นเป็นกลุ่ม progressive course

ในทศวรรษ 90 การศึกษาด้วย stereotactic intracerebral EEG และ functional imaging พบว่า HH นั้นเป็น intrinsically epileptogenic (2) แต่อาการชักชนิดอื่นๆ (เช่น left face clonic seizure ในกรณีผู้ป่วยตัวอย่างรายนี้) นั้นอาจสัมพันธ์กับ various neocortical onset ซึ่งบ่งชี้ถึงการมี secondary epileptogenesis นอกจากนี้ประสิทธิภาพการ epilepsy surgery ในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมาทำให้ทราบว่า surgical outcome ภายหลังการผ่าตัด hamartoma นั้นไม่ได้ดีมากนัก มีเพียง 50% ที่หายขาด รายที่มี partial improvement มักจะมี electroclinical seizure ที่บ่งชี้ถึง neocortical involvement (3) กลุ่มผู้เชี่ยวชาญได้รวบรวมหลักฐานและเสนอสมมติฐานตามทฤษฎีของ Morrell ที่ว่า secondary epileptogenesis ใน HH นั้นสัมพันธ์กับขบวนการ kindling (โอกาสที่สมองจะถูกเหนี่ยวนำให้มีคุณสมบัติ epileptogenic ได้จากการกระตุ้นซ้ำๆ ด้วย intensity ที่ต่ำกว่า threshold ที่ทำให้เกิด epileptic potentials) (4) ผ่าน anatomical และ functional connectivity ของ hypothalamus และสมองในบริเวณต่างๆ เช่น hypothalamus มี anatomic proximity และ connections กับ mammillary bodies, fornices, mamillothalamic tracts, cingulate gyrus และ amygdala ส่วน functional connectivity ระหว่าง hypothalamus กับ cingulate และ limbic circuits นั้นผ่าน anterior thalamic nucleus และ hypothalamus กับ orbitofrontal, premotor, parietal นั้นผ่าน mediodorsal nucleus

Additional clinical seizures ที่เกิดจาก secondary epileptogenesis มักเกิดขึ้นชัดเจนในช่วงเวลาหลัง gelastic seizures (5) ข้อมูลจาก scalp และ intracranial EEG พบ neocortical interictal epileptiform discharges และ EEG seizure อยู่ในข้างเดียวกับ HH (6) ใน Strasbourg-Kork series (n=15) พบว่า surgical outcome นั้นสัมพันธ์กับ duration ของโรคลมชัก โดยถ้า duration ของโรคลมชักนั้นเกิดขึ้นเป็นเวลาน้อยกว่า 10 ปี ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยจะหายขาดจากการชักหลังการผ่าตัด hamartoma ถ้า duration ของโรคลมชักนั้นอยู่ระหว่าง 11-20 ปี และมากกว่า 20 ปี โอกาสหายขาดมีเพียงร้อยละ 60 และร้อยละ 20 ตามลำดับ (7)

ในกรณีตัวอย่าง left face clonic seizure เกิดขึ้นภายหลัง gelastic seizure หลายปี แม้ EEG ไม่พบ epileptiform abnormalities แต่ hamartoma lesion จาก MRI นั้นชี้แจงไปทางด้านขวา เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มี secondary epileptogenesis เกิดขึ้นแล้ว คงหลีกเลี่ยงไม่ได้ที่จะต้องใช้ stereo-EEG ในการ explore epileptic network ที่อาจเกี่ยวข้องทั้งหมด

เอกสารอ้างอิง

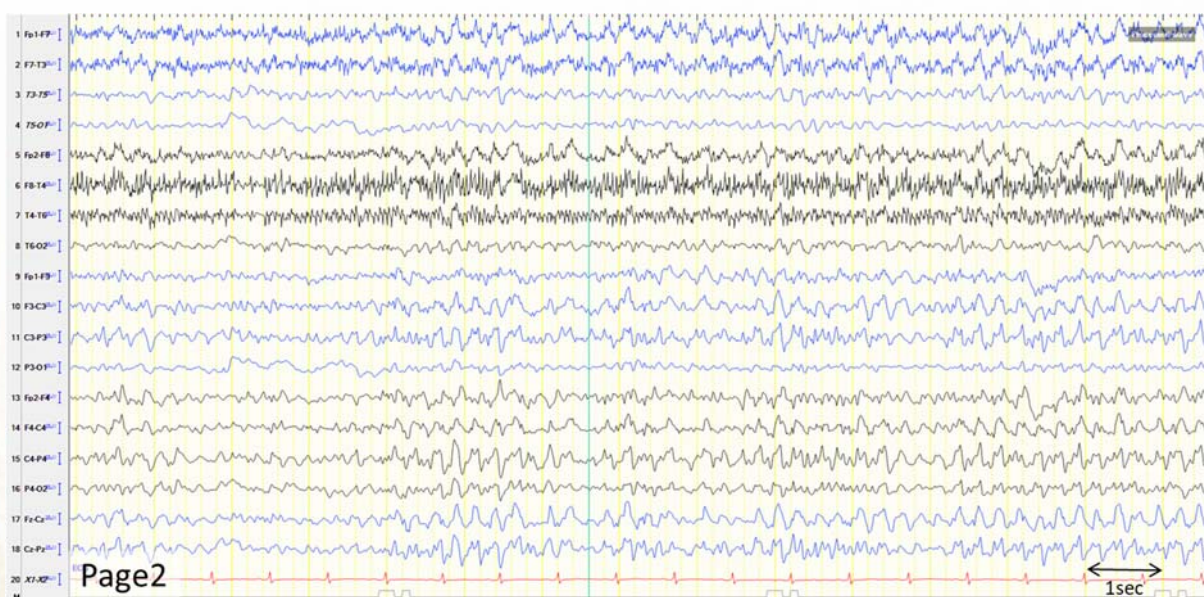
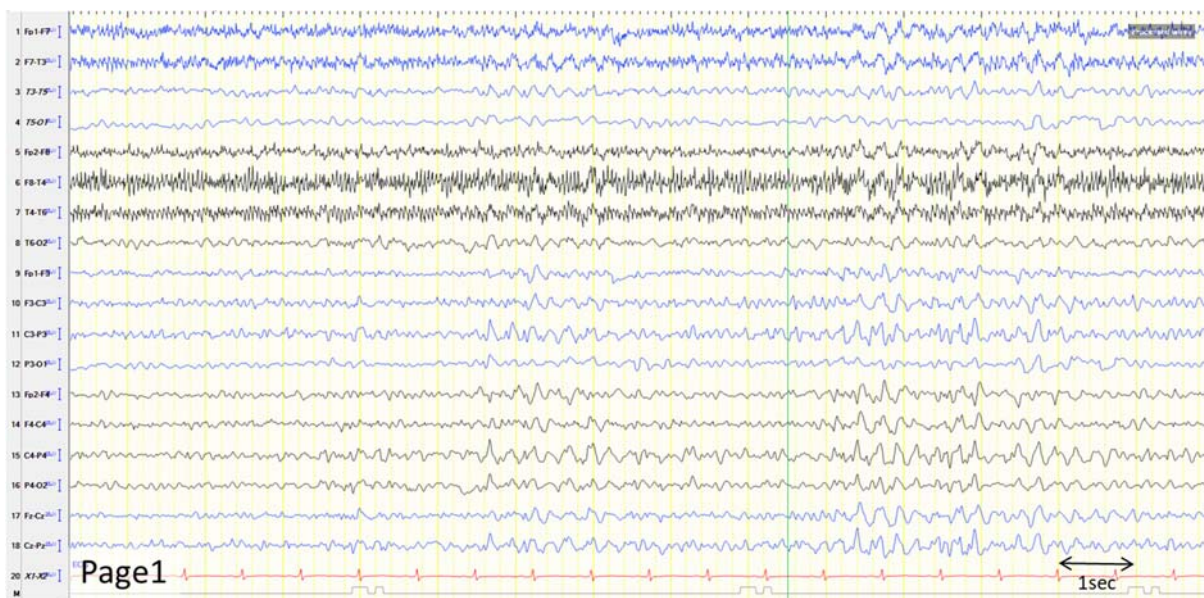
1. Scherman RG, Abraham K. "Centrencephalic" electroencephalographic patterns in precocious puberty. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963;15:559–567.
2. Munari C, Kahane P, Francione S, et al. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:154–160.
3. Kahane P, Ryvlin P, Hoffmann D, et al. From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *Epileptic Disord* 2003;5:205–217.
4. Scholly J, Staack MA, Kahane P, Scavarda D, Regis J, Hirsch E, Bartolomei F. Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia* 2017;58:32-40.
5. Striano S, Striano P, Sarappa C, et al. The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure* 2005;14:232–239.
6. Kahane P, Ryvlin P, Hoffmann D, et al. From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *Epileptic Disord* 2003;5:205–217.
7. Ng YT, Rekaté HL, Prenger EC, et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1192–1202.

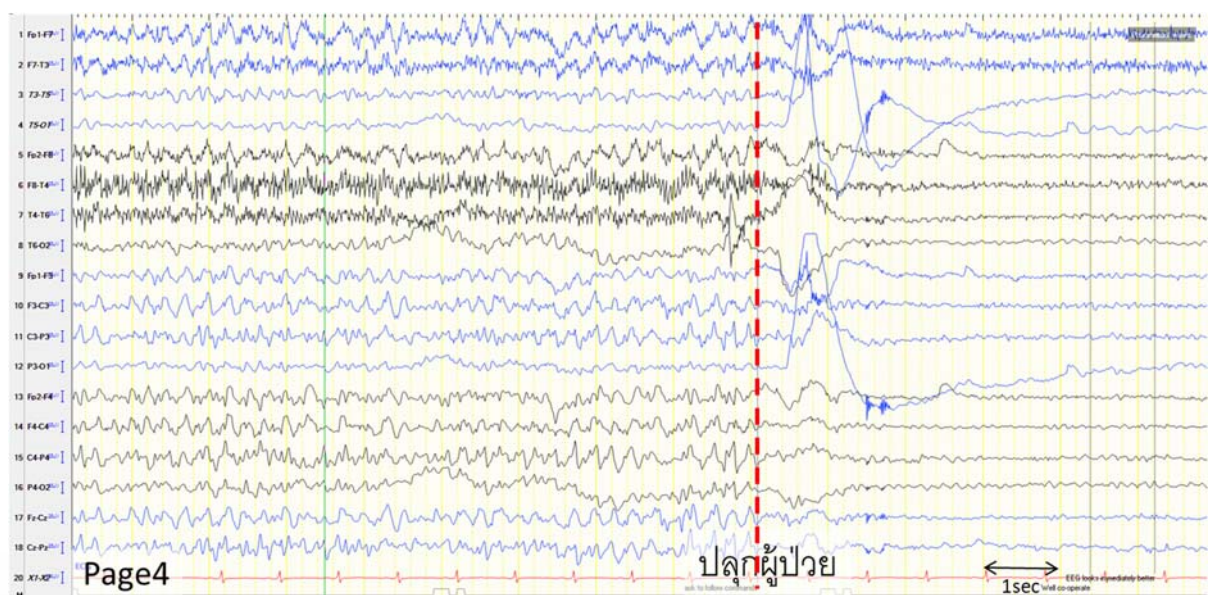
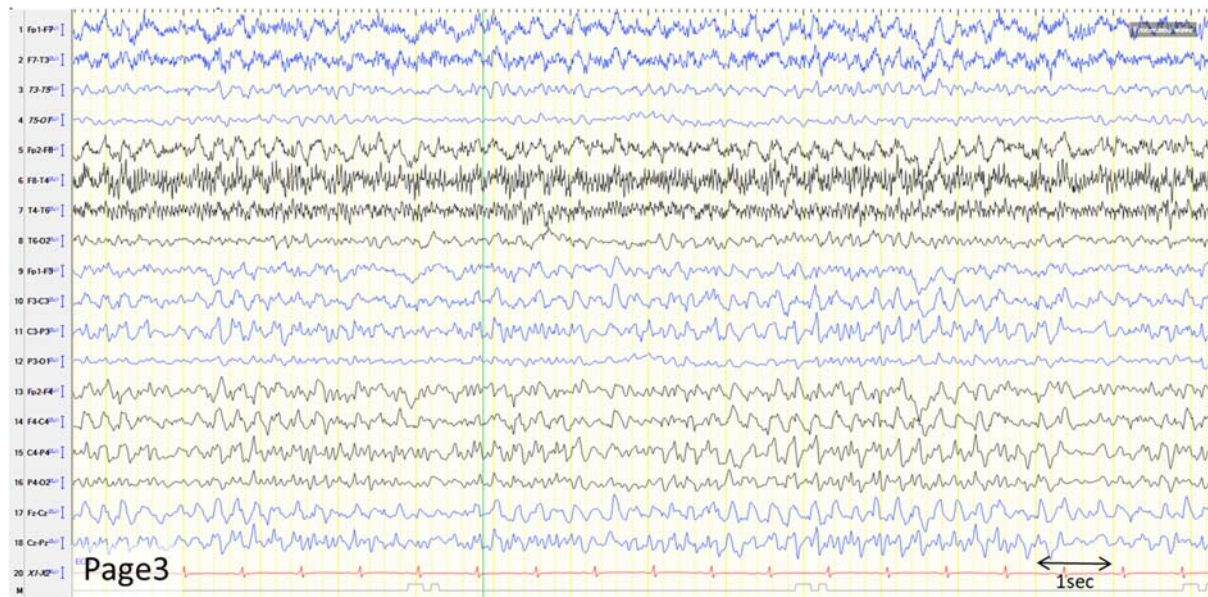
EEG quiz

น.พ. ศรัทธา วรชัยเวียงจันทร์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

A 70-year-old right-handed male with history of vascular dementia was performed electroencephalogram (EEG) in order to rule out non-convulsive seizure due to TMSE score drop from 17 to 14 in over a year. He has not had history of convulsion or blank stare episode.

EEG is shown with a sensitivity of 7 $\mu\text{V}/\text{mm}$.





Question

What is the most likely diagnosis for the EEG finding?

- A: 14 and 6 Hz positive spikes
- B: Rhythmic mid-temporal theta of drowsiness
- C: Subclinical rhythmic EEG discharge of adults (SREDA)
- D: Subclinical EEG seizure arising from right centro-parietal region
- E: Intermittent rhythmic theta-alpha slowing, bilateral frontocentral regions

จาก EEG ข้างต้น page 1 จะเห็นได้ว่ามี ลักษณะของ background ปกติที่ 8-9 Hz ในช่วง 4 วินาทีแรก จาก วินาทีที่ 5-6 จะเริ่มพบ low amplitude sharply contoured rhythmic theta discharge เริ่มจากบริเวณของ right centro-parietal region แล้วต่อมาจาก page 1-3 จะค่อยๆ มีการเปลี่ยนแปลง (evolution) ดังนี้

1. distribution to bilateral frontocentral regions followed by generalized cortex
2. morphology; sharply contoured mixed arciform and notch in between
3. frequency; mixed theta and alpha activity

จากข้อมูลทั้งหมดนี้ทำให้ EEG ช่วงแรกอาจทำให้สงสัยว่าเป็น EEG seizure ซึ่งมีระยะเวลาอยู่ยาวนานทั้งสิ้น ประมาณ 1 นาที แต่อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่า ทางเจ้าหน้าที่ห้องแล็บได้พยายามปลุกผู้ป่วยช่วงที่ผู้ป่วยมีคลื่นไฟฟ้าสมองที่น่าสงสัยนี้ (page 4) ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยตื่นทันที ทำตามสั่งได้ พูดคุยรู้เรื่อง ไม่มีอาการสงสัยของภาวะ subclinical หรือ nonclinical seizure แต่อย่างใด ยิ่งไปกว่านั้น ณ จุดสิ้นสุดของ activity จะเห็นได้ว่ามี abrupt offset และ EEG กลับเข้าสู่ normal background และไม่พบ focal slowing ในบริเวณของ activity ดังกล่าว จากเหตุผลทั้งสองนี้จึงทำให้ คิดถึง EEG seizure น้อยลง

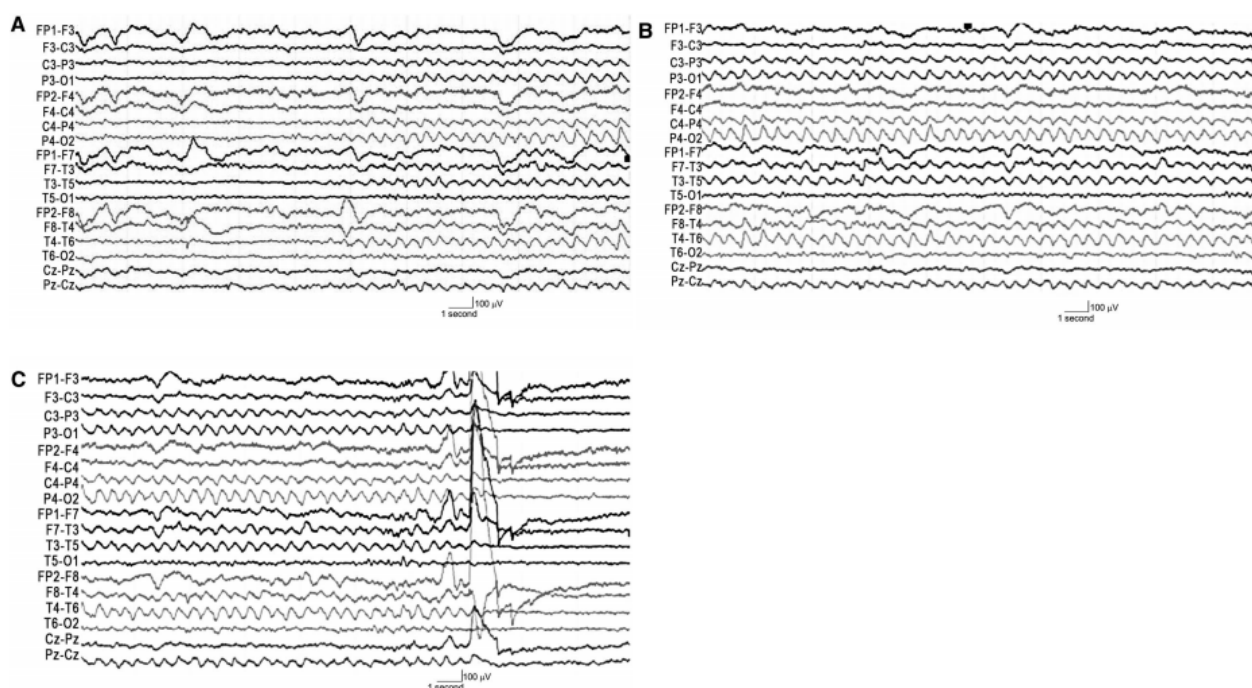
ลักษณะของ EEG ดังกล่าวนั้นเข้าได้กับภาวะที่เรียกว่า Subclinical Rhythmic Electrographic Discharges of Adults (SREDA) มากที่สุด ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มของ normal variants แต่ถือได้ว่าเป็น normal variants ที่พบได้น้อยที่สุด และมักจะถูกวินิจฉัยคลาดเคลื่อนว่าเป็น EEG seizure ได้บ่อยที่สุด

สิ่งที่ทำให้ช่วยนึกถึง SREDA ได้แก่

- SREDA มักพบในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี
- ลักษณะของ EEG finding จะเป็นลักษณะของ sharply contoured theta activity มักเริ่มจากบริเวณ temporal หรือ parietal
- อาจจะมี evolution ของ frequency ได้ โดยมักจะอยู่ในช่วง delta to theta range แต่มักจะไม่พบ evolution ของ distribution มากนัก ซึ่งจะแตกต่างจะ true partial seizure
- ต้องไม่มีอาการผิดปกติ ควรมีการตรวจความรู้สึกตัวของผู้ป่วยขณะที่มีคลื่น SREDA เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติจริง
- ระยะเวลาของ SREDA พบได้ตั้งแต่ระดับเป็นวินาทีจนถึงเป็นเวลา 1-2 นาที
- มักจะพบในช่วงเวลาที่ว่างหรือหลับไม่ลึก
- การหยุดของ activity นี้ มักจะหยุดแบบเฉียบพลัน (abrupt onset) แล้วตามด้วย normal background activity ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในการบอกว่าไม่ใช่ EEG seizure

ยังมีคำถามอีกมากมายที่ยังไม่ทราบคำตอบชัดเจน ถึงการเกิด SREDA นี้ ว่าเหตุใดจึงเจอในผู้สูงอายุ ทำไมถึงเจอส่วนใหญ่ในบริเวณของ temporal หรือ parietal ซึ่งมีคนตั้งสมมติฐานของกลไกการเกิด SREDA ว่าน่าจะเกิดจาก chronic cerebral hypoxia or ischemia เนื่องจากบริเวณดังกล่าวเป็น watershed area ของทั้ง anterior, middle, posterior cerebral artery แล้วยังพบบ่อยในผู้สูงอายุร่วมด้วย

ตัวอย่างของ subclinical rhythmic EEG discharge of adults (SREDA)



References

1. What Does “Subclinical Rhythmic Electrographic Discharge of Adults” in EEG Signify? Gopal Krishna Dash MD, DM, and Ashalatha Radhakrishnan, MD, DM. J Clin Neurophysiol 2013;30: 255–260
2. Benign Variants in the EEG. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants. Britton JW, Frey LC, Hopp JL et al., authors; St. Louis EK, Frey LC, editors. Chicago: American Epilepsy Society; 2016.

Information

งานประชุมวิชาการประจำปี สมาคม
โรคลมชักแห่งประเทศไทย Pre-congress
Conference ในวันที่ 18 กรกฎาคม และ
Annual Meeting วันที่ 19-20 กรกฎาคม พ.ศ.
2561 ห้องประชุมชั้น 7 อาคารเฉลิมพระเกียรติ
สถาบันประสาทวิทยา กทม.

Annual Meeting | 2018

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย
สมาคมประจักษ์แห่งประเทศไทย

ขอเชิญแพทย์และผู้สนใจเข้าร่วมประชุม

22 **การประชุมวิชาการ**
ประจำปี 2561

**Implementing
Good Practice in
Epilepsy Care**

18-20 กรกฎาคม 2561

ห้องประชุมชั้น 7 อาคารเฉลิมพระเกียรติ 7 รอบ
พระชนมพรรษา สถาบันประสาทวิทยา

DAY
1

18 กรกฎาคม

Pre-congress Conference

12.00-13.00	LUNCH
13.00-13.30	EEG monitoring - ผศ.บว.กายาภ ติสสุจิต
13.30-14.00	SEEG - พ.ก.พญ.ภริณี สุวรรณภักดี
14.00-14.30	Fundamental Neuroimaging - พล.ต.ดร.บว.โยธิน ชินวลัญช์
14.30-14.45	BREAK
14.45-15.15	Voxel-Based Morphometry - พญ.กาญจนา อินวงศ์
15.15-15.45	EEG-fMRI - บว.กีนูนร ยาดี

สำหรับ Pre-congress Conference
สมาคมโรคสมองซีกแห่งประเทศไทย เปิดให้ลงทะเบียน
ฟรี แต่จำกัดเพียง 50 ที่นั่ง กรุณาจองที่นั่งก่อน
และทางสมาคมจะแจ้งให้ทราบก่อนวันประชุม
(แจ้งทาง E-mail)

DAY
2

19 กรกฎาคม

08.15-08.30	Open Remark ศ.บว.อนันต์นิคย์ วิสุทธิพันธ์
	The new Seizure and Epilepsy Classification: Tips for implementing to Clinical Practice
08.30-10.00	- ศพ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ - ผศ.บว.สรวิศ วีระวรรณ - อ.บว.ชูศักดิ์ ลิ้มทัญ
10.00-10.30	BREAK
10.30-11.15	SPECIAL LECTURE - Dr.Lakshmi Nagarajan
	Epilepsy Surgery: Curative and Palliative Treatment
11.15-12.00	- อ.บว.ธีรเดช ศรีกิจวิไลกุล - อ.บว.อติพร บุญเกิด
12.00-12.45	LUNCH
12.45-13.45	LUNCHEON SYMPOSIUM Pharmacological management of epilepsy - Dr.Lakshmi Nagarajan
13.45-14.30	Precision Medicine: Emerging Approach for Epilepsy Management - ผศ.บว.กายาภ ติสสุจิต - รศ.ภก.ชลภัทร สุนทรเกษม
14.30-15.00	BREAK
	Epilepsy Tournament: First Round
15.00-16.00	- ผศ.บว.ชัยยศ คงศิริธรรม - พ.ก.พญ.ภริณี สุวรรณภักดี - อ.บว.อภิสิทธิ์ บุญเกิด - บว.ชลภัฏวัฒน์ ตริพงษ์ - อ.บว.ศรภัทร วังษ์เวียงจันทร์ (Moderator)

22

Implementing Good
Practice in Epilepsy CareDAY
3

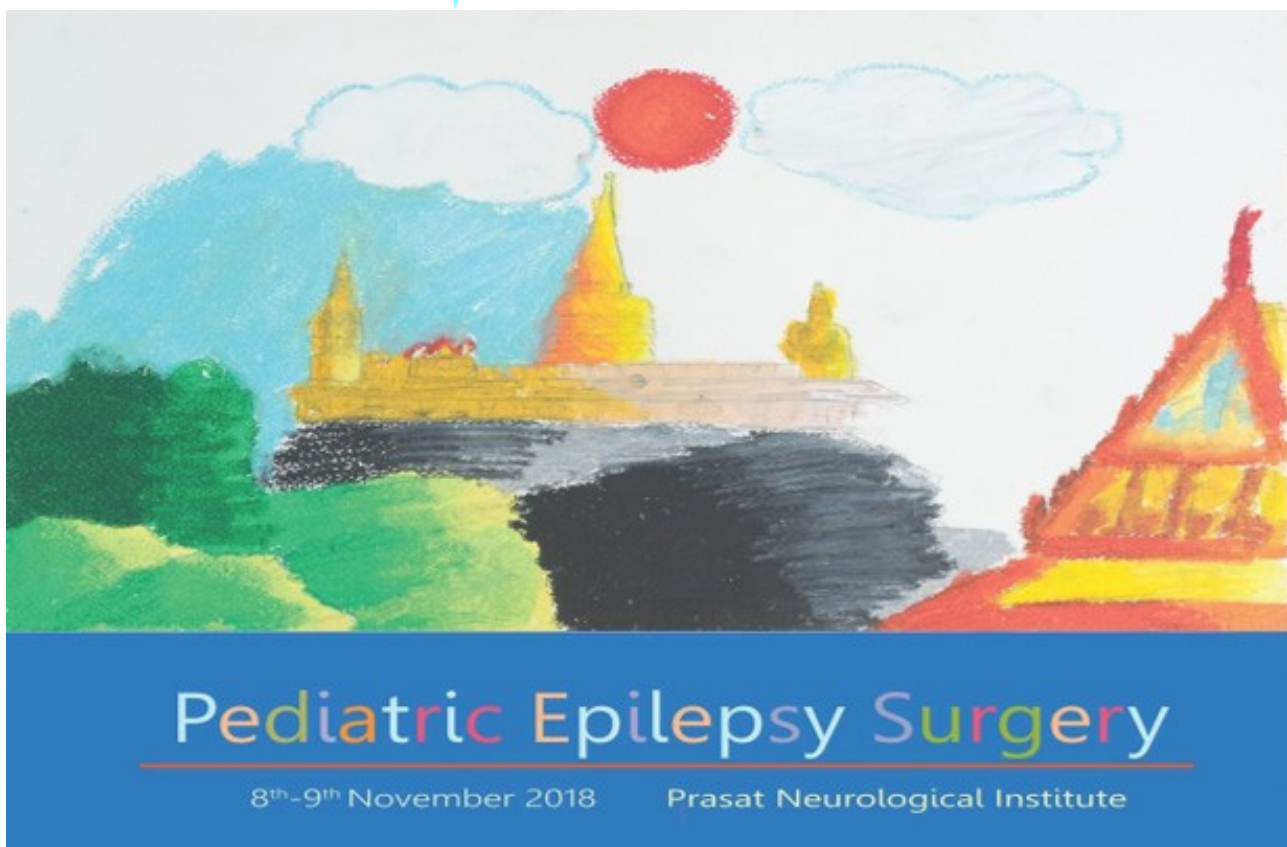
20 กรกฎาคม

08.30-09.30	Alternative Treatment in Epilepsy: Canabis and Ketogenic Diet - ศพ.ดร.ภญ.จุฑามณี สุทธิสิริสิงห์ - ผศ.บว.กฤษณชัย ชมโก
09.30-10.00	Research presentation (Epilepsy fellow) - ศพ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ (Moderator)
10.00-10.30	BREAK
10.30-11.00	Epilepsy Highlight 2018 - ศ.บว.คณิตพงษ์ ปราบพาล
11.00-11.15	Annual Secretary Board Report
11.15-11.45	Social Issues in Epilepsy - ศพ.บว.สมศักดิ์ เทียมเก่า
11.45-12.30	LUNCH
	LUNCHEON SYMPOSIUM
12.30-13.15	Epileptogenesis: Glia and Neurons - Prof. Akio Ikeda
13.15-14.15	AED Choice in Special Populations: Child, Pregnant and the Elderly Patients - พ.ก.พญ.พาสินี สิทธินามสุวรรณ - อ.พญ.ณัฐจรูญ วีระวรรณดิษฐกุล - อ.บว.ศรภัทร วังษ์เวียงจันทร์
14.15-14.45	BREAK
14.45-16.00	Epilepsy Tournament: Final Round - ผศ.บว.ชัยยศ คงศิริธรรม - พ.ก.พญ.ภริณี สุวรรณภักดี - อ.บว.อภิสิทธิ์ บุญเกิด - บว.ชลภัฏวัฒน์ ตริพงษ์ - อ.บว.ศรภัทร วังษ์เวียงจันทร์ (Moderator)

หมายเหตุ

1. สำหรับท่านที่สนใจเข้าร่วมแข่งขัน Epilepsy Tournament แนะนำให้รวบรวมชื่อผู้เข้าแข่งขันทีมละ 3 ท่าน แจ้งตอบปัญหา จะมีเงินรางวัลให้ 3 รางวัล ชนะเลิศ 5,000 บาท รองชนะเลิศลำดับที่ 1 และ 2 มูลค่า 3,000 บาท และ 2,000 บาทตามลำดับ
(ผู้สนใจแจ้งรายชื่อทีมเข้าแข่งขันก่อนการประชุม) จอที่นิ่งก่อนและทางสมาคมจะแจ้งให้ทราบก่อนวันประชุม (แจ้งทาง E-mail)

งานประชุม Pediatric Epilepsy Surgery
วันที่ 8-9 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561
จัดขึ้นที่สถาบันประสาท กทม.



ใบลงทะเบียน (หรือลงทะเบียนออนไลน์ผ่าน QR code)

ชื่อ.....นามสกุล.....
 ที่ทำงาน.....
 ที่อยู่ติดต่อได้.....
 โทรศัพท์.....E-mail.....

การชำระค่าลงทะเบียน

1. ค่าลงทะเบียน ท่านละ 5000 บาท
2. ชำระค่าลงทะเบียน โดยระบุ Product code 9595
3. ชื่อโครงการ Pediatric Epilepsy Surgery Symposium
4. Download เอกสารการชำระเงินได้ที่ www.pni.go.th หรือ สแกน QR code ด้านล่าง
5. ชำระเงินค่าลงทะเบียนที่ ธนาคารกรุงไทย จำกัด (มหาชน) ได้ทุกสาขาทั่วประเทศ (ชำระเป็นเงินสดหน้าเคาน์เตอร์ธนาคารกรุงไทย หรือผ่านตู้ ATM เท่านั้น)
6. เมื่อโอนเงินแล้วกรุณาส่งหลักฐานการโอนเงิน และใบสมัครทาง
 E-mail: prasatneurosurg@gmail.com
 หรือ
 นพ. ชีรเดช ศรีกิจวิไลกุล
 กลุ่มงานประสาทศัลยศาสตร์ สถาบันประสาทวิทยา
 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400



P E D I A T R I C E P I L E P S Y S U R G E R Y

Day 1 November 8th, 2018

0700-0800	Registration	
0800-0830	Welcome and Opening speech	
0830-0915	Pediatric seizure semiology	C.Khongkhatithum, MD
0915-0945	Neuroimaging in Pediatric Epilepsy	P.Lertbutsayanukul, MD
0945-1030	Identification of Pediatric Surgical Candidates: Why, When and How?	Ajay Gupta, MD
1030-1045	BREAK	
1045-1130	Surgery for catastrophic epilepsy in infants 6 months of age and younger	W.Bingaman, MD
1130-1215	Preoperative evaluation in Pediatric patients with cortical dysplasia	Ajay Gupta, MD
1215-1300	LUNCH	
1300-1345	Perisylvian operculum and insular surgery in pediatric epilepsy	J Gonzalez-Martinez, MD, PhD
1345-1430	Earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy	W.Bingaman, MD
1430-1445	BREAK	
1445-1530	Perirolandic surgery in Pediatric epilepsy	W.Bingaman, MD
1530-1615	Temporal lobe surgery in Pediatric epilepsy	J.Gonzalez-Martinez, MD, PhD

Day 2 November 9th, 2018

0830-0915	SEEG in difficult to localized refractory epilepsy	J Gonzalez-Martinez, MD, PhD
0915-1000	Subdural grids in SEEG era	W. Bingaman, MD
1000-1015	BREAK	
1015-1030	Pediatric Epilepsy Surgery in focal lesion and generalized EEG abnormalities	Ajay Gupta, MD
1030-1115	SEEG in children with cortical Dysplasia	J Gonzalez-Martinez, MD, PhD
1115-1200	LUNCH	
1200-1300	Multilobar Resections for Pediatric Epilepsy	J Gonzalez-Martinez, MD, PhD
1300-1345	Hemispherectomy in Children with diffuse CD and hemimegalencephaly	W. Bingaman, MD
1345-1430	BREAK	
1430-1445	Tuberous Sclerosis Complex and role of epilepsy surgery	Ajay Gupta, MD
1445-1530	Surgical treatment for periventricular heterotopia	J Gonzalez-Martinez, MD, PhD
1530-1615	Seizure outcome and antiepileptic medication weaning after epilepsy surgery in children	Ajay Gupta, MD