

Chulalongkorn University

Chula Digital Collections

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

2022

การพัฒนารูปแบบการทำนายการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริโอดิกดิสชาร์ต (periodic discharges)

ทศพล สุรวัฒนาวงศ์
คณะ แพทยศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>



Part of the [Medical Sciences Commons](#)

Recommended Citation

สุรวัฒนาวงศ์, ทศพล, "การพัฒนารูปแบบการทำนายการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริโอดิกดิสชาร์ต (periodic discharges)" (2022). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 6735.
<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/6735>

This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การพัฒนารูปแบบการทำนายการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริออ
ดิกดิสชาร์ต (periodic discharges)



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Development of Predictive Models for Seizures in Critically Ill Patients with Periodic
Discharges



Mr. Totsapol Surawattanawong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนารูปแบบการทำนายการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะ วิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริออδικ ดิสชาร์จ (periodic discharges)
โดย	นายทศพล สุรวัฒนวงศ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชูศักดิ์ ลิ้มทัย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ)
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ชูศักดิ์ ลิ้มทัย)
..... กรรมการ
(นายแพทย์ไอศวรรย์ เพชรล่อเหลียน)
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุรวิรัตน์ สุวัชรังกูร)

ทศพล สุรวัฒนวงศ์ : การพัฒนารูปแบบการทำนายการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริออไดกิดิสชาร์ต (periodic discharges). (

Development of Predictive Models for Seizures in Critically Ill Patients with Periodic Discharges) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ดร. นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาตัวทำนายอิสระใดที่มีผลในการทำนายการเกิดชักและนำไปสู่การพัฒนารูปแบบการทำนายของการเกิดการชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมอง เพริออไดกิดิสชาร์ต (Periodic Discharges)

วิธีการวิจัย: การศึกษานี้ได้รวบรวมผู้ป่วยตั้งแต่ปี พ.ศ.2556-2565 และรวบรวมข้อมูลอื่นๆ เช่น เพศ, โรคประจำตัว, Metabolic Derangement, ภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่สมองมารวมกับข้อมูลของคลื่นไฟฟ้าสมอง และนำไปจัดหาลำดับมาวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกและใส่ค่า β -coefficients หลังจากนั้นแบ่งประเภทระดับความเสี่ยงของการเกิดชักและประเมินความเที่ยงตรงภายในด้วยวิธี Bootstrap รายงานประสิทธิภาพด้วยค่า Discrimination และ Calibration

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 107 คนได้ถูกนำไปวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis พบ 4 ตัวแปรอิสระที่มีผลต่อการเกิดชักโดยแบ่งออกเป็นปัจจัยป้องกันการชัก ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว/โรคหลอดเลือดหัวใจ [OR_{adj} 0.144 (95% CI 0.029, 0.704)], โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป [OR_{adj} 0.144 (95% CI 0.029, 0.704)] และปัจจัยที่ทำให้ชักมากขึ้น ได้แก่ คลื่นไฟฟ้าสมองเพริออไดกิดิสชาร์ตที่มีความชุกแบบ Continuous [OR_{adj} 5.037 (95% CI 1.116, 22.732)] และคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีลักษณะ Burst Suppression [OR_{adj} 8.66 (95% CI 0.937, 80.060)] ตัวแปรดังกล่าวได้ถูกนำมาแปลงเป็นคะแนนและแบ่งกลุ่มความเสี่ยงในการเกิดชัก

สรุปการศึกษา: การศึกษาของเราได้สร้างรูปแบบการทำนายการเกิดชักในผู้ป่วยเพริออไดกิดิสชาร์ตเพื่อช่วยเหลือนแพทย์ในโรงพยาบาลที่มีทรัพยากรจำกัด

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6470025130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Periodic discharges, Clinical prediction model, Seizures, Status epilepticus

Totsapol Surawattanawong : Development of Predictive Models for Seizures in Critically Ill Patients with Periodic Discharges. Advisor: Asst. Prof. Chusak Limotai, M.D., Ph.D.

Objective: To identify the specific factors that play a role in the likelihood of experiencing seizures and derive these factors to develop a clinical prediction model.

Methods: All patients with Periodic Discharges (PDs) were recruited during 2013-2022. All predictors including clinical characteristics, metabolic derangement, imaging, and EEG findings were collected. The univariate and multivariate logistic regression model was performed. Point assignment of significant factors was performed, as risk level. Discrimination, calibration performance, and internal validation were reported.

Results: Among 107 patients, multivariate analysis revealed 4 independent predictive factors including 2 protective factors i.e., heart failure/ischemic heart disease [OR_{adj} 0.144] and chronic kidney disease [OR_{adj} 0.326], and 2 increased-risk factors i.e., the continuous periodic discharges [OR_{adj} 5.037] and burst suppression [OR_{adj} 8.66]. These factors were assigned points sum points were classified as seizure risk. The discrimination and calibration were both reasonably good.

Conclusion: We proposed a simple clinical prediction model to assist treating physicians select PDs patients in a limited resource.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2022

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ ได้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากกรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างยิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) ดร.นายแพทย์ชูศักดิ์ ลิ้มทัย ซึ่งเป็นอาจารย์วิทยานิพนธ์หลัก, รองศาสตราจารย์ ดร.ศศิวิมล รัตนสิริ ในการให้คำปรึกษาด้านสถิติ, อาจารย์แพทย์หญิงสุดา จิรสกุลเดช, ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศิวีส ธนาวิรัตน์านิจ และอาจารย์นายแพทย์พีรสิทธิ์ ตรีสุทธาชีพ ในการแปลผลคลื่นไฟฟ้าสมองของผู้ป่วย ซึ่งผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งและขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านไว้เป็นอย่างสูง

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักครบวงจร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยและขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านไว้เป็นอย่างสูง รวมถึงผู้ที่ให้ความช่วยเหลือทุกท่านที่ไม่ได้กล่าวมา ณ ที่นี้

ทศพล สุรวัฒนวงศ์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Rationale)	1
คำถามของการวิจัย (Research question).....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective).....	1
สมมติฐาน (Hypothesis)	2
ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	2
กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	3
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)[1-9]	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected benefit and application).....	6
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและการแก้ไข (Obstacle).....	7
บทที่ 2	8
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	8
พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดเพริออดิกดิสชาร์ต (Pathophysiology of periodic discharges) ...	8
ปัจจัยที่มีผลต่อการชัก	9

ปัจจัยจาก Metabolic disorder ที่ทำให้เกิดการชัก	9
ปัจจัยจากยาที่ทำให้เกิดการชัก	10
ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤต	11
ปัจจัยที่เกิดจากรอยโรคที่สมองอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดชัก	12
ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดชัก	13
ปัจจัยทางคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีผลต่อการเกิดชัก	13
บทที่ 3	16
วิธีการดำเนินการวิจัย	16
รูปแบบการวิจัย (Research design)	16
ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)	16
จำนวนหรือขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา	16
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	17
แผนผังขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	18
การรวบรวมข้อมูล (Data collection)	18
ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)	18
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration)	18
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)	19
บทที่ 4	21
ผลการวิเคราะห์	21
ประชากรที่นำมาศึกษา	21
ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome)	21
ผลลัพธ์รอง (Secondary Outcome)	21
การถดถอยลอจิสติก	21
ผลจากการทำ Univariate Analysis (ตารางที่ 4)	21

ผลจากการทำ Multivariate Analysis, Adjusted Odds Ratios และการให้คะแนนของแต่ละตัวแปร (ตารางที่ 5).....	22
การแจกแจงความเสี่ยงของโอกาสการเกิดชักที่สัมพันธ์กับความชุกของผู้ป่วยมีการชักในระดับความเสี่ยงต่างๆ (ตารางที่ 6).....	22
ความเที่ยงตรงภายใน (Internal Validation)	22
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	23
ตารางที่ 2 ลักษณะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG Abnormalities).....	24
ตารางที่ 3 หน้าที่การทำงานของสมอง (Functional Outcome) ที่ 90 วัน หลังจากกลับจากโรงพยาบาล	25
ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยวและพหุตัวแปร (Univariate and Multivariate Analysis)	25
ตารางที่ 5: ข้อมูลพหุตัวแปร (Multivariate Analysis) และการให้คะแนนของแต่ละตัวแปรในรูปแบบจำลองทำนายการเกิดชัก.....	28
ตารางที่ 6 ตารางแจกแจงความเสี่ยงของการชักและความสัมพันธ์ของการเกิดชัก	28
รูปที่ 1 ROC curve ของรูปแบบจำลองทำนายการเกิดชัก	29
รูปที่ 2 Calibration Plot (Bootstrap).....	30
บทที่ 5	31
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	31
อภิปรายผล	31
1. ผลในการลดการเกิดชักจากโรคหลอดเลือดหัวใจหรือภาวะหัวใจล้มเหลว	31
1.1 ทฤษฎีระดับโมเลกุล.....	31
1.1.1 ทฤษฎี Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).....	31
1.1.2 ทฤษฎี Complement	32
1.1.3 ทฤษฎี Extracellular Matrix (ECM) Remodeling Enzyme	33
1.2 ทฤษฎี Statin	33

1.3 ทฤษฎีการลดลงของอัตราการไหลเวียนของเลือดในสมอง (Reduced Cerebral Blood Flow)	34
2. ผลในการลดการเกิดชักจากโรคไตเรื้อรัง	34
3. ผลจาก Burst Suppression.....	35
สรุปผลการวิจัย	35
ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ	35
บรรณานุกรม.....	37
ประวัติผู้เขียน	46



บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Rationale)

เนื่องจากบ่อยครั้งที่เราจะประสบปัญหาคนไข้ในหอผู้ป่วยวิกฤตที่มีอาการซึมแล้วหาสาเหตุที่อธิบายทั่วไปแล้วไม่พบชัดเจนจนต้องถูกติดคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram) และพบคลื่นความผิดปกติทางสมองที่เรียกเพริออดิกดิสชาร์ต (period discharges) โดยคลื่นดังกล่าวมีแนวโน้มในการเกิดชักสูง โดยการชักที่เกิดขึ้นนั้นส่วนใหญ่มักเป็นการชักที่ไม่แสดงอาการเกร็งหรือกระตุกให้เห็นที่เรียกว่า “non-convulsive seizure” โดยในบางส่วนกลายเป็นการชักต่อเนื่องแบบไม่แสดงอาการเกร็งหรือกระตุก “non-convulsive status epilepticus” ทำให้ต้องมีการเฝ้าติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองต่อ แต่บางส่วนนั้นไม่มีการชักตามมา ซึ่งเป็นปัญหาทางคลินิกอย่างมากเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่จำเพาะในการบอกว่าเพริออดิกดิสชาร์ตแบบใดที่สัมพันธ์กับการชัก ทำให้เราต้องเสี่ยงประมาณในการตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองจำนวนมากทั้งที่บางส่วนอาจจะไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดชักตั้งแต่ต้น รวมถึงทำให้การดูแลทางการแพทย์ลำบากมากขึ้นเนื่องจากการติดคลื่นไฟฟ้าสมองนั้นอาศัยสายที่ติดศีรษะผู้ป่วยกับตัวเครื่องจำนวนมาก และอาจทำให้ง่ายไปสู่การติดเชื้อได้ผิวหนังง่ายขึ้นเนื่องจากวัสดุที่ติดคลื่นไฟฟ้าสมองนั้นอาจทำให้เกิดแผลที่บริเวณผิวหนังได้เช่นกัน ดังนั้นถ้าเรามีปัจจัยร่วมใด ๆ ที่สามารถทำนายการเกิดชักในผู้ป่วยเหล่านี้ได้จะทำให้ลดปัญหาดังกล่าวได้ และน่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้ทางคลินิกอย่างยิ่ง

คำถามของการวิจัย (Research question)

ตัวทำนายอิสระใด (Independent predictor) ที่สามารถทำนายการเกิดชักได้ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมอง เพริออดิกดิสชาร์ต (Periodic discharges)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

1. วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective): เพื่อศึกษาตัวทำนายอิสระใดที่มีผลในการทำนายการเกิดชักและนำไปสู่การพัฒนาแบบการทำนายของการเกิดการชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมอง เพริออดิกดิสชาร์ต (periodic discharges)
2. วัตถุประสงค์รอง (Secondary objective):
 - 2.1 เพื่อศึกษาความเที่ยงตรงภายใน (internal validation) ของรูปแบบการทำนายการเกิดชักที่พัฒนาขึ้น
 - 2.2 เพื่อศึกษาความแตกต่างของหน้าที่การทำงานของสมอง (functional outcome) ตอนกลับบ้านในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองเพริออดิกดิสชาร์ต (periodic discharges) ระหว่างผู้ป่วยที่มีการชักต่างกับผู้ป่วยที่ไม่มีการชัก

สมมติฐาน (Hypothesis)

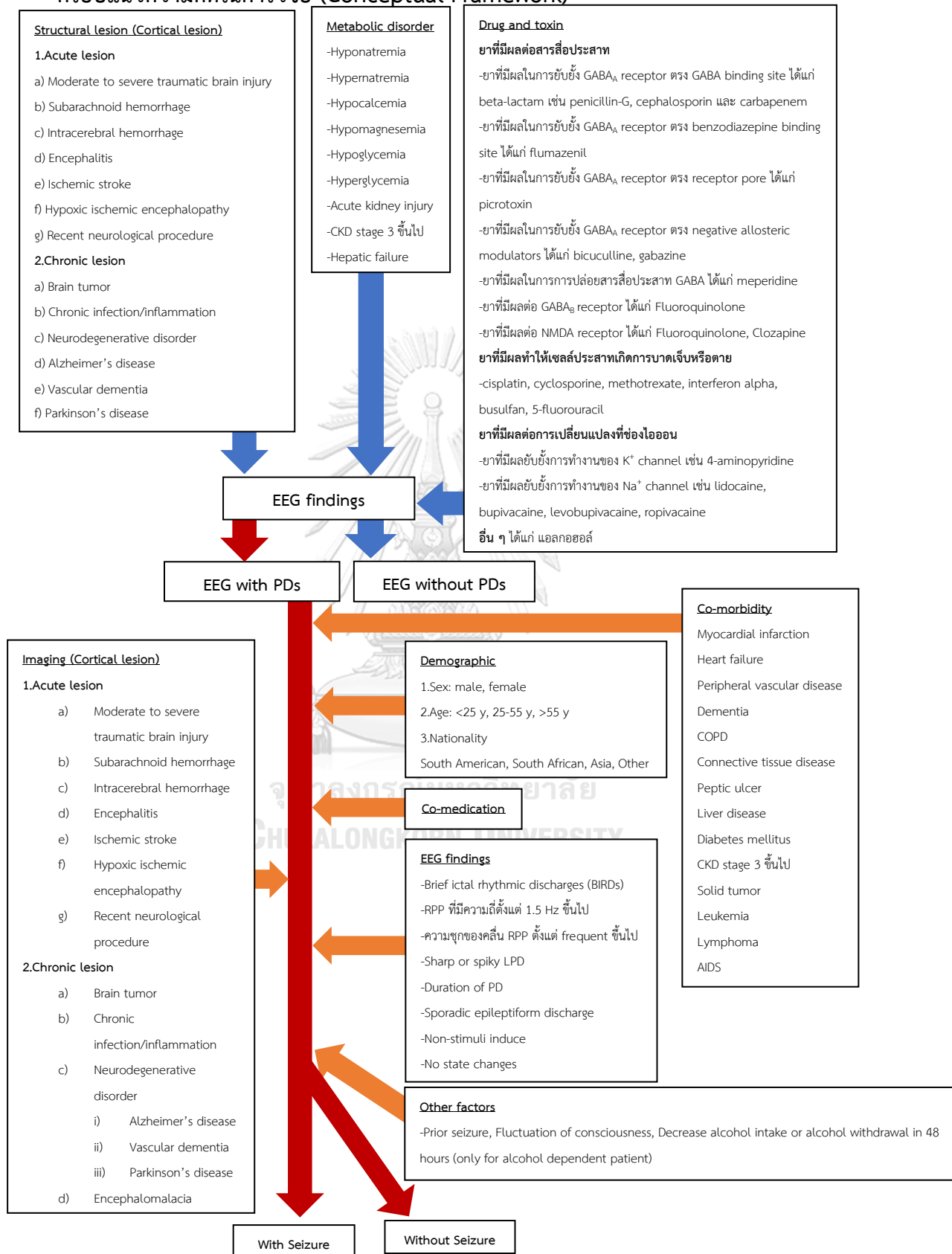
ตัวทำนายนี้อิสรระบางชนิดสามารถทำนายการเกิดชักได้และนำไปสู่การสร้างรูปแบบการทำนายการเกิดชักในผู้ป่วยที่มีเพริออติกดิสชาร์ต (periodic discharges) ที่สามารถทำนายการเกิดชักได้

ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ผู้ป่วยที่มี เพริออติกดิสชาร์ตในการศึกษานี้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่มีเพริออติกดิสชาร์ตทั่วไป



กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)[1-9]

1. Rhythmic or Periodic Pattern (RPP) คือคลื่นที่มาเป็นจังหวะและประกอบไปด้วย 2 ลักษณะ (Main term) ได้แก่ Main term 1 คือ ตำแหน่งของคลื่นที่ปรากฏบนสมอง ประกอบไปด้วย Generalized(G), Lateralized(L), Bilateral independent (BI), Unilateral independent (UI), Multifocal (Mf), Main term 2 คือ ประเภทของคลื่นที่ปรากฏ ประกอบไปด้วย Periodic discharges (PDs), Rhythmic delta activity (RDA), Spike and wave or sharp and wave (SW)
2. Generalized(G) คือ การที่คลื่นนั้นถูกสร้างให้มีจังหวะที่เท่ากันทั้งสองข้าง และมีความสูงของคลื่นของสองข้างเท่ากัน โดยสามารถมีข้างใดข้างหนึ่งที่สูงเด่นกว่าอีกข้างได้ โดยความเด่นนั้นอาจจะมีการเปลี่ยนแปลงไปซ้ายหรือขวาได้ รวมถึงจังหวะการเดินที่มีการเปลี่ยนแปลงโดยข้างซ้ายหรือข้างขวาจะนำมาก่อนแบบสลับไปมาได้ แต่จะต้องไม่เด่นข้างใดข้างหนึ่งในเรื่องของความสูงและจังหวะที่นำมาก่อนนานเกิน 80% ของระยะเวลาทั้งหมด
3. Lateralized (L) คือการที่มีคลื่นอยู่ในสมองซีกใดซีกหนึ่ง หรือมีทั้งสองข้างแต่เด่นข้างใดข้างหนึ่งในแง่ของความสูงของคลื่น จะเรียกกรณีนี้เพิ่มเติมจาก lateralized ว่า bilateral asymmetric และกรณีที่มีคลื่นทั้งสองข้าง แต่ว่ามีข้างใดข้างหนึ่งมีจังหวะนำมาก่อนจะเรียกว่า bilateral asynchronous
4. Periodic discharges (PDs) คือ คลื่นที่ปรากฏซ้ำกันโดยมีรูปร่างและความกว้างของคลื่นที่เหมือนกัน รวมถึงมีช่วงเว้นระหว่างคลื่นแต่ละคลื่น (Inter-discharge interval) โดยช่วงเว้นระหว่างคลื่นนั้นมีระยะทางที่ใกล้เคียงกัน (Nearly regular interval) โดยความใกล้เคียงกันนี้ (Nearly regular interval) ใช้กับ Cycle length โดย Cycle length ให้นิยามคือ ระยะทางจากจุดเริ่มต้นของคลื่นที่เราสนใจไปยังจุดเริ่มต้นของคลื่นถัดไป และนิยามของ Nearly regular interval คือ ความต่างกันน้อยกว่า 50% ของ Cycle length ที่เราสนใจไปยัง Cycle length ถัดไป โดยสัดส่วนดังกล่าวของจำนวนคลื่นทั้งหมดนั้นมีค่ามากกว่า 50%
5. Rhythmic delta activity (RDA) คือ คลื่นที่ปรากฏซ้ำกันโดยมีรูปร่างและความกว้างของคลื่นที่เหมือนกัน แต่จะไม่มีช่วงเว้นระหว่างคลื่น (without inter-discharge interval) โดย cycle length ที่เราสนใจมีความต่างจาก cycle length ถัดไปแบบ nearly regular interval โดยความถี่ของคลื่นนั้น อยู่ในช่วง 0.5-4 เฮิร์ตซ์
6. Spike and wave or sharp and wave (SW) คือ คลื่น spike, polyspike, sharp และตามมาด้วย slow wave ที่มีรูปร่างปรากฏซ้ำกันอย่างสม่ำเสมออย่างน้อย 6 รอบ (Cycles) ติดกัน โดยที่ไม่มีช่วงเว้นระหว่างคลื่น (Without inter-discharge interval)
7. Fast activity (+F) คือคลื่นที่มีความถี่อยู่ในช่วง Theta ขึ้นไป โดยสามารถเป็นได้ทั้งมีจังหวะ (Rhythmic) หรือไม่มีจังหวะ (Non-rhythmic)
8. Brief ictal rhythmic discharges (BIRDs) คือ คลื่น RPP ที่มีลักษณะมาเป็นจังหวะ โดยความถี่มากกว่า 4 เฮิร์ตซ์ และเป็นคลื่นที่มาติดกันมากกว่าเท่ากับ 6 รอบขึ้นไปพร้อมกับอัตราความถี่ที่ จะต้องมียุคระยะเวลาการเกิดคลื่นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 วินาที และน้อยกว่า 10 วินาที

9. Sporadic epileptiform discharges คือคลื่นไฟฟ้าสมองในช่วงที่ไม่มีการชักที่บ่งบอกว่าเคยมีการชักเกิดขึ้นอยู่ (Interictal epileptiform discharges) โดยที่คลื่นดังกล่าวจะเกิดขึ้นอย่างไม่เป็นจังหวะ (non-rhythmic or non-periodic) ได้แก่ spike, sharp, polyspike
10. Prevalence คือ การระบุเปอร์เซ็นต์ของรูปแบบที่พบของคลื่นชักต่อการบันทึกทั้งหมดหรือแต่ละช่องวินาทีที่เราสนใจ (epoch) ได้แก่ continuous: 90% of record/epoch, abundant: 50% to 89% of record/epoch, frequent: 10% to 49% of record/epoch, occasional: 1% to 9% of record/epoch, rare: <1% of record/epoch
11. Stimulus-induced (SI) คือ คลื่นไฟฟ้าสมองประเภทต่าง ๆ ที่ถูกกระตุ้นได้ด้วยสิ่งกระตุ้นโดยผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องมีความรู้สึกตื่นตัวขึ้นมา (clinical alerting) เมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะถูกกระตุ้นได้ยาก (less-stimulated state) รูปแบบนี้ยังสามารถเกิดขึ้นได้โดยไม่ต้องมีตัวกระตุ้นจากภายนอกได้ (spontaneous alerting or arousal) โดยใช้ประกอบกับคลื่นไฟฟ้าสมองที่เราสนใจ เช่น SI-RDA, SI-PDs, SI-SW เป็นต้น
12. State change คือ การปรากฏของคลื่นไฟฟ้าสมองที่เป็นพื้นหลัง (EEG background) อย่างน้อย 2 รูปแบบ โดยสัมพันธ์กับความตื่นตัวหรือสิ่งกระตุ้น โดยแต่ละคลื่นไฟฟ้าสมองที่เป็นพื้นหลังนั้นจะต้องคงอยู่อย่างน้อย 60 วินาที โดยการกระตุ้นนั้นจะต้องทำให้เรื่องของการตื่นตัวมีการรับรู้ความรู้สึกที่มากขึ้น
13. Seizure ประกอบด้วยคำนิยาม 2 อย่าง ได้แก่ 1. electrographic seizure คือ 1.1 คลื่น epileptiform discharges ที่มาเป็นจังหวะความถี่มากกว่า 2.5 เฮิร์ตซ์ ในระยะเวลาตั้งแต่ 10 วินาทีขึ้นไป หรือ 1.2 รูปแบบของ RPP ใด ๆ ที่มี evolution ระยะเวลาตั้งแต่ 10 วินาทีขึ้นไป 2. electroclinical seizure คือ 2.1 อาการชักใด ๆ ที่เกิดขึ้นพร้อมกับการปรากฏของ RPP หรือหายไปพร้อมกัน (time-locked) หรือ 2.2 EEG และอาการที่สงสัยชักแต่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยข้างต้นแต่ดีขึ้นไปด้วยกันหลังได้รับยากันชักทางหลอดเลือด โดยอาการชักนั้นถูกแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ convulsive seizure คืออาการชักที่ประกอบด้วย prominent motor symptom และ non-convulsive seizure คืออาการชักที่ประกอบไปด้วยการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวและอาจจะหรือไม่มีอาการทาง motor ได้ โดยที่อาการทาง motor นั้นจะต้องไม่ใช่ prominent motor
14. Critically ill patient (ผู้ป่วยภาวะวิกฤต) คือผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกตัว (Glasgow coma scale) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12[5]
15. Amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) คือวิธีการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองด้วยการนำคลื่นไฟฟ้าสมองจำนวน 1 ช่อง (Channel) ของช่วงเวลาทั้งหมดที่เราต้องการมาบีบอัดให้แคบลงเพื่อที่จะสามารถอ่านแนวโน้มภาพรวมของคลื่นไฟฟ้าสมองได้ง่ายขึ้น[6] โดยสามารถแบ่งออกเป็น 4 รูปแบบ[9] ดังนี้
 - 15.1. Continuous extremely low voltage (CLV) คือลักษณะของ aEEG ที่มีขอบบน (Upper margin) ของ Amplitude น้อยกว่า 10 μV และขอบล่าง (Lower margin) ของ Amplitude น้อยกว่า 5 μV

- 15.2. Burst suppression (BS) คือ aEEG ที่มีลักษณะ Discontinuous pattern ประกอบไปด้วยช่วงที่มี Very low voltage amplitude ผสมกับช่วงที่มี High voltage amplitude โดยขอบล่าง (Lower margin) ของ Amplitude น้อยกว่า 1 μV และ Burst amplitude มากกว่า 25 μV
- 15.3. Discontinuous normal voltage (DNV) คือ aEEG ที่มีลักษณะ Discontinuous pattern ประกอบไปด้วยขอบบน (Upper margin) ของ Amplitude มากกว่า 10 μV และขอบล่าง (Lower margin) น้อยกว่า 5 μV
- 15.4. Continuous normal voltage (CNV) คือ aEEG ที่มีลักษณะ Continuous pattern โดยขอบล่าง (Lower margin) ของ Amplitude อยู่ในช่วง 5-10 μV และขอบบน (Upper margin) ของ Amplitude อยู่ในช่วง 10-50 μV
16. Functional outcome ใช้ modified Rankin Scale (mRS) ในการวัดผู้ป่วย
17. Acute on top chronic liver failure ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL) ปี ค.ศ. 2019[7]
18. Hyponatremia ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย serum sodium <135 mmol/L
19. Hypernatremia ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย serum sodium >145 mmol/L
20. Hypocalcemia ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย serum calcium <8.5 mg/dL
21. Hyperglycemia ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย serum plasma glucose >200 mg/dL
22. Hypomagnesemia ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย serum magnesium <0.66 mmol/L
23. Hypoglycemia ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย plasma glucose <55 mg/dL ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และ <70 ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน
24. Chronic kidney disease stage III ขึ้นไปใช้เกณฑ์การวินิจฉัย Thai eGFR <60 mL/min/1.73 m^2
25. Acute kidney injury ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)[8]

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

1. ทราบรูปแบบการทำนายใดที่ทำให้เกิดอาการชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริออติกดิสชาร์ต
2. ถ้าทราบว่ารูปแบบการทำนายใดในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริออติกดิสชาร์ตที่มีโอกาสทำให้เกิดอาการชัก หรือแบบใดที่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดชักจะนำไปสู่การนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยภาวะวิกฤตว่าเพริออติกดิสชาร์ตในผู้ป่วยกลุ่มไหนที่ต้องทำการควบคุมคลื่นไฟฟ้าสมองต่อ หรือรูปแบบใดสามารถ

หยุดการควบคุมคลื่นไฟฟ้าสมองได้ ทำให้ประหยัดค่าใช้จ่าย, ลดการติดเชื้อเนื่องจากสายที่ใช้ในการติด

คลื่นไฟฟ้าสมองและลดความยุ่งยากในการพยาบาลขณะที่มีสายติดคลื่นไฟฟ้าสมองอยู่

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและการแก้ไข (Obstacle)

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ทำให้อาจมีการสูญหายของข้อมูลบางส่วน และข้อมูลที่ได้ อาจไม่

เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมโครงการ



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เพริออไดกิดิสชาร์ต หรือ periodic discharges (PDs) คือความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าทางสมอง (electroencephalogram) ที่ถูกสร้างขึ้นมาจากทาลามัส โดยถูกตั้งสมมติฐานว่าเกิดจากพยาธิสภาพได้ตั้งแต่ทาลามัส (thalamus) ไปจนถึงบริเวณเปลือกสมอง (cerebral cortex) ที่มีการเชื่อมต่อกัน (thalamo-cortical circuit) โดยพยาธิสภาพที่ทำให้เกิด เพริออไดกิดิสชาร์ต (periodic discharges) มักเกิดจากสาเหตุของรอยโรคในสมองที่เฉียบพลันเป็นส่วนใหญ่ เช่น สมองขาดเลือดจากหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke), สมองอักเสบ (encephalitis) และบางส่วนเกิดจากสาเหตุเรื้อรังในสมอง เช่น มะเร็งในสมอง (brain tumor) และความผิดปกติของ metabolic disorders เช่น ค่าของเสียคั่งจากภาวะไตวาย, กลีโธแรผิดปกติ เป็นต้น โดยประเภทของเพริออไดกิดิสชาร์ตนั้นประเภท lateralized periodic discharges, generalized periodic discharges, bilateral independent periodic discharges, multifocal periodic discharges, unilateral independent periodic discharges โดยสามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยภาวะวิกฤตได้ประมาณ 35-41%[10] ความสำคัญของเพริออไดกิดิสชาร์ตนั้นคือมีความสัมพันธ์กับการเกิดชัก โดยเฉพาะชนิด LPDs (lateralized periodic discharges) โดยมีความสัมพันธ์ในการเกิดชักในอดีตถึง 58-100%[11] โดยชนิดของการเกิดชักที่พบมากที่สุดนั้น ได้แก่ focal motor seizure ในส่วนของ GPDs มีความสัมพันธ์กับการเกิดชักเช่นกัน พบว่า 46% สัมพันธ์กับการเกิดชัก และสัมพันธ์กับการเกิดชักแบบต่อเนื่อง (status epilepticus) 23.5%[12] โดยเพริออไดกิดิสชาร์ตเป็นคลื่นไฟฟ้าที่พบบ่อยในผู้ป่วยภาวะวิกฤต โดยเมื่อติดตามผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการชักเกิดขึ้นตามมาในจำนวนที่ค่อนข้างสูง โดยผู้ป่วยในหอวิกฤตของอายุรกรรม, อายุรกรรมหัวใจและทางศัลยกรรมทั่วไปสามารถพบผู้ป่วยที่มีการชักได้ประมาณ 8% และสามารถพบได้สูงถึง 61% ในผู้ป่วยหอวิกฤตทางระบบประสาทโดยเฉพาะศัลยกรรมประสาท[13] ดังนั้นจึงต้องเฝ้าระวังการชักอย่างยิงในผู้ป่วยที่ตรวจพบเพริออไดกิดิสชาร์ต

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดเพริออไดกิดิสชาร์ต (Pathophysiology of periodic discharges)

Generalized periodic discharges (GPDs) เกิดจากการขาดพลังงานจนทำให้เกิดผลกระทบต่อการส่งสัญญาณทางระหว่างเซลล์ประสาทในส่วนของจุดต่อของกระแสประสาท (synapse) ระหว่าง เซลล์ประสาทพีระมิด (pyramidal cell) ที่ไปกระตุ้นเซลล์ประสาทเชื่อมกลาง (interneuron) กับเซลล์ประสาทชนิดยับยั้ง (inhibitory neuron) เพื่อให้เกิดการควบคุมย้อนกลับเชิงลบ (negative feedback control) กลับมายังเซลล์ประสาทพีระมิด (pyramidal cell) เพื่อยับยั้งไม่ให้เกิดการกระตุ้นของเซลล์ประสาทพีระมิดที่มากเกินไป ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ไวต่อการขาดพลังงานจากสาเหตุต่าง ๆ จะทำให้ไม่เกิดการควบคุมย้อนกลับเชิงลบกลับมาที่เซลล์ประสาทพีระมิดทำให้การยับยั้งจะมากกว่าการกระตุ้น

ในส่วนของ lateralized periodic discharges (LPDs) กลไกในการเกิดเกิดจากการขาดการเชื่อมต่อระหว่างเปลือกสมอง (cortex) และส่วนลึกของสมอง (sub-cortex) ต่อมา Garcia-Morales กล่าวว่ากลไกของ LPDs นั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของการปล่อยสารสื่อประสาทที่เป็นชนิดกระตุ้น (excitatory neuron) ถูกปล่อยออกมามากเกินไป โดยเกิดจากรอยโรคของเนื้อสมองที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน (acute brain injury) อีกสมมติฐานของการเกิด LPDs นั้นคือความผิดปกติของการเชื่อมต่อระหว่างทาลามัสกับเปลือกสมอง (thalamo-cortical circuit)[13, 14]

ปัจจัยที่มีผลต่อการชัก

การจะเกิดชักได้นั้นขึ้นอยู่กับปัจจัย สองอย่างด้วยกัน ได้แก่ ปัจจัยกระตุ้น (predisposing factors) เช่น metabolic disorder, ยาหรือสารพิษ เป็นต้น หรือจุดเริ่มต้นของสมองที่ทำให้เกิดอาการชัก (brain's threshold) เช่น รอยโรคที่เปลือกสมอง (Cerebral cortex)

ปัจจัยจาก Metabolic disorder ที่ทำให้เกิดการชัก

ในเรื่องของปัจจัยกระตุ้น (predisposing factors) ที่มีการศึกษาว่าเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดอาการชัก โดยที่ในส่วนของสมองปกติดี ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ case series โดยยังไม่มีค่า cutoffs โดยประกอบไปด้วยปัจจัยดังนี้

Hyponatremia: มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าว จำนวน 1,321 คน พบผู้ป่วยที่มี อาการชัก จาก hyponatremia จำนวนเพียง 11 คน (0.8%) โดยข้อสังเกตจากหลายการศึกษานั้นพบว่า serum sodium < 120 mEq/L จำนวน 10 คน และ 1 คน ที่ serum sodium 122 mEq/L ที่มีอาการชักแต่มีปัจจัยเรื่องพิษสุราเรื้อรังร่วมด้วยในผู้ป่วย[15]

Hypernatremia ภาวะนี้ที่ทำให้เกิดอาการชักมักเกิดใน acute hypernatremia โดยระดับของ sodium นั้นจะอยู่ที่มากกว่า 158-160 mEq/L ส่วนภาวะ chronic hypernatremia มักเกิดอาการทางระบบประสาทค่อนข้างน้อยเนื่องจากเซลล์มีการปรับสมดุล osmolality ที่เหมาะสมจึงไม่พบอาการชักในกรณีดังกล่าว[16]

Hypocalcemia: ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่า 8.5 mg/dl สามารถทำให้เกิดอาการชักได้ 20-25% ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมต่ำอย่างเฉียบพลันที่มีอาการแล้วมาห้องฉุกเฉิน[16]

Hypomagnesemia: จะทำให้เกิดอาการชักง่ายขึ้นเนื่องด้วยกลไกของแมกนีเซียมช่วยในการลดการทำงานของ N-methyl-D- aspartate (NMDA) glutamate receptors โดยการชักรุนแรงจะเกิดที่ระดับแมกนีเซียมต่ำกว่า 1.0 mEq/L[17]

Hypoglycemia: คือโดยมีการศึกษาหนึ่งที่รวบรวมผู้ป่วยที่มาด้วย symptomatic hypoglycemia จำนวน 388 คน พบผู้ป่วยที่มาด้วยอาการชักจำนวน 3 ราย และระดับน้ำตาลในผู้ป่วยที่มีอาการชักอยู่ในช่วง 21.62-59.46 mg/dL[18]

Hyperglycemia: มักพบได้ในภาวะ non-ketotic hyperglycemia เนื่องจากคีโตน (ketone) เป็นพลังงานให้กับเซลล์ประสาท ทำให้เกิดอาการชักได้ยาก โดยระดับน้ำตาลจากการศึกษาหนึ่งรวบรวมผู้ป่วยที่มีอาการชักจากน้ำตาลสูงในเลือดจำนวน 21 คนที่ศึกษาในประเทศไทยนั้นมียารงานว่าสามารถทำให้เกิดอาการชักได้นั้น อยู่ในช่วง 289.98-1,103.94 mg/dL โดยที่ serum osmolality อยู่ในช่วง 288-323 mOsm/L อีกการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม non-ketotic hyperglycemia ที่มีอาการชักจำนวน 22 คน มีระดับน้ำตาลอยู่ในช่วง 244.8-990 mg/dL และ serum osmolality อยู่ในช่วง 266-309.2 mOsm/L[19]

Acute liver failure: คือภาวะตับวายเฉียบพลัน ทำให้แอมโมเนียที่เกิดขึ้นในร่างกายไม่สามารถเปลี่ยนแปลงเป็นยูเรียที่ขับได้ ทำให้มีการคั่งของแอมโมเนียจนทำให้เข้าไปในน้ำไขสันหลัง (CSF) ทำให้เกิดการรวมตัวกันระหว่างกลูตาเมต (glutamate) กับแอมโมเนีย เกิดเป็น กลูตามีน (glutamine) โดยกลูตามีนเป็นสารที่มี osmolality สูง ทำให้เกิดภาวะสมองบวม (cerebral edema) หรือเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลที่ต่ำลงจากภาวะตับวายเฉียบพลัน หรือ ความผิดปกติของเกลือแร่ต่าง ๆ ที่สามารถทำให้เกิดอาการชักได้ อีกทั้งการเพิ่มขึ้นของกลูตามีนยังทำให้เกิดการสะสมของอนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species) และทำให้เกิดการทำงานของเซลล์ประสาทที่ผิดปกติไป ทำให้เกิดชักตามมาได้[20]

Uremia: เกิดจากการสะสมของของเสียในร่างกาย โดยสารที่ทำให้เกิดการชักได้ง่ายขึ้นนั้นคือ guanidine ที่สามารถยับยั้งการปล่อย GABA ที่เป็นสารสื่อประสาทยับยั้ง ทำให้เซลล์ประสาทถูกกระตุ้นได้ง่ายกว่าปกติและก่อให้เกิดอาการชักในที่สุด โดยมีการศึกษาของผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังจำนวน 70 คน และติดตามอาการชัก พบว่าผู้ป่วย 11 (15.7%) คน มีอาการชักตามมา แต่ระยะที่พบมากที่สุดคือระยะที่ต้องทำการฟอกไตจำนวน 6 คน ระยะ 3 ขึ้นไปที่ยังไม่ต้องทำการฟอกไตจำนวน 5 คน[21] ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันนั้น มีการศึกษาหนึ่งติดตามอาการชักหลังจากมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ปรากฏว่าผู้ป่วยจำนวน 5 คน จาก 13 คน (38.46%) มีอาการชักเกิดขึ้น โดยผู้ป่วยที่เกิดชัคนั้นจะภาวะไตวายเฉียบพลันมักจะอยู่ในช่วง oliguric phase, anuric phase จนต้องทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในเวลาต่อมา โดยในวรรณกรรมนี้กล่าวถึงค่า BUN ของผู้ป่วยที่มีอาการชัก อยู่ในช่วงตั้งแต่ 21-360 mg/dL แต่ไม่ได้รับช่วง BUN ที่คนไข้เกิดอาการชัก[22]

ปัจจัยจากยาที่ทำให้เกิดการชัก

ยาชนิดต่าง ๆ สามารถมีผลในการทำให้เกิดชักง่ายขึ้นเช่นกันด้วยหลายกลไกโดยผลทางตรงและผลทางอ้อม โดยผลทางตรงเช่น การกระตุ้นของ AMPA, NMDA receptor หรือการลดลงของสัญญาณประสาทแบบ

ยับยั้ง (inhibitory signaling) ผลทางอ้อมในการลดระดับยาพิษหรือทำให้เกิด metabolic derangement โดยยาจะถูกแบ่งกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังนี้[23]

1. ยาที่มีผลต่อการส่งสัญญาณโดยสารสื่อประสาท (neurotransmission) ได้แก่ ยาที่มีผลในการยับยั้ง GABA_A receptor ตรง GABA binding site ได้แก่ beta-lactam เช่น penicillin-G, cephalosporin และ carbapenem, ยาที่มีผลในการยับยั้ง GABA_A receptor ตรง benzodiazepine binding site ได้แก่ flumazenil, ยาที่มีผลในการยับยั้ง GABA_A receptor ตรง receptor pore ได้แก่ picrotoxin, ยาที่มีผลในการยับยั้ง GABA_A receptor ตรง negative allosteric modulators ได้แก่ bicuculline, gabazine, ยาที่มีผลในการการปล่อยสารสื่อประสาท GABA ได้แก่ merpiridine, ยาที่มีผลต่อ GABA_B receptor ได้แก่ fluoroquinolone, ยาที่มีผลต่อ NMDA receptor ได้แก่ fluoroquinolone, clozapine (มีผลในการเพิ่มการหลั่งของ D-serine ที่มีผลในการช่วยกระตุ้น NMDA receptor)
2. ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงที่ช่องไอออน (ion channel) ได้แก่ ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ K⁺ channel เช่น 4-aminopyridine, ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ Na⁺ channel เช่น lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine
3. ยาที่มีผลทำให้เซลล์ประสาทเกิดการบาดเจ็บหรือตาย (neuronal injury or death) ได้แก่ cisplatin, cyclosporine, methotrexate, interferon alpha, busulfan, 5-fluorouracil

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤต

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่มีแนวโน้มต้องเฝ้าระวังในการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองต่อเนื่องเนื่องจากอาจเกิดการชักแบบไม่ปรากฏอาการเกร็งหรือกระตุกให้เห็น (non-convulsive seizure) ต่อได้ โดยที่ปรากฏเพียงอาการซึม โดยที่อ้างอิงตาม Consensus Statement on Continuous EEG in Critically Ill Adults and Children ปี ค.ศ.2015[24] ได้แก่

1. ภาวะที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการหรืออาการแสดงที่บ่งบอกว่าการดีขึ้นของระดับความรู้สึกตัวใน 10 นาที หรือมีระดับความรู้สึกตัวที่ไม่กลับมาเท่าปกติหลังเกิดอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั่วตัว (generalized convulsive seizure) หรือ ระดับความรู้สึกตัวไม่กลับมาเท่าปกติในระยะเวลา 30 นาที โดยสามารถพบอาการชักแบบไม่ปรากฏอาการเกร็งหรือกระตุกให้เห็น (non-convulsive seizure) ได้ในผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั่ว (generalized convulsive seizure) ตัวนำมาก่อนแล้วมีอาการซึมได้ถึง 43% หรืออาการชักแบบต่อเนื่องโดยไม่ปรากฏอาการเกร็งหรือกระตุกให้เห็น (non-convulsive status epilepticus) ได้ถึง 14%
2. ผู้ป่วยที่มีอาการซึมร่วมกับมีพยาธิสภาพสมองส่วนบน (supratentorial) แบบเฉียบพลัน (acute) ได้แก่ ภาวะบาดเจ็บทางสมองระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe traumatic brain injury), ภาวะ

เลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง (subarachnoid hemorrhage), ภาวะเลือดออกในเนื้อสมอง (intracerebral hemorrhage), ภาวะสมองอักเสบ (encephalitis) โดยเฉพาะการติดเชื้อในสมอง (central nervous system infection), ภาวะหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke), ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองทำงานผิดปกติเนื่องจากการขาดออกซิเจนหรือขาดเลือด (hypoxic ischemic encephalopathy) ที่เกิดขึ้นหลังจากภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (post-cardiac arrest) โดยที่จะได้รับการรักษาด้วยวิธีการทำให้อุณหภูมิร่างกายต่ำลงหรือไม่ก็ได้ (therapeutic hypothermia), ภาวะหลังทำหัตถการทางสมอง (recent neurological procedure), ภาวะสับสนจากการติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis-associated encephalopathy)

3. ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวหรือการเปลี่ยนแปลงของระดับการรู้สึกตัวนั้นมีช่วงที่ตื่นและแย่งสลับกัน โดยไม่พบสาเหตุที่สามารถอธิบายได้โดยรวมถึงสาเหตุในสมอง โดยการเปลี่ยนแปลงของอาการทางระบบประสาทรุนแรงถึง ภาวะกระสับกระส่าย (agitation) หรือความผิดปกติของระบบประสาทบางส่วนที่มีลักษณะมีช่วงที่ตื่นและแย่งสลับกัน เช่น ความผิดปกติทางภาษา (aphasia) ที่มีช่วงที่ตื่นและแย่งสลับกัน เป็นต้น
4. คลื่นไฟฟ้าสมอง generalized periodic discharges, lateralized periodic discharges, bilateral independent periodic discharges และ lateralized rhythmic delta activity
5. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของอาการชักร่วมกับต้องใช้อายาที่มีฤทธิ์ในการทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงลง เช่น ผู้ป่วยที่ถูกให้การรักษาด้วยวิธีการทำให้อุณหภูมิร่างกายต่ำ (therapeutic hypothermia), ผู้ป่วยที่ใส่อุปกรณ์ extracorporeal membrane oxygenation
6. อาการที่เกิดขึ้นเป็นช่วง ๆ โดยสงสัยว่าเป็นอาการชัก เช่น การเคลื่อนไหวผิดปกติ (abnormal movement) เป็นต้น

ปัจจัยที่เกิดจากรอยโรคที่สมองอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดชัก

รอยโรคสมองที่เกิดจากความเสื่อมของสมอง (Neurodegenerative disease) ได้แก่ Alzheimer's disease (10-22% ของผู้ป่วยเกิดโรคลมชัก)[25] โดยอัตราอุบัติการณ์การเกิดชักจากการศึกษาหนึ่งเท่ากับ 5.6/1,000 คนต่อปี[26], Vascular dementia มีอัตราอุบัติการณ์จากการศึกษาเดียวกันเท่ากับ 7.5/1,000 คนต่อปี เมื่อเทียบกับคนที่ไม่มีความผิดปกติของสมองมีอัตราอุบัติการณ์เท่ากับ 0.8/1,000 คนต่อปี[26], โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) โดยมีการศึกษาหนึ่งรายงานถึงอัตราอุบัติการณ์การเกิดโรคลมชักเป็นสองเท่าของประชากรที่ไม่มีโรคพาร์กินสัน[27]

รอยโรคสมองที่เกิดจากมะเร็งโดยรวมพบลมชักได้ประมาณ 40-60% ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของมะเร็งด้วย[28]

ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดชัก

เบาหวานชนิดที่ 1 พบผู้ป่วยโรคลมชักชนิด Idiopathic generalized epilepsy มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวาน โดยพบประมาณ 2.4% ในบางการศึกษา และมีการศึกษาที่พบคลื่น epileptiform discharge ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ถึง 11% เมื่อเทียบกับ 2.7% ของเด็กที่ไม่มีเบาหวานโดยผ่านกลไก autoimmune จาก anti-GAD มีผลทำให้กลูตาเมตมากกว่าสารสื่อประสาท GABA อีกการศึกษาประเภท Cohort study พบ HR ratio 3.02ของการเกิดลมชักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 เบาหวานชนิดที่ 2 มีการศึกษาบางการศึกษาที่กล่าวถึงอัตราอุบัติการณ์ของการเกิดโรคลมชักในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มากกว่าคนทั่วไปโดยผ่านกลไกการทำงานของไมโทคอนเดรีย, ระดับ adiponectin ที่ต่ำลง และภาวะน้ำตาลต่ำ[29]

อายุที่พบในผู้ป่วยลมชักส่วนใหญ่จะมีลักษณะแบบ Bimodal คือสูงในช่วงแรกเกิดจนและลดลงในช่วงในช่วงวัยเด็กจนถึงอายุ 25 ปี และกลับมาสูงอีกครั้งในช่วงหลังอายุ 55 ปี[30, 31]

เพศชายมีอุบัติการณ์การเกิดชักมากกว่าเพศหญิงทั้งสาเหตุที่เป็นจาก idiopathic และสาเหตุจาก remote symptomatic[31, 32]

เชื้อชาติที่มีอุบัติการณ์ลมชักสูง ได้แก่ อเมริกาใต้มีความชุกของการเกิดชักอยู่ที่ 5.2-43/1,000 คนและเชื้อชาติแอฟริกาที่มีความชุกของการเกิดชักอยู่ที่ 5.2-43/1,000 คน ส่วนเอเชียอยู่ที่ 1.5-14/1,000 คน ประเทศที่พัฒนาแล้วอยู่ที่ 4-10/1,000 คน[32]

เอดส์ (AIDs) มีอุบัติการณ์การเกิดชักอยู่ที่ 3-34% โดยมักจะเกิดในกรณีผู้ป่วย HIV ที่มี CD4 ต่ำ จนเกิด Opportunistic infection ที่ติดเชื้อที่สมอง ร่วมกับ Metabolic disturbance ที่พบร่วมกัน[33, 34]

มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia) มีอุบัติการณ์การเกิดชักมากกว่าคนทั่วไป โดยเกิดจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น การได้รับยา methotrexate, L-asparaginase บางส่วนมีการติดเชื้อที่สมอง[35] บางส่วนเกิดจากการแพร่ของมะเร็งไปที่สมองและบางส่วนเกิดจากการฉายแสง[36]

ปัจจัยทางคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีผลต่อการเกิดชัก

เพริออδικดิสชาร์ต (periodic discharge) โดยเฉพาะชนิด LPDs (lateralized periodic discharges) โดยมีความสัมพันธ์ในการเกิดชักถึง 58-100%[11] โดยชนิดของการเกิดชักที่พบมากที่สุดนั้น ได้แก่ focal motor seizure ในส่วนของ GPDs มีความสัมพันธ์กับการเกิดชักเช่นกัน พบว่า 46% สัมพันธ์กับการเกิดชัก และสัมพันธ์กับการเกิดชักแบบต่อเนื่อง (status epilepticus) 23.5%[37]

ในปี ค.ศ. 2017 มีการศึกษาของ Rodriguez และคณะ[38]ที่เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดเกี่ยวกับลักษณะของ periodic discharges และ rhythmic delta activities แบบใดที่มีผลต่อการเกิดชักในผู้ป่วยหิววิกฤตจากสถาบันทางการแพทย์ 3 สถาบัน ค.ศ.2017 จำนวน 4,772 คน โดยแบ่งออกเป็น 4 ลักษณะที่สัมพันธ์กับการเกิด

ชัก 1.ลักษณะที่มี plus เป็นส่วนประกอบพบว่าการคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีแนวโน้มจะทำให้เกิดการชักขึ้นได้นั้น ประกอบด้วย GPDs with plus (odds ratio 3.00 (1.94-4.56)), LPDs (odds ratio 6.68 (5.30-8.42)), LPDs with plus (odds ratio 3.57 (2.25-5.63)), LRDA (odds ratio 1.93 (1.35-2.71)), LRDA with plus (odds ratio 3.57 (2.25-5.63)), BIPDs with plus (odds ratio 3.38 (1.00-10.77)) 2.ความถี่ของคลื่น periodic discharges, rhythmic delta activities โดยความถี่ที่สัมพันธ์กับการเกิดชักนั้นขึ้นอยู่กับประเภทของคลื่นไฟฟ้าสมองอีกด้วย โดยความถี่ของแต่ละประเภทของคลื่น ได้แก่ GPDs ที่มีความถี่ 1.5-2 เฮิร์ตซ์ (odds ratio 2.31 (1.25-4.11)), ตั้งแต่ 2 เฮิร์ตซ์ ขึ้นไป (odds ratio 3.30 (1.79-5.87)), LRDA ที่มีความถี่ตั้งแต่ 2 เฮิร์ตซ์ ขึ้นไป (odds ratio 3.98 (2.41-6.50)), LPDs ทุกความถี่ และ BIPDs ทุกความถี่ 3.ความชุกของคลื่น โดย LRDA ที่มีความชุกตั้งแต่ frequent (odds ratio 2.75 (1.72-4.36)) และ abundant/continuous (odds ratio 3.69 (1.92-6.87)) จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดชัก, GPD ที่มีความชุกตั้งแต่ abundant ขึ้นไป (odds ratio 2.9 (2.00-4.16)) และ LPDs ทุกความชุก 4.Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPID) มีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับลักษณะของ LPDs ในอีกรวบรวมโดยรวบรวมผู้ป่วยที่มี LPDs จำนวน 100 คน พบลักษณะของ LPDs ที่สัมพันธ์กับการเกิดชัก ได้แก่ sharply contour (odds ratio 4.089 (1.62-10.31)), rhythmicity (odds ratio 13.91 (5.3-36.52)), overlying fast (odds ratio 5.16 (2.04-13.07)) โดยคำนิยามของ rhythmicity นี้คือ inter-burst interval น้อยกว่า 1 วินาที[39]

หลังจากนั้นในปี ค.ศ.2017ได้มีการจัดทำคะแนนในการทำนายโอกาสการเกิดชักขึ้นมา โดยใช้ Risk-Calibrated Supersparse Linear Integer Model มีชื่อว่า 2HELPS2B score[40-42] การจัดทำคะแนนในการทำนายนี้ได้นำปัจจัยเสี่ยงในการเกิดชักหลายปัจจัยมาจัดทำในรูปแบบที่ทำให้มีการใช้งานง่าย ประกอบไปด้วย

1. มีปรากฏของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิด generalized rhythmic delta activity (GRDA), lateralized Rhythmic delta activity (LRDA), bilateral independent periodic discharges (BIPDs), lateralized periodic discharges (LPDs), generalized periodic discharges(GPDs) ที่มีความถี่มากกว่า 2Hz
2. มีปรากฏของคลื่นไฟฟ้าสมอง sporadic epileptiform discharge
3. มีปรากฏของลักษณะที่เสริมของคลื่นไฟฟ้าสมอง (plus features) ได้แก่ rhythmic fast (+F), sharp activity (+S) ที่เป็นตัวเสริมของ LRDA, BIPDs
4. มีประวัติการชักมาก่อนหน้า (prior seizure) โดยการชักนั้นมีสาเหตุที่เป็นแบบเฉียบพลัน (acute symptomatic) หรือสาเหตุที่เคยเกิดขึ้นมานานแล้ว (remote symptomatic seizure) หรือมีประวัติเป็น epilepsy
5. มีปรากฏของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิด brief ictal rhythmic discharges (BIRDS)[1]

เมื่อได้คะแนนรวม 2HELPS2B score ออกมาแล้วจะสามารถทำนายว่ามีโอกาสจะเกิดชักขึ้นได้หรือไม่ใน
การติดคลื่นไฟฟ้าสมองแบบต่อเนื่อง (continuous electroencephalography) ที่ 1 ชั่วโมง



บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

Analytical, cross-sectional study

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ผู้ป่วยใน อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ในหอผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองแบบต่อเนื่องแล้วพบเพริออกติกดิสชาร์ตตามนิยามข้างต้น

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป
2. ผู้ป่วยภาวะวิกฤตโดยนิยามว่ามีระดับความรู้สึกตัวตาม Glasgow coma scale น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 และ ได้รับการติดคลื่นไฟฟ้าสมองแบบต่อเนื่องอย่างน้อย 12 ชั่วโมงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
3. ตรวจพบเพริออกติกดิสชาร์ตจากคลื่นไฟฟ้าสมองตามเกณฑ์การวินิจฉัย ACNS 2021 ดังแสดงในการให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition) ข้อที่ 13

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการเก็บวิจัยไม่สมบูรณ์

จำนวนหรือขนาดตัวอย่างที่ใช้ศึกษา

ใช้สูตร Logistic Regression with One Binary X and Other Xs (Wald Test)[43] เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ใช้ในการทำนายการเกิดชัก

$$n = \frac{\{Z_{1-\alpha/2}[P(1-P)/B]^{1/2} + Z_{1-\beta}[P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)(1-B)/B]^{1/2}\}^2}{[(P_1 - P_2)^2(1-B)]}$$

โดยอิงตามการศึกษาของ Rodriguez ปี ค.ศ. 2017[38] ที่มีการรวบรวมผู้ป่วยภาวะวิกฤตมากที่สุดที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองเพริออกติกดิสชาร์ตร่วมด้วย โดยใช้ปัจจัยทางคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีผลต่อการเกิดชักที่มีการศึกษาในอดีตไว้แล้วว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดชัก คือ F+ (plus fast) โดยการเทียบการเกิดชักในกลุ่มผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองเพริออกติกดิสชาร์ตแต่ไม่มีปัจจัยคลื่นไฟฟ้าสมองที่ทำให้เกิดชัก (P_1) เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองเพริออกติกดิสชาร์ตและมี F+ (plus fast) (P_2) B คือสัดส่วนของผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองเพริออกติกดิสชาร์ตและมี F+ (plus fast) ต่อผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองเพริออกติกดิสชาร์ตทั้งหมดจากการศึกษาเดียวกัน

n = the total sample size, P = overall event rate ($P = (1 - B) P1 + BP2$), $P1$ = the event rate of the response at $X=0= 0.238$

$P2$ = the event rate of the response at $X=1= 0.467$, B = the proportion of the sample with $X=1= 0.14$

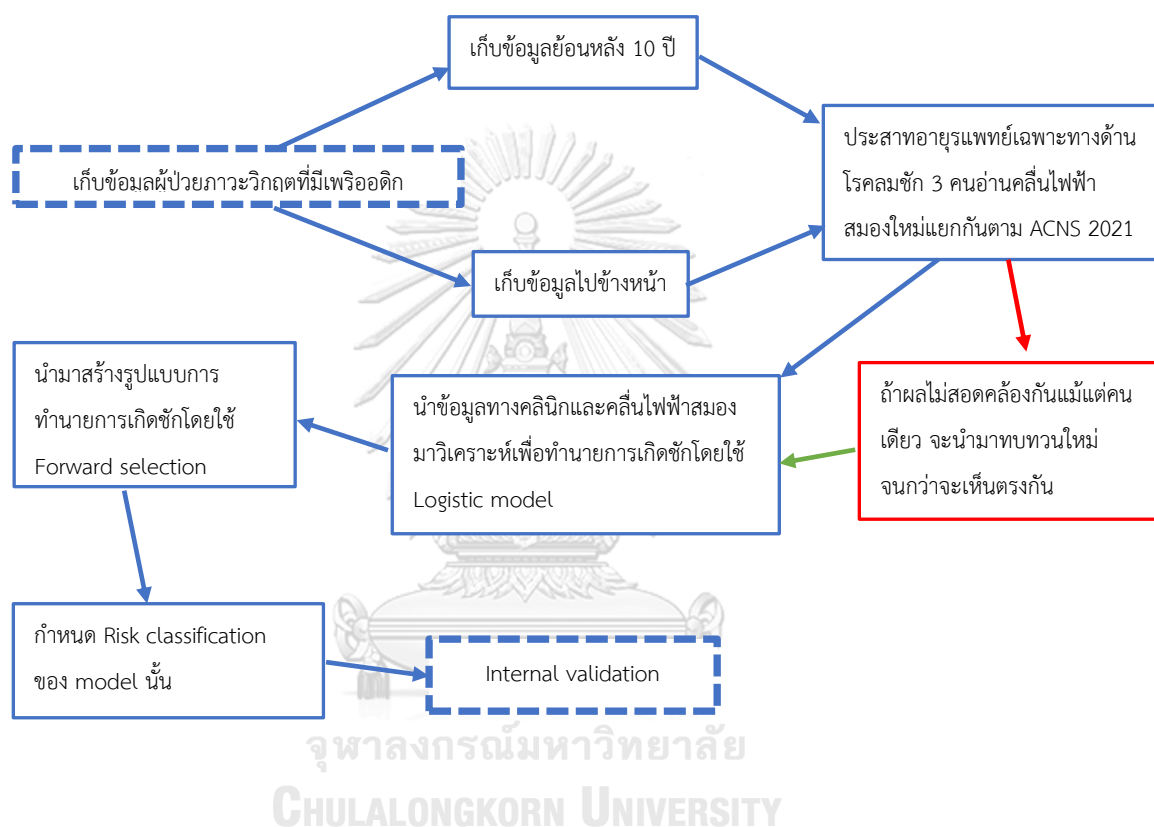
คำนวณ sample size ตามสูตร Logistic Regression with One Binary X and Other Xs (Wald Test) เท่ากับ 70 คน

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. เก็บข้อมูลทั่วไป ข้อมูลที่จะมีผลต่อการเกิดชักและข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของเพริออกติกดิสชาร์ตในผู้ป่วยภาวะวิกฤตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตามเกณฑ์การวินิจฉัย ACNS 2021 ของ 10 ปีย้อนหลังและเก็บข้อมูลไปข้างหน้าร่วมด้วย โดยผู้ป่วยทุกคนจะต้องมีการติดคลื่นไฟฟ้าสมองแบบต่อเนื่องอย่างน้อย 12 ชั่วโมงขึ้นไป
2. ผู้ทำการวิจัยจะนำข้อมูลเพริออกติกดิสชาร์ตของผู้ป่วยแต่ละรายเข้างานวิจัย โดยจะถูกนำมาวิเคราะห์ใหม่ตามเกณฑ์การวินิจฉัย ACNS 2021 โดยประสาทอายุรแพทย์เฉพาะทางด้านโรคลมชักทั้ง 3 คน โดยผู้วิจัยและประสาทอายุรแพทย์เฉพาะทางด้านโรคลมชักทั้ง 3 คนจะถูกปกปิด (blind) ซึ่งกันและกันและถูกปกปิดจากข้อมูลการนอนโรงพยาบาล ในกรณีที่มีความไม่สอดคล้องในการวินิจฉัย (disagreement) แม้แต่คนเดียว จะถูกนำมาทบทวนและพิจารณาพร้อมกันกำหนดข้อสรุป โดยการวิเคราะห์คลื่นไฟฟ้าสมองนั้นจะนำเฉพาะคลื่นไฟฟ้าสมองช่วงตั้งแต่เริ่มติดเครื่องและสามารถอ่านผลได้โดยไม่มี Artifact นับต่อไป 30 นาทีหลังจากนั้นมาวิเคราะห์และติดตามการเกิดชักตามนิยามข้างต้นหลังจากนั้นไป 48 ชั่วโมง นับตั้งแต่เริ่มติดเครื่อง
3. แบ่งข้อมูลที่เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการชักออกเป็นข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางคลื่นไฟฟ้าสมอง โดยนำปัจจัยต่าง ๆ ทั้งที่มีผลต่อการเกิดชักที่ได้มีการศึกษาแล้วในอดีตและที่ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนมาทำการวิเคราะห์โดยใช้ Logistic regression model แล้วนำมาวิเคราะห์ร่วมกับกับเพริออกติกดิสชาร์ตประเภทต่าง ๆ โดยใช้ forward selection ในการหา model ที่ดีที่สุดในการทำนายการเกิดชัก หลังจากนั้นนำ model ดังกล่าวมากำหนด risk classification ว่าผู้ป่วยอยู่ในความเสี่ยงเท่าไรในการเกิดชัก และประเมิน internal validation ของ model นั้น

4. เก็บบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล (Case record form)
5. นำผลการวิเคราะห์ทั้งหมดมาประเมินว่าเพริออดิกติสซาร์ตรูปแบบใด หรือรวมกับปัจจัยใดที่มีผลในการทำนายการเกิดชัก

แผนผังขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย



การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยในร.พ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยและจากฐานข้อมูลคลื่นไฟฟ้าสมองของศูนย์โรค

ลมชัก ร.พ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study ทำให้ไม่สามารถบอก causality ได้

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

วิเคราะห์ตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 2 ข้อ

1. หลักความเคารพในบุคคล (respect of person) เนื่องจากการวิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วย โดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มีการระบุถึงข้อมูลผู้ป่วย
2. หลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) การวิจัยนี้ไม่มีความเสี่ยงต่อการรักษาผู้ป่วยเนื่องจากไม่ได้เปลี่ยนแปลงการรักษาใด ๆ แก่ผู้ป่วย ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจไม่ได้ประโยชน์ใด ๆ จากการเข้าร่วมในครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะมีส่วนในการพัฒนาคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีอาการชักในอนาคต

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. Descriptive statistics ใช้รายงาน
 - a) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย นำเสนอในรูปแบบความถี่, เปอร์เซ็นต์ (percent)
 - b) รายงานค่าแนวโน้มสู่ส่วนกลางคือเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ร่วมกับค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) หรือมัธยฐาน (median) ร่วมกับค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) ขึ้นอยู่กระจายตัวของข้อมูลว่าเป็น normal distribution หรือไม่
2. Analytical statistics
 - a) ทดสอบความแตกต่าง (test of difference) ของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย สำหรับข้อมูล numerical data ด้วย student t-test สำหรับข้อมูลที่เป็น normal distribution และ Mann-Whitney test สำหรับข้อมูลที่ไม่ใช่ normal distribution
 - b) Logistic regression model สำหรับหาตัวแปรที่ทำนายการเกิดชัก โดยการทำ univariate และ multivariate analysis สำหรับขั้นตอน univariate analysis กำหนดตัวแปรที่จะนำเข้าสู่ multivariate analysis ต้องมี p value < 0.10 หรือ odds ratio (ORs) > 1.5 หรือ < 0.5
 - c) ใช้วิธี forward selection สำหรับการหา model ที่ดีที่สุดในการทำนายการเกิดชัก โดยกำหนดค่า p value ของแต่ละตัวแปรต้อง < 0.05 ในขั้นตอน multivariate analysis
 - d) เมื่อได้ model ที่ดีที่สุดในการทำนายการเกิดชัก (best model) แล้วจะกำหนด weighted point ของตัวแปรที่ใช้ในการทำนายโดยใช้ค่า β -coefficient ในการกำหนด

- e) กำหนด risk classification ตาม total points ของผู้ป่วยแต่ละราย โดยแบ่ง risk ในการเกิดชักเป็น low และ high risk โดยใช้การแบ่งด้วย percentile ที่ 33
- f) ประเมิน internal validation ด้วยวิธี Bootstrap แล้วรายงานค่า discrimination และ calibration performance เป็น area under ROC (C-statistics) และ p value ตามลำดับ โดยแสดงเป็น graph



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์

ประชากรที่นำมาศึกษา

จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion Criteria) จำนวน 115 คน มีผู้ป่วยจำนวน 8 คน ที่ถูกคัดออกด้วยเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion Criteria) ทำให้จำนวนผู้ป่วยสุจริตที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีจำนวนทั้งสิ้น 107 คน ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Baseline Characteristics) ได้ถูกรวบรวมไว้ในตารางที่ 1 อายุ, เพศและกิจวัตรประจำวันพื้นฐาน (Baseline Status) ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีอาการชักและไม่มีอาการชัก โรคประจำตัวที่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มดังกล่าว คือ ผู้ป่วยที่เคยมีโรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (Ischemic Heart Disease/Congestive Heart Failure (IHD/CHF)) ในส่วนของ Metabolic Derangement ที่มีความแตกต่างกัน คือ ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury) และภาวะตับวาย (Hepatic Failure) ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของ post-cardiac arrest และภาพถ่ายเอกซเรย์และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าทางสมอง

ผลลัพธ์หลัก (Primary outcome)

ตัวแปรอิสระที่มีผลต่อการเกิดชัก ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (Ischemic Heart Disease/Congestive Heart Failure (IHD/CHF)), โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป (CKD stage III), เพอร์iodิกดิสชาร์จที่มีความชุกแบบต่อเนื่อง (Continuous PDs) และลักษณะ Burst Suppression จาก Conventional EEG และนำไปสู่การพัฒนารูปแบบการทำนายของการเกิดการชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมอง เพอร์iodิกดิสชาร์จ (periodic discharges) ดังแสดงในการแจกแจงความเสี่ยงของโอกาสการเกิดชักที่สัมพันธ์กับความชุกของผู้ป่วยมีการชักในระดับความเสี่ยงต่างๆ

ผลลัพธ์รอง (Secondary Outcome)

ความแตกต่างของหน้าที่การทำงานของสมอง (Functional Outcome) ไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 3

การถดถอยลอจิสติก

ผลจากการทำ Univariate Analysis (ตารางที่ 4)

พบ 10 ตัวแปรอิสระที่มีผลต่อการเกิดชัก ได้แก่ โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (CKD stage III) ขึ้นไป (p 0.057), โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke/Transient Ischemic Attack (TIA)) (p 0.075), โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (Ischemic Heart Disease/Congestive Heart Failure (IHD/CHF)) (p 0.013), ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury) (p 0.052), ภาวะตับวาย (Hepatic Failure) (p 0.048), เพอร์iodิกดิสชาร์จที่มีความชุกแบบต่อเนื่อง (Continuous PDs), (p 0.030), เพอร์iodิกดิสชาร์จที่มีความถี่ 2 - <2.5 Hz, เพอร์iodิกดิสชาร์จที่มีรูปร่าง Spiky Morphology (p 0.089), เพอร์iodิกดิสชาร์จที่มีรูปร่าง Blunt Morphology (p 0.002), เพอร์iodิกดิสชาร์จที่มี Plus Fast Modifier (p 0.023), เพอร์iodิกดิสชาร์จที่มี Burst Suppression (p 0.071), Background Reactivity (p 0.056), Burst Suppression Background จาก aEEG (p 0.039), Continuous Extremely Low Voltage background จาก aEEG (p 0.055)

ผลจากการทำ Multivariate Analysis, Adjusted Odds Ratios และการให้คะแนนของแต่ละตัวแปร (ตารางที่ 5)

พบ 4 ตัวแปรที่ผลต่อการเกิดชัก ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (Ischemic Heart Disease/Congestive Heart Failure) [OR_{adj} 0.144 (95% CI 0.029, 0.704)], β -coefficient -1.938, โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (CKD stage III) ขึ้นไป [OR_{adj} 0.326 (95% CI 0.102, 1.040)], β -coefficient -1.19, เพอร์ริอดิกดิสชาร์ตที่มีความชุกแบบต่อเนื่อง (Continuous PDs) [OR_{adj} 5.037 (95% CI 1.116, 22.732)], β -coefficient 1.617, ลักษณะ Burst Suppression จาก Conventional EEG [OR_{adj} 8.66 (95% CI 0.937, 80.060)], β -coefficient 2.159 จากนั้นได้นำตัวแปรเหล่านี้มาใส่คะแนนโดยใช้ค่า β -coefficient ที่ต่ำที่สุดมาเป็นตัวหาร โดยค่า β -coefficient ที่ต่ำที่สุดจะมีค่าเท่ากับ 1 หลังจากนั้นจะนำค่า β -coefficient ของตัวแปรอื่นมาหารด้วย β -coefficient ที่ต่ำที่สุด ถ้าพบจุดทศนิยมมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 จะทำการปัดขึ้นให้เป็นจำนวนเต็ม ถ้าน้อยกว่า 0.5 จะทำการปัดลงให้เป็นจำนวนเต็ม ปัจจัยที่มี OR_{adj} น้อยกว่า 1 จะมีแต้มเป็นลบและแสดงถึงการเป็นปัจจัยการป้องกันการเกิดชัก ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว (Ischemic Heart Disease/Congestive Heart Failure) และโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (CKD stage III) ขึ้นไป แต่ปัจจัยที่มี OR_{adj} มากกว่า 1 จะมีแต้มเป็นบวกและแสดงถึงโอกาสการเกิดชักที่มากขึ้น ได้แก่ เพอร์ริอดิกดิสชาร์ตที่มีความชุกแบบต่อเนื่อง (Continuous PDs) และ Burst Suppression จาก Conventional EEG ปัจจัยทั้งหมดได้ถูกให้คะแนนตั้งแต่ -3, -2, -1, +1, +2, +3

การแจกแจงความเสี่ยงของโอกาสการเกิดชักที่สัมพันธ์กับความชุกของผู้ป่วยมีการชักในระดับความเสี่ยงต่างๆ (ตารางที่ 6)

ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยใดที่มีผลต่อการเกิดชัก จะนำคะแนนจากปัจจัยเหล่านั้นมารวมกันเป็นคะแนนสุทธิ คะแนนดังกล่าวจะแสดงถึงความเสี่ยงของโอกาสการเกิดชัก ได้แก่ คะแนน -3 ถึง 0 แสดงถึงความเสี่ยงต่ำ (Low Risk), คะแนน +1 ถึง +3 แสดงถึงความเสี่ยงสูง (High Risk) หลังจากนั้นได้ทำรายงานค่า Discrimination ได้ค่า Area under ROC curve (C-statistic) 0.760 และ Calibration performance โดยใช้ Somers' D correlation coefficient = 0.521 (95% CI 0.346 - 0.695) แสดงถึงความสามารถในการทำนายที่ดี และแสดงเป็นกราฟ ROC curve ดังรูปที่ 1

ความเที่ยงตรงภายใน (Internal Validation)

การศึกษาของเราได้ทำการจัดการของความเที่ยงตรงภายใน (Internal Validation) ด้วยวิธีการ Bootstrap คือการสุ่มข้อมูลเดิมเป็นจำนวน 1,000 ครั้ง เพื่อดูประสิทธิภาพในการแยกระหว่างผู้ป่วยที่ชักและไม่ชัก และทำการหาค่า Discrimination โดยแสดงเป็น Area under ROC curve เท่ากับ 0.757 (SD 0.050) และค่า Calibration โดยใช้วิธี Somers' D correlation coefficient = 0.513 (SD 0.099) ดังแสดงในรูปที่ 2 โดยมีค่าความแตกต่างระหว่างรูปแบบจำลองของการศึกษาเรากับรูปแบบการทำนายหลังการหาความเที่ยงตรงภายในด้วยวิธี Bootstrap ดังนี้ ค่าความแตกต่างของ Discrimination เท่ากับ 0.004 (SD 0.050) และค่าความแตกต่างของ Calibration เท่ากับ 0.008 (SD 0.099) แสดงถึงความแตกต่างที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและแสดงว่ารูปแบบการทำนายนี้มีประสิทธิภาพที่ดีในการทำนายการเกิดชัก

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (N = 107)	กลุ่มผู้ป่วยที่มีชัก (N = 56)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีชัก (N = 51)	p value
อายุเฉลี่ย-ปี (SD)	67.52 (17.88)	65.70 (19.54)	69.53 (15.79)	0.270
เพศ (ชาย:คน) (%)	54 (50.47)	30 (53.57)	24 (47.06)	0.501
กิจกรรมประจำวันพื้นฐานก่อนเข้าร.พ., จำนวนคน (%)				
mRS 0	45 (42.06)	27 (48.21)	18 (35.29)	0.261
mRS 1-3	38 (35.51)	16 (28.57)	22 (43.14)	
mRS 4-5	24 (22.43)	13 (23.21)	11 (21.57)	
ค่าเฉลี่ยของ GCS ณ ช่วงเวลาที่เริ่มทำ EEG (SD)	7.16 (3.42)	6.91 (3.38)	7.43 (3.48)	0.434
โรคประจำตัว, คน (%)				
Hypertension	57 (53.27)	29 (51.79)	28 (54.90)	0.747
Diabetes	36 (33.64)	18 (32.14)	18 (35.29)	0.730
Dyslipidemia	32 (29.91)	14 (25.00)	18 (35.29)	0.245
Liver disease	5 (4.67)	3 (5.36)	2 (3.92)	0.545
Chronic kidney diseases (stage III and above)	21 (19.63)	7 (12.50)	14 (27.45)	0.052
Stroke/TIA	16 (14.95)	5 (8.93)	11 (21.57)	0.067
Heart failure/ IHD	15 (14.02)	3 (5.36)	12 (23.53)	0.007
COPD	2 (1.87)	2 (3.57)	0 (0)	0.272
Connective tissue diseases	2 (1.87)	1 (1.79)	1 (1.96)	0.728
Peptic ulcer	1 (0.93)	1 (1.79)	0 (0)	0.523
Solid tumor	16 (14.95)	7 (12.50)	9 (17.65)	0.456
AIDS	2 (1.87)	1 (1.79)	1 (1.96)	0.728
Lymphoma	5 (4.67)	2 (3.57)	3 (5.88)	0.455
Dementia	13 (12.15)	7 (12.50)	6 (11.76)	0.907
Epilepsy	7 (6.54)	5 (8.93)	2 (3.92)	0.259
Metabolic derangement ณ ช่วงเวลาที่ติด EEG, คน (%)				
Hyponatremia	16 (14.95)	8 (14.29)	8 (15.69)	0.839
Hypernatremia	10 (9.35)	5 (8.93)	5 (9.80)	0.568
Hypocalcemia	11 (10.28)	5 (8.93)	6 (11.76)	0.629
Hypomagnesemia	17 (15.89)	8 (14.29)	9 (17.65)	0.635
Hypoglycemia	2 (1.87)	0 (0)	2 (3.92)	0.225
Hyperglycemia	17 (15.89)	7 (12.50)	10 (19.61)	0.315
Acute kidney injury	19 (17.76)	6 (10.71)	13 (25.49)	0.046
Hepatic failure	4 (3.74)	0 (0)	4 (7.84)	0.048
Post cardiac arrest, คน (%)	20 (18.69)	13 (23.21)	7 (13.73)	0.209
Imaging findings, คน (%)				
■ ได้รับการทำ CT หรือ MRI , คน (%)	93 (86.92)	51 (91.07)	42 (82.35)	0.182
■ ผิดปกติทาง CT, คน (%)	81/92 (88.04)	43/49 (87.76)	38/43 (88.37)	0.927

Hyperdensity on CT	21 (25.93)	12 (27.91)	9 (23.68)	0.665
Hypodensity on CT	69 (85.19)	36 (83.72)	33 (86.84)	0.693
■ ผิดปกติทาง MRI, คน (%)	22/22 (100)	10/10 (100)	12/12 (100)	1.000
Hyperintensity on DWI	7 (31.82)	3 (30.00)	4 (33.33)	0.867
■ Acute lesion, คน (%)	44/92 (47.83)	26/50 (52.00)	18/42 (42.86)	0.382
Subarachnoid hemorrhage	5 (11.36)	4 (15.38)	1 (5.56)	0.308
Intracerebral hemorrhage	6 (13.64)	3 (11.54)	3 (16.67)	0.476
Encephalitis	4 (9.09)	2 (7.69)	2 (11.11)	0.545
Others	21 (47.73)	14 (53.85)	7 (38.89)	0.329
■ Chronic lesion, คน (%)	59 (55.14)	28 (50.00)	31 (60.78)	0.263

ตารางที่ 2 ลักษณะความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG Abnormalities)

ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (N = 107)	กลุ่มผู้ป่วยที่มีชัก (N = 56)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีชัก (N = 51)	p value
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการบันทึก EEG (ชั่วโมง) (IQR), (ช่วงเวลา)	42.10 (44.58), (12 - 456)	49.35 (48.50), (12.38 - 456)	25.37 (26.01), (12 - 144)	< 0.001
รูปแบบของ PDs, คน (%)				
LPDs	43 (40.19)	23 (41.07)	20 (39.22)	0.845
GPDs	55 (51.40)	26 (46.43)	29 (56.86)	0.281
MfPDs	3 (2.80)	2 (3.57)	1 (1.96)	0.535
BiPDs	6 (5.61)	5 (8.93)	1 (1.96)	0.126
ความชุกของ PDs, คน (%)				
Continuous (>90%)	62 (57.94)	40 (71.43)	22 (43.14)	0.019
Abundant (50-89%)	28 (26.17)	10 (17.86)	18 (35.29)	
Frequent (10-49%)	6 (5.61)	3 (5.36)	3 (5.88)	
Occasional (1-9%)	11 (10.28)	3 (5.36)	8 (15.69)	
ความถี่ของ PDs, คน (%)				
< 1 Hz	44 (41.12)	23 (41.07)	21 (41.18)	0.042
1 - < 2 Hz	57 (53.27)	27 (48.21)	30 (58.82)	
2 - < 2.5 Hz	6 (5.61)	6 (10.71)	0 (0)	
รูปร่างของ PDs, คน (%)				
Spike (< 70 ms)	15 (14.02)	11 (19.64)	4 (7.84)	0.079
Sharp (70 - 200 ms)	64 (59.81)	35 (62.50)	29 (56.86)	0.552
Sharply contoured	17 (15.89)	9 (16.07)	8 (15.69)	0.957
Blunt	8 (7.48)	0 (0)	8 (15.69)	0.002
Fluctuating	3 (2.80)	1 (1.79)	2 (3.92)	0.465
Plus fast modifier, คน (%)	23 (21.50)	17 (30.36)	6 (11.76)	0.019
Sporadic epileptiform discharges, คน (%)	4 (3.74)	1 (1.79)	3 (5.88)	0.274

Stimulus-induced pattern, คน (%)	17 (15.89)	6 (10.71)	11 (21.57)	0.125
Stage change, คน (%)	74 (69.16)	35 (62.50)	39 (76.47)	0.118
Burst suppression, คน (%)	8 (7.48)	7 (12.50)	1 (1.96)	0.041
Background reactivity, คน (%)	86 (80.37)	41 (73.21)	45 (88.24)	0.051
รูปแบบ aEEG ของ background activity				
Continuous	73 (68.22)	39 (69.64)	34 (66.67)	0.005
Discontinuous	19 (17.76)	8 (14.29)	11 (21.57)	
Burst suppression	10 (9.35)	9 (16.07)	1 (1.96)	
Continuous extremely low voltage	5 (4.67)	0 (0)	5 (9.80)	

ตารางที่ 3 หน้าการทำงานของสมอง (Functional Outcome) ที่ 90 วัน หลังจากกลับจาก
โรงพยาบาล

หน้าที่การทำงานของสมอง (Functional Outcome) ที่ 90 วัน	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (N = 107)	กลุ่มผู้ป่วยที่มีชัก (N = 56)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีชัก (N = 51)	p value
mRS ณ วันที่ผู้ป่วยกลับบ้าน, คน (%)	(Total N = 107)	(N = 56)	(N = 51)	
Favorable (mRS 0-3)	18 (16.82)	12 (21.43)	6 (11.76)	0.182
Poor (mRS 4-6)	89 (83.18)	44 (78.57)	45 (88.24)	
เสียชีวิตระหว่างนอนรพ., n (%)	36 (33.64)	16 (28.57)	20 (39.22)	0.244
mRS ที่ 90 วัน, คน (%)	(Total N = 69)	(N = 38)	(N = 31)	
Favorable (mRS 0-3)	22 (31.88)	14 (36.84)	8 (25.81)	0.402
Poor (mRS 4-6)	43 (62.32)	21 (55.26)	22 (70.97)	
Unknown	4 (5.80)	3 (7.89)	1 (3.23)	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร (Univariate and Multivariate Analysis)

ปัจจัยต่างๆ	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	β coefficient	95% CI	p value	Odds ratio	95% CI	p value
อายุเฉลี่ย-ปี (SD)	-0.012	-0.034 - 0.010	0.269			
เพศ (ชาย:คน) (%)	0.261	- 0.499 - 1.021	0.501			
Baseline status prior to admission, n (%)						
mRS 0	Ref	Ref	Ref			
mRS 1-3	-0.724	-1.602 - 0.154	0.106			
mRS 4-5	-0.238	-1.239 - 0.762	0.640			
ค่าเฉลี่ยของ GCS ณ ช่วงเวลาที่เริ่มทำ EEG (SD)	-0.045	- 0.157 - 0.067	0.430			

Table 1. Clinical and laboratory findings in the study group						
โรคประจำตัว, คน (%)						
Hypertension	-0.125	- 0.886 - 0.636	0.747			
Diabetes	-0.141	-0.944 - 0.662	0.730			
Dyslipidemia	-0.492	-1.327 - 0.342	0.247			
Liver disease	0.327	- 1.504 - 2.158	0.726			
CKD stage III and above	-0.974	-1.977 - 0.029	0.057*	0.326	0.102 - 1.040	0.058**
Stroke/TIA	-1.031	- 2.167 - 0.104	0.075*			
Heart failure/ IHD	-1.693	-3.024 - 0.362	0.013*	0.144	0.029 - 0.704	0.017*
COPD	0.800	-1.764 - α	0.496			
Connective tissue diseases	-0.095	-2.893 - 2.703	0.947			
Peptic ulcer	-0.094	-3.757 - α	1.000			
Solid tumor	-0.405	-1.476 - 0.665	0.458			
AIDS	-0.095	-2.893 - 2.703	0.947			
Lymphoma	-0.523	-2.354 - 1.308	0.575			
Dementia	0.069	-1.094 - 1.232	0.907			
Epilepsy	0.876	-0.810 - 2.562	0.308			
Metabolic derangement ณ ช่วงเวลาที่ติด EEG, คน (%)						
Hyponatremia	-0.110	-1.173 - 0.953	0.839			
Hypernatremia	-0.103	-1.405 - 1.199	0.877			
Hypocalcemia	-0.307	-1.560 - 0.945	0.630			
Hypomagnesemia	-0.251	-1.290 - 0.787	0.635			
Hypoglycemia	-0.989	- α - 1.575	0.225			
Hyperglycemia	-0.535	-1.586 - 0.516	0.319			
Acute kidney injury	-1.048	-2.103 - 0.008	0.052*			
Hepatic failure	-1.810	- α - 0.296	0.048*			
Post cardiac arrest, คน (%)	-0.642	-1.652 - 0.368	0.213			
Imaging findings, คน (%)						
■ Abnormal CT, คน (%)	-0.059	-1.323 - 1.206	0.927			
Hyperdensity on CT	0.221	-0.781 - 1.223	0.665			
Hypodensity on CT	-0.249	-1.491 - 0.992	0.694			
■ Abnormal MRI, n (%)	0.094	-0.286 - 0.473	0.629			
Hyperintensity on DWI	-0.154	-1.962 - 1.654	0.867			
■ Acute lesion, n (%)	0.368	-0.458 - 1.193	0.383			
Subarachnoid hemorrhage	1.128	-1.152 - 3.409	0.332			
Intracerebral hemorrhage	-0.427	-2.155 - 1.300	0.628			
Encephalitis	-0.405	-2.465 - 1.654	0.700			
Others	0.606	-0.616 - 1.827	0.331			
■ Chronic lesion, n (%)	-0.438	-1.206 - 0.330	0.264			
รูปแบบของ PDs, คน (%)						

LPDs	0.077	-0.697 - 0.851	0.845			
GPDs	-0.419	-1.183 - 0.344	0.282			
MfPDs	0.616	-1.815 - 3.047	0.619			
BiPDs	1.590	-0.593 - 3.772	0.153			
ความชุกของ PDs, คน (%)						
Continuous (>90%)	1.579	0.153 - 3.004	0.030*	5.037	1.116 - 22.732	0.035**
Abundant (50-89%)	0.393	-1.143 - 1.929	0.616			
Frequent (10-49%)	0.981	-1.098 - 3.060	0.355			
Occasional (1-9%)	Ref	Ref	Ref			
ความถี่ของ PDs, คน (%)						
< 1 Hz	Ref	Ref	Ref			
1 - < 2 Hz	-0.194	-1.058 - 0.664	0.690			
2 - < 2.5 Hz	1.943	-0.070 - α	0.033*			
รูปร่างของ PDs, คน (%)						
Spike (< 70 ms)	1.055	-0.160 - 2.270	0.089*			
Sharp (70 – 200 ms)	0.235	-0.540 - 1.009	0.553			
Sharply contoured	0.029	-1.009 - 1.067	0.957			
Blunt	-2.632	- α - 0.725	0.002*			
Fluctuating	-0.809	- 3.240 - 1.622	0.514			
Plus fast modifier	1.185	0.160 - 2.209	0.023*			
Sporadic epileptiform discharges	-1.235	-3.531 - 1.061	0.292			
Stimulus-induced pattern	-0.829	-1.907 - 0.249	0.132			
Stage change	-0.668	-1.511 - 0.176	0.121			
Burst suppression	1.966	- 0.166 -4.098	0.071*	8.660	0.937 - 80.060	0.057**
Background reactivity	-1.009	-2.046 - 0.027	0.056*			
รูปแบบ aEEG ของ background activity						
Continuous	Ref	Ref	Ref			
Discontinuous	-0.451	-1.623 - 0.680	0.445			
Burst suppression	2.041	-0.021 - 5.869	0.039*			
Continuous extremely low voltage	-2.000	- α - 0.035	0.055*			

* ข้อมูลตัวแปรเดียว (Univariate) ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ < 0.10; ** ข้อมูลพหุตัวแปร (Multivariate)

ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ < 0.05

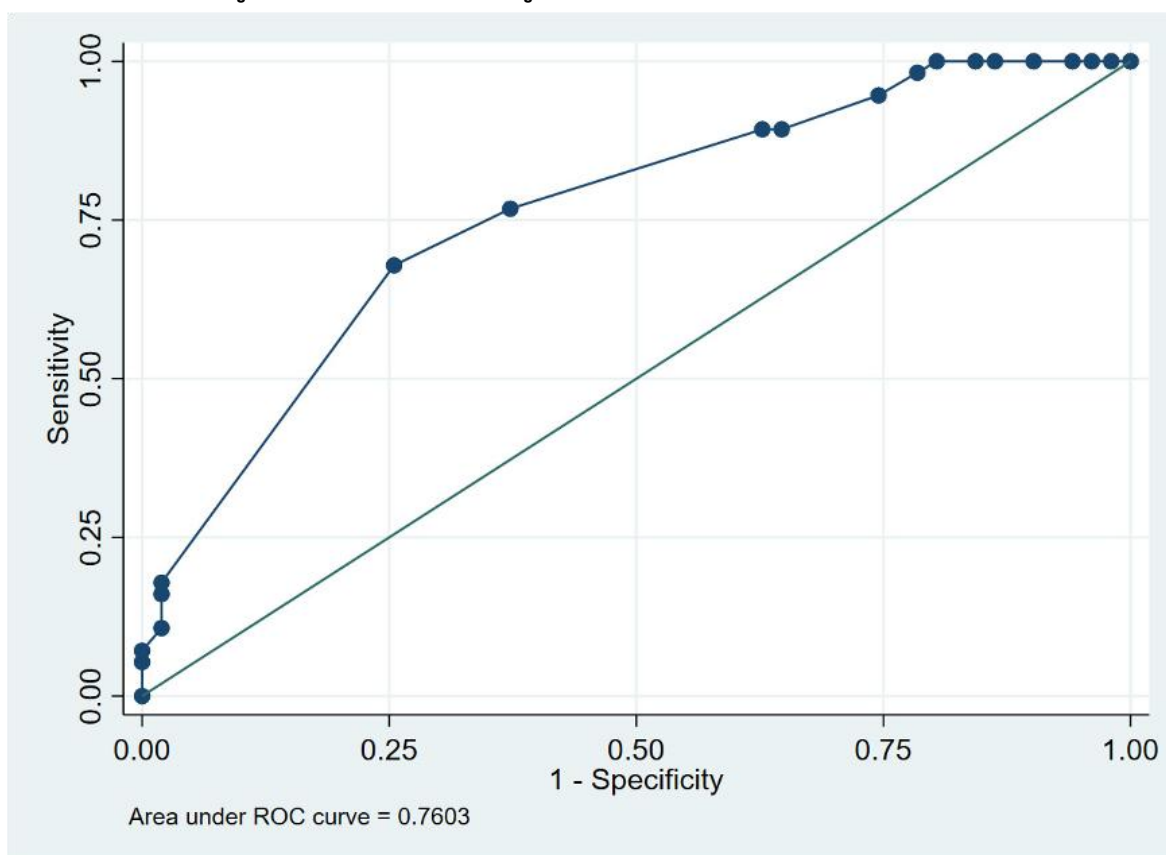
ตารางที่ 5: ข้อมูลพหุตัวแปร (Multivariate Analysis) และการให้คะแนนของแต่ละตัวแปรในรูปแบบจำลองทำนายการเกิดชัก

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดชัก	OR	95% CI	p value	β -coefficient	Assigned point
Heart failure/IHD	0.144	0.029 - 0.704	0.017	-1.938	- 2
CKD stage III and above	0.326	0.102 - 1.040	0.058	-1.119	- 1
Continuous PDs (>90%)	5.037	1.116 - 22.732	0.035	1.617	+ 1
Burst suppression	8.660	0.937 - 80.060	0.057	2.159	+ 2
คะแนนรวม				Maximum	+ 3
				Minimum	- 3

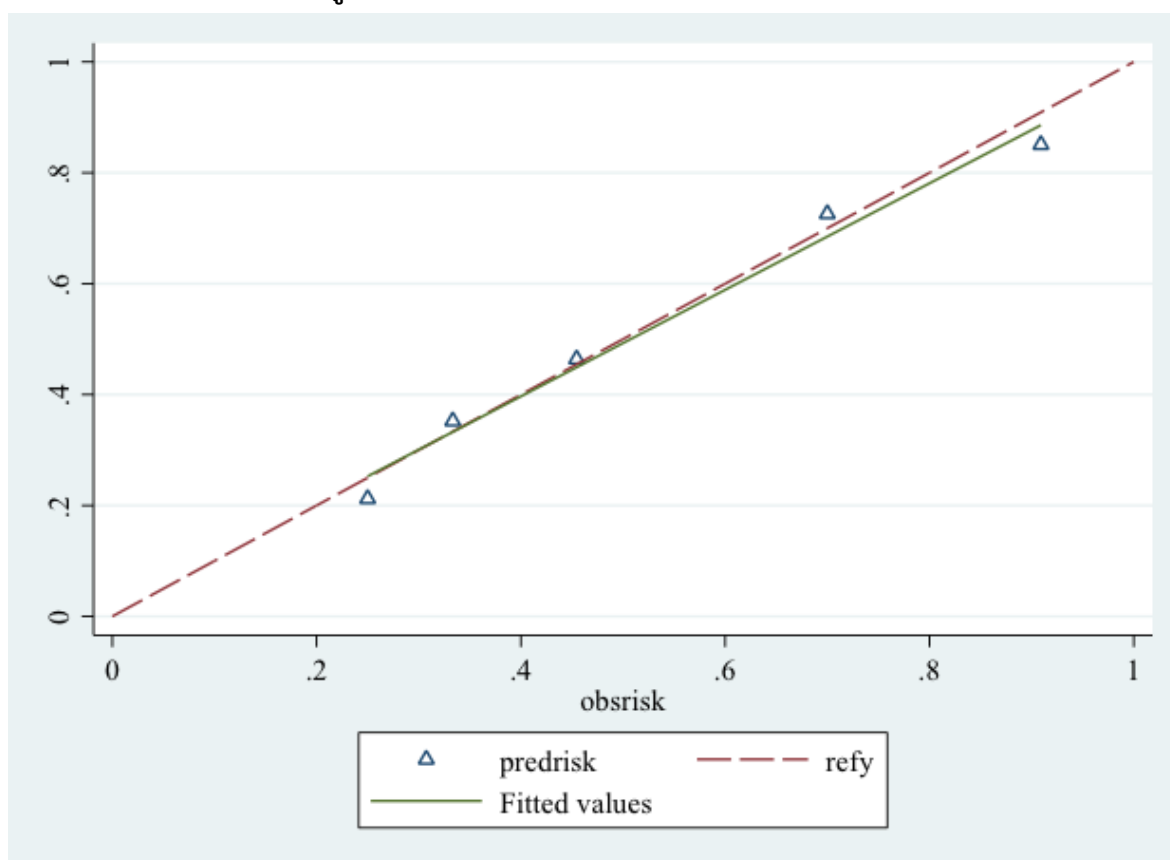
ตารางที่ 6 ตารางแจกแจงความเสี่ยงของการชักและความสัมพันธ์ของการเกิดชัก

ตารางแจกแจงความเสี่ยงของการเกิดชัก	จุดตัดของคะแนน (Cut-off point)	จำนวนผู้ป่วย	สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการชักในช่วงที่ติดคลื่นไฟฟ้าสมอง (%)
ความเสี่ยงต่ำ	-3 to 0	59	35.59
ความเสี่ยงสูง	1 to 3	48	72.92

รูปที่ 1 ROC curve ของรูปแบบจำลองทำการการเกิดชัก



รูปที่ 2 Calibration Plot (Bootstrap)



บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

ในปัจจุบัน ยังไม่มีใครที่ออกแบบรูปแบบการทำนายการเกิดชักในเพอริออติกดิสชาร์ต แต่หนึ่งมีการศึกษา [38] ที่ออกแบบรูปแบบการทำนายการเกิดชักจากคลื่นไฟฟ้าสมองในผู้ป่วยภาวะวิกฤต แต่ไม่ได้จำเพาะเจาะจงกับเพอริออติกดิสชาร์ต และยังไม่มี การนำข้อมูลทีนอกเหนือจากการใช้คลื่นไฟฟ้าสมองมาใช้ร่วมในการทำนายการเกิดชัก ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำนายการเกิดชักในเพอริออติกดิสชาร์ตและได้นำปัจจัยนอกเหนือจากข้อมูลทางคลื่นไฟฟ้าสมองในการออกแบบรูปแบบการทำนายการเกิดชัก และได้พบ 4 ปัจจัย ที่มีผลต่อการเกิดชักในผู้ป่วยที่มีเพอริออติกดิสชาร์ต ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (Ischemic Heart Disease/Congestive Heart Failure), โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (CKD stage III) ขึ้นไป, เพอริออติกดิสชาร์ตที่มีความชุกแบบต่อเนื่อง (Continuous PDs), ลักษณะ Burst Suppression จาก Conventional EEG โดยปัจจัยที่เคยมีการศึกษาว่าเป็นปัจจัยทางคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีสัมพันธ์กับการเกิดชักที่มากขึ้นคือ Continuous PDs ซึ่งสอดคล้องไปกับการศึกษาของเรา ส่วน 3 ปัจจัยที่เหลือเป็นปัจจัยที่ถูกค้นพบใหม่ โดยสิ่งที่น่าสนใจคือปัจจัยที่พบใหม่นั้น มี 2 ปัจจัยที่เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดชัก ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (Ischemic Heart Disease/Congestive Heart Failure), โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (CKD stage III) ขึ้นไป แต่ในส่วนของ Burst Suppression จาก Conventional EEG จะเป็นปัจจัยที่ผลต่อการเกิดชักมากขึ้น โดยปัจจัยดังกล่าว ได้มีการศึกษาในอดีตอยู่แล้วอยู่หลายทฤษฎีว่าผลบางอย่างจากภาวะดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งในการเพิ่มหรือยับยั้งกลไกการเกิดชักได้ (Epileptogenesis) แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่โยงความสัมพันธ์ของผลจากภาวะนี้กับกลไกการเกิดชักโดยตรง

1. ผลในการลดการเกิดชักจากโรคหลอดเลือดหัวใจหรือภาวะหัวใจล้มเหลว

มี 3 กลไกที่สามารถอธิบายกลไกป้องกันการเกิดชัก ได้แก่ ทฤษฎีระดับโมเลกุล, ผลจากการใช้ยาลดไขมันชนิด Statin และทฤษฎีการลดของอัตราการไหลเวียนของเลือดในสมอง (Reduced Cerebral Blood Flow)

1.1 ทฤษฎีระดับโมเลกุล

ทฤษฎีระดับโมเลกุลที่มีผลต่อกลไกการเกิดชัก ได้แก่ brain-derived neurotrophic factor (BDNF), complement component C1q, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTs) และthrombospondin (TSP)

1.1.1 ทฤษฎี Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)

BDNF เป็นส่วนหนึ่งของ Neurotrophin family ที่มีหน้าที่ที่ทำให้เซลล์มีชีวิตอยู่รอดหรือเจริญเติบโตต่อไป อีกบทบาทหนึ่งคือการเป็นส่วนหนึ่งของ Epileptogenesis[44] นอกเหนือจากที่กล่าวมายังรับผิดชอบเกี่ยวกับการหดตัวและขยายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ในบทบาทของ Epileptogenesis BDNF ทำหน้าที่ในการลดการสร้าง KCC2 (Potassium chloride co-transporter 2) ซึ่งการเพิ่มของ KCC2 จะทำให้มีการเปลี่ยนของ เซลล์ประสาท GABA ที่เดิมมี

หน้าที่ในการยับยั้งการกระตุ้น (Inhibitory GABA neuron) เป็น เซลล์ประสาท GABA ที่มีหน้าที่ในการกระตุ้น (Excitatory GABA neuron) โดยปกติแล้ว KCC2 คือ ประตูดูดึงของคลอไรด์ และ โปแทสเซียมไอออน ส่วน NKCC1 (Sodium potassium chloride cotransporter 1) และ GABA receptor จะเป็นประตูดึงเข้าของคลอไรด์ไอออน[45] เมื่อคลอไรด์ไอออนเข้าสู่เซลล์แล้ว จะมีโซเดียมไอออนเข้ามาทาง AMPA receptor ด้วย เพื่อทำให้เกิดสมดุลของชีวไฟฟ้า เมื่อใดที่คลอไรด์ไอออนเข้ามาในเซลล์และออกจากเซลล์ได้น้อยลง เช่น KCC2 ลดลงจะทำให้ ความเข้มข้นคลอไรด์ไอออนเกิดการสะสมในเซลล์มากกว่านอกเซลล์ ในขณะเดียวกันโซเดียมไอออนจะเข้าเซลล์ผ่านทาง AMPA receptor มาด้วยเพื่อให้เกิดความสมดุล แต่เนื่องจากคลอไรด์ไอออนสะสมในเซลล์มากเกินไปจนความเข้มข้นมากกว่านอกเซลล์ เมื่อมีการกระตุ้นของ GABA receptor และมีการเปิดประตูดึงของคลอไรด์ไอออนให้มีการเข้า แทนที่คลอไรด์ไอออนจะเข้าไปในเซลล์ คลอไรด์ไอออนจะออกมาจากเซลล์ผ่านประตูดังกล่าวเนื่องจากความเข้มข้นของประจุคลอไรด์ในเซลล์มากกว่านอกเซลล์ ทำให้ คงเหลือโซเดียมไอออนไว้ภายในเซลล์ซึ่งเป็นประจุบวก ทำให้ประจุมวลสุทธิของเซลล์ แทนที่จะมีค่าเป็นลบกับกลายเป็นบวกจากโซเดียมไอออน ทำให้คุณสมบัติที่เดิมเป็นการยับยั้ง (Inhibition) กลายเป็นการกระตุ้น (Excitation) แทนเนื่องด้วยประจุที่เป็นบวกภายในเซลล์[46, 47] ทำให้เกิดการชักง่ายขึ้นเนื่องจากประจุสุทธิที่เป็นบวกภายในเซลล์เป็นกลไกทำให้เกิดชักผ่านกลไก Hyperexcitability ดังนั้นการเพิ่ม KCC2 จะสามารถทำให้มีการเปลี่ยนแปลงจาก Excitatory GABA เป็น Inhibitory GABA ได้ ในภาวะหัวใจล้มเหลวจากการศึกษาของ M. Bahl[48] ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งหมด 2,976 คน พบว่าการเพิ่มขึ้นของ NTproBNP ที่สูงซึ่งแสดงถึงภาวะหัวใจล้มเหลว มีความสัมพันธ์กับ BDNF ที่มีค่าต่ำ ซึ่งโดยปกติ BDNF จะมีผลต่อการเกิด Cardiac remodeling รวมถึงการศึกษาอื่นที่แสดงถึงการต่ำลงของ BDNF ในผู้ป่วยที่มี Acute coronary syndrome ซึ่ง BDNF น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิด Atherosclerosis[49] ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ว่า ในผู้ป่วยกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวและหลอดเลือดหัวใจจะมี BDNF ที่ต่ำกว่าปกติ และส่งผลให้ Inhibitory GABA neuron มีปริมาณมาก ทำให้เกิดการชักได้ยาก จึงอาจเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดชักในการศึกษาของเรา

1.1.2 ทฤษฎี Complement

ระบบ Complement มีความสำคัญในการเกิด Epileptogenesis เช่นกัน โดยเฉพาะ Classical pathway C1q[50, 51] เป็นโมเลกุลหลักของ Classical pathway เมื่อมีการกระตุ้นระบบ Complement ระบบดังกล่าวจะไปกระตุ้น Microglia เพื่อที่จะให้เกิดขบวนการ Phagocytosis เกิดขึ้นที่บริเวณ Synapse เรียกกลไกดังกล่าวว่า “Synaptic Pruning” ทำให้ลดการเชื่อมต่อกันระหว่างเซลล์ซึ่งเป็นการลดการเกิด Hypersynchrony ในกลไกการเกิดชักเช่นกัน มีการทดลองในหนูทดลองที่ถูกกำจัดเอา C1q ออก (Knock-out mice) ทำให้หนูเกิดการชักที่มากขึ้นเนื่องจากขาดกลไก Synaptic pruning[52] ดังนั้นถ้ามี C1q เพิ่มขึ้น การชักจะลดลง ซึ่งระบบ

Complement มีบทบาทในกระตุ้นให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเช่นกัน[50, 53] มีการศึกษาของ E. Hertle พบว่า C1q ที่มีค่าสูงมีความสัมพันธ์กับการอักเสบและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยพิสูจน์จากการวัด Carotid intima-media thickness[54] ที่หนาขึ้น ทำให้มีความเป็นไปได้เช่นกันว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจมีค่า C1q ที่สูง และการที่ C1q สูงมีผลทำให้เกิด Synaptic pruning ส่งผลให้ลดการเกิด Hypersynchrony และทำให้การเกิดชักลดลงในที่สุด

1.1.3 ทฤษฎี Extracellular Matrix (ECM) Remodeling Enzyme

มีบทบาทสำคัญในการลดการเกิดชักโดยควบคุมการทำงานของ Ion channel และตัวรับสารสื่อประสาท[45] อีกกลไกคือการคงไว้ของ Inhibitory neuron ให้เกิดการกระตุ้นได้ง่าย โดยปกติ Inhibitory Neuron หรือ GABAergic interneuron จะถูกหุ้มด้วย Extracellular Matrix (ECM) ที่เรียกว่า Perineural Nets (PNNs) ทำให้พื้นที่ภายในเซลล์เล็กลงและทำให้การสะสมของประจุบวกจนเกิด Action Potential นั้น ไม่ต้องใช้ปริมาณประจุบวกที่มากเนื่องจากพื้นที่ในเซลล์น้อย ถ้ามีการสูญเสียของ PNNs จะทำให้เซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้น พื้นที่ในการสะสมของประจุบวกจนกว่าทั้งเซลล์จะเกิด Action Potential มากขึ้น ทำให้ Inhibitory neuron ถูกกระตุ้นได้ยากขึ้น ทำให้สัดส่วนของ Excitatory neuron ที่ไม่ได้มีผลกระทบจากกลไกดังกล่าวถูกกระตุ้นได้มากกว่า Inhibitory neuron เนื่องด้วย Inhibitory neuron ถูกกระตุ้นได้ยากกว่า[55] โดยจะมีเอนไซม์ (Enzyme) หลายชนิดที่ทำหน้าที่ในการย่อยและปรับเปลี่ยน ECM (ECM remodeling) โดยถ้าเอนไซม์ดังกล่าวมีปริมาณมากจะทำให้มีการย่อยสลาย ECM ที่มากเกินไปส่งผลทำให้ Inhibitory neuron ถูกกระตุ้นได้ยาก และเกิดการชักได้ง่าย แต่ถ้ามีปริมาณเอนไซม์น้อยจะทำให้การเกิดชักเป็นไปได้ง่ายขึ้น เอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยสลายปรับเปลี่ยน ECM ได้แก่ Hyaluronic Acid (HA), Matrix Metalloproteinases (MMP), A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs (ADAMTs), และ Thrombospondin (TSP) โดย ADAMTs เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่ทำหน้าที่ในการย่อยสลาย Von Willebrand Factor ได้ถูกนำมาศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นอย่างมาก โดยการลดลงของ ADAMTs13 มีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดหัวใจที่เพิ่มขึ้นในหลายการศึกษา[56-58] รวมถึงการลดลงของ TSP-1 ที่พบในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว[59, 60] ดังนั้นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการชักลดลงในการศึกษาของเราสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกดังกล่าว

1.2 ทฤษฎี Statin

ผลในการป้องกันทางระบบประสาท (Neuroprotective effect) จาก Statin นั้น พบในหลายโรคทางระบบประสาท แต่ในโรคลมชักนั้นยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ถึงประโยชน์ในการลดการชัก[61] โดยกลไกในการลดการชักคือการลดการอักเสบจากไซโตไคน์ (Cytokine) โดยปกติแล้วไซโตไคน์ (Cytokine) จะมีหน้าที่ในการเปลี่ยน Astrocyte เป็น Reactive Astrocyte หรือ Astrogliosis และกระตุ้นให้เกิดการชักที่ง่ายขึ้น โดยมีการศึกษาในสัตว์ทดลองหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า Statin มีบทบาทในการลดการอักเสบและเพิ่ม Threshold ของการชัก[61-65] แต่ในการทดลองในมนุษย์นั้นยังต้องการงานวิจัยที่มากขึ้นในเรื่อง

ประโยชน์ของ Statin และการชัก[66-69] แต่ในงานวิจัยของเรา Statin สามารถลดอาการชักได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p 0.34)

1.3 ทฤษฎีการลดลงของอัตราการไหลเวียนของเลือดในสมอง (Reduced Cerebral Blood Flow)

เนื่องจากกลไกการเกิดชักจะต้องอาศัยการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลเวียนของเลือดในสมอง (Increased Cerebral Blood Flow (CBF)) และปริมาตรของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (Increased Cerebral Blood Volume (CBV)) เนื่องจากเซลล์ต้องการออกซิเจนและน้ำตาลกลูโคสที่เพิ่มขึ้น[70-72] กลไกดังกล่าวเรียกว่า “Neurovascular Coupling” [73] โดยปกติแล้วระบบร่างกายเรามี Cerebral Autoregulation ในการคงการไหลเวียนของเลือดไปที่สมองให้อัตราคงที่ในช่วงความดันโลหิตเฉลี่ย (Mean Arterial Pressure (MAP)) 50-150 mmHg[74] ดังนั้นถ้ามีการทำงานของระบบ Cerebral Autoregulation ที่ผิดปกติจะทำให้เมื่อมี MAP ที่ต่ำลงโดยที่อยู่ในช่วง 50-150 mmHg จะมีการลดลงของ CBF โดยการทำงานของ Cerebral Autoregulation ที่ลดลงนั้นจนทำให้มีการลดลงของ CBF สามารถพบในผู้ป่วยที่มีผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวและโรคหลอดเลือดหัวใจในหลายการศึกษา[75] การศึกษาของ T Lepic ได้แสดงผู้ป่วยชายสูงอายุที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (Chronic Heart Failure) มีการลดลงของ CBF เมื่อเทียบกับคนปกติสุขภาพแข็งแรง และยังมีความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวมาก เช่น Advanced Chronic Heart Failure ยิ่งสัมพันธ์กับการลดลงของ CBF ที่มากขึ้นด้วยเช่นกัน[76] และยังมีการศึกษาของ A. Ovesnik ที่แสดงผู้ป่วยที่มีภาวะ Chronic Heart Failure มีการลดลงของ CBF เช่นกันและส่งผลให้ความรู้และความเข้าใจที่ลดลง (Cognitive Decline) โดยตั้งสมมติฐานว่าสาเหตุอาจเกิดจากระบบซิมพาเทติกที่ทำงานมากเกินไปจนทำให้เกิด Vasoconstriction จนส่งผลให้มีการลดลงของ CBF[77]

2. ผลในการลดการเกิดชักจากโรคไตเรื้อรัง

โดยทั่วไปในภาวะไตวายเรื้อรังนั้นจะมีโมเลกุลที่ส่งผลให้เกิดการชัก[45] เช่น BDNF[78], tumor necrosis factor (TNF)[79], transforming growth factor beta (TGF beta)[80], ADAMTs[81], matrix metalloproteinase (MMP)[82], TSP[83], guanidino[84] ในการศึกษาเราได้ค้นพบว่าโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไปนั้นเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดชัก โดยหนึ่งในเหตุผลนั้นคือการลดลงของ CBF เหมือนในภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจากในภาวะ Uremia จะทำให้หลอดเลือดทั่วร่างกายมีการทำงานที่ผิดปกติไป (Vascular Dysfunction)[85] โดยมีบางการศึกษาพบว่า Biomarker ในเลือดที่แสดงถึง Endothelial Dysfunction มีค่าเพิ่มขึ้น ได้แก่ Soluble Vascular Adhesion Molecules (sVCAM-1) และ Thrombomodulin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5[86] B. Choi ได้ทำการทดลองในหนูเกี่ยวกับ CBF ในหนูที่มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 พบว่ามีการลดลงของ CBF โดยอาจเกิดจาก Uremic Vascular Calcification ทำให้เกิด Vascular Dysfunction[85, 87] นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาที่สนับสนุนเรื่องของการลดลงของ CBF ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (End Stage Renal Disease) ระหว่างการฟอกไตทางหลอดเลือด (Hemodialysis)[88-92] โดยกลไกเกิดจากการกำจัดของ Uremia ในเลือดที่รวดเร็วกว่าใน CSF ทำให้เกิดความแตกต่างของความเข้มข้น เป็นผลทำให้น้ำมีการเคลื่อนย้ายจากในหลอดเลือดเข้าสู่สมองและทำ

ให้มีการเพิ่มของ Intracranial Pressure ส่งผลให้มีการลดลงของ CBF โดยกลไกดังกล่าวเรียกว่า “Reverse Urea Hypothesis”

3. ผลจาก Burst Suppression

เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีผลในการเกิดชักที่มากขึ้น โดย Burst Suppression ประกอบไปด้วย Burst และ Suppression ในส่วนของ Burst นั้นคือภาวะที่เกิด Hyperexcitability ของเซลล์ประสาท โดยมีการทดลองยืนยันในสัตว์ทดลอง[93, 94] ซึ่งการเกิด Hyperexcitability นั้นเป็นกลไกของการเกิดชัก พยาธิสรีรวิทยาของ Burst นั้นเกิดจากการลดลงของการยับยั้งการทำงานของ Cortex โดยเกิดจากคลอไรด์ไอออนที่อยู่นอกเซลล์ปริมาณมากและเข้าสู่เซลล์จนทำให้มีการไหลออกของคลอไรด์ไอออนเมื่อมีการเปิดของประตูของ GABA-A receptor และเปลี่ยนแปลงจาก Inhibitory GABA-A เป็น Excitatory GABA-A [95] โดยสรุปแล้วภาวะ Burst Suppression จึงมีศักยภาพในการทำให้เกิดการชักได้ตามการทดลองในสัตว์ทดลอง ซึ่งตรงกับการศึกษาของเราที่ปัจจัยดังกล่าวมีความสัมพันธ์ในการเกิดชักที่มากขึ้น[96]



สรุปผลการวิจัย

รูปแบบการทำนายการเกิดชักนี้จะสามารถช่วยเหลือนแพทย์ได้เป็นอย่างดีในการตัดสินใจที่จะเลือกเคสที่มีคลื่นเพริออกติกดิสซาร์ตแบบไหนที่ควรติดตามไฟฟ้าสมองแบบต่อเนื่องต่อไปในกรณีที่มีเครื่องวัดคลื่นไฟฟ้าทางสมองที่มีจำนวนจำกัดและแบบไหนที่ควรหยุดติดตาม รวมถึงเป็นการลดค่าใช้จ่าย, ลดการติดเชื้อที่เกิดจากการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมอง และลดความยุ่งยากในการดูแลทางพยาบาล สิ่งที่น่าสนใจที่ได้จากการศึกษานี้คือพบปัจจัยใหม่ที่มีการศึกษาต่างๆสนับสนุนไว้อยู่แล้วว่ามีผลเกี่ยวข้องเกี่ยวกับการชัก โดยปัจจัยที่มีผลในการป้องกันการเกิดชัก ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว/โรคหลอดเลือดหัวใจ, โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดชัก ได้แก่ Burst suppression และ Continuous PDs และเมื่อเทียบกับรูปแบบการทำนายที่มีก่อนหน้านี้ของ Rodriguez และคณะที่มีเฉพาะคลื่นไฟฟ้าสมองในรูปแบบต่างๆโดยไม่ได้มีการนำข้อมูลทางคลินิกมาใช้ ทำให้ต้องใช้ทักษะในการอ่านคลื่นไฟฟ้าสมองอย่างมากและอาจจะยังไม่เหมาะสมในการประยุกต์ใช้สำหรับโรงพยาบาลทั่วไปที่ขาดแพทย์เฉพาะทางในการอ่านคลื่นไฟฟ้าสมอง ทำให้การศึกษาของเรามีข้อดีที่เหนือกว่าในเรื่องของการนำข้อมูลทางคลินิกมาใช้ร่วมด้วยในการทำนายการชักและไม่ต้องใช้ทักษะในการอ่านคลื่นไฟฟ้าสมองเท่ากับการศึกษาในอดีต

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพียงโรงพยาบาลเดียวและเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิ ทำให้ประชากรในการศึกษาอาจแตกต่างจากประชากรในโรงพยาบาลอื่นๆ โดยข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ รูปแบบการทำนายจากการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ได้กับเฉพาะกับผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริออกติกดิสซาร์ตในโรงพยาบาลตติยภูมิเท่านั้น และอีกข้อจำกัดหนึ่งคือจำนวนผู้ป่วยที่ยังน้อยเนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับรูปแบบการทำนายที่มีจำนวนตัวแปรมาก ทำให้เกิดภาวะ Overfitting ได้

จึงต้องใช้จำนวนผู้ป่วยปริมาณมากขึ้น ในอนาคตจะต้องมีการเก็บจำนวนผู้ป่วยไปข้างหน้าเพิ่มเติม หรืออาจทำงานวิจัยในลักษณะ Multi-center ในการรวบรวมประชากรให้มีความหลากหลายมากขึ้น ข้อจำกัดถัดมาคือรูปแบบการทำนายดังกล่าวสามารถทำนายการเกิดชักภายใน 48 ชั่วโมงเท่านั้น และข้อจำกัดสุดท้ายของการศึกษานี้คือการรวบรวมเฉพาะผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเพริออกติกดิสชาร์ตเท่านั้น ทำให้ไม่สามารถนำรูปแบบการทำนายการชักไปใช้ทำนายโอกาสการเกิดชักในผู้ป่วยภาวะวิกฤตแบบอื่นๆได้



บรรณานุกรม

1. Hirsch, L.J., et al., *American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version*. J Clin Neurophysiol, 2021. **38**(1): p. 1-29.
2. Trinka, E., et al., *A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus*. Epilepsia, 2015. **56**(10): p. 1515-23.
3. Caricato, A., I. Melchionda, and M. Antonelli, *Continuous Electroencephalography Monitoring in Adults in the Intensive Care Unit*. Critical care (London, England), 2018. **22**(1): p. 75-75.
4. Herman, S.T., et al., *Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications*. J Clin Neurophysiol, 2015. **32**(2): p. 87-95.
5. Li, A., et al., *Admission Glasgow Coma Scale Score as a Predictor of Outcome in Patients Without Traumatic Brain Injury*. American Journal of Critical Care, 2021. **30**(5): p. 350-355.
6. Shah, N.A. and C.J. Wusthoff, *How to use: amplitude-integrated EEG (aEEG)*. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2015. **100**(2): p. 75-81.
7. Sarin, S.K., et al., *Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update*. Hepatol Int, 2019. **13**(4): p. 353-390.
8. Khwaja, A., *KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury*. Nephron Clin Pract, 2012. **120**(4): p. c179-84.
9. You, W., et al., *Amplitude-Integrated Electroencephalography Predicts Outcome in Patients with Coma After Acute Brain Injury*. Neurosci Bull, 2018. **34**(4): p. 639-646.
10. Husari, K.S. and E.L. Johnson, *Periodic Discharges: How to Approach, When to Treat*. J Clin Neurophysiol, 2020. **37**(5): p. 411-421.
11. Pohlmann-Eden, B., et al., *Periodic lateralized epileptiform discharges--a critical*

- review. *J Clin Neurophysiol*, 1996. **13**(6): p. 519-30.
12. Foreman, B., et al., *Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients*. *Neurology*, 2012. **79**(19): p. 1951-60.
 13. Ch'ang, J. and J. Claassen, *Seizures in the critically ill*. *Handb Clin Neurol*, 2017. **141**: p. 507-529.
 14. Chang, B.S. and D.H. Lowenstein, *Epilepsy*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(13): p. 1257-66.
 15. Halawa, I., T. Andersson, and T. Tomson, *Hyponatremia and risk of seizures: a retrospective cross-sectional study*. *Epilepsia*, 2011. **52**(2): p. 410-3.
 16. Castilla-Guerra, L., et al., *Electrolytes disturbances and seizures*. *Epilepsia*, 2006. **47**(12): p. 1990-8.
 17. Kaplan, P.W., *The EEG in metabolic encephalopathy and coma*. *J Clin Neurophysiol*, 2004. **21**(5): p. 307-18.
 18. Halawa, I., J. Zelano, and E. Kumlien, *Hypoglycemia and risk of seizures: A retrospective cross-sectional study*. *Seizure*, 2015. **25**: p. 147-149.
 19. Lammouchi, T., et al., *Crises épileptiques et hyperglycémie sans cétose*. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 2004. **34**(3): p. 183-187.
 20. Wijdicks, E.F.M., *Hepatic Encephalopathy*. *New England Journal of Medicine*, 2016. **375**(17): p. 1660-1670.
 21. Hamed, S., S. Abdulhamid, and A. Elhadad, *Uremic Seizures with Chronic Kidney Disease: Clinical Types, Possible Mechanisms and Response to Treatments*. *Journal of Neurology and Experimental Neuroscience*, 2021. **7**: p. 1-8.
 22. Locke, S., J.P. Merrill, and H.R. Tyler, *Neurologic complications of acute uremia*. *Arch Intern Med*, 1961. **108**: p. 519-30.
 23. Larson, E.A., et al., *Drug-Induced Seizures: Considerations for Underlying Molecular Mechanisms*. *Int J Toxicol*, 2021. **40**(5): p. 403-412.
 24. DeLorenzo, R.J., et al., *Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus*. *Epilepsia*, 1998. **39**(8): p. 833-40.
 25. Vossel, K.A., et al., *Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease*. *JAMA Neurol*, 2013. **70**(9): p. 1158-66.
 26. Imfeld, P., et al., *Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular*

- dementia: a population-based nested case-control analysis*. *Epilepsia*, 2013. **54**(4): p. 700-7.
27. Gruntz, K., et al., *Parkinson disease and the risk of epileptic seizures*. *Ann Neurol*, 2018. **83**(2): p. 363-374.
 28. Vecht, C.J., M. Kerkhof, and A. Duran-Pena, *Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management*. *The oncologist*, 2014. **19**(7): p. 751-759.
 29. Shlobin, N.A. and J.W. Sander, *Drivers for the comorbidity of type 2 diabetes mellitus and epilepsy: A scoping review*. *Epilepsy Behav*, 2020. **106**: p. 107043.
 30. Dam, A.M., et al., *Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizure, and value of clinical investigation, EEG, and computerized tomography scan*. *Epilepsia*, 1985. **26**(3): p. 227-31.
 31. Hauser, W.A., J.F. Annegers, and L.T. Kurland, *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984*. *Epilepsia*, 1993. **34**(3): p. 453-68.
 32. McHugh, J.C. and N. Delanty, *Chapter 2 Epidemiology and Classification of Epilepsy: Gender Comparisons*, in *International Review of Neurobiology*. 2008, Academic Press. p. 11-26.
 33. Amare, A., *Seizure in HIV-infected patients: clinical presentation, cause and treatment outcome in Ethiopia—a retrospective study*. *BMC Infectious Diseases*, 2021. **21**(1): p. 790.
 34. Garg, R.K., *HIV infection and seizures*. *Postgraduate medical journal*, 1999. **75**(885): p. 387-390.
 35. Maytal, J., et al., *Prognosis and treatment of seizures in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Epilepsia*, 1995. **36**(8): p. 831-6.
 36. Fasano, R.E. and D.C. Bergen, *Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia*. *Seizure*, 2009. **18**(4): p. 298-302.
 37. Chatrian, G.E., C.M. Shaw, and H. Leffman, *THE SIGNIFICANCE OF PERIODIC LATERALIZED EPILEPTIFORM DISCHARGES IN EEG: AN ELECTROGRAPHIC, CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1964. **17**: p. 177-93.

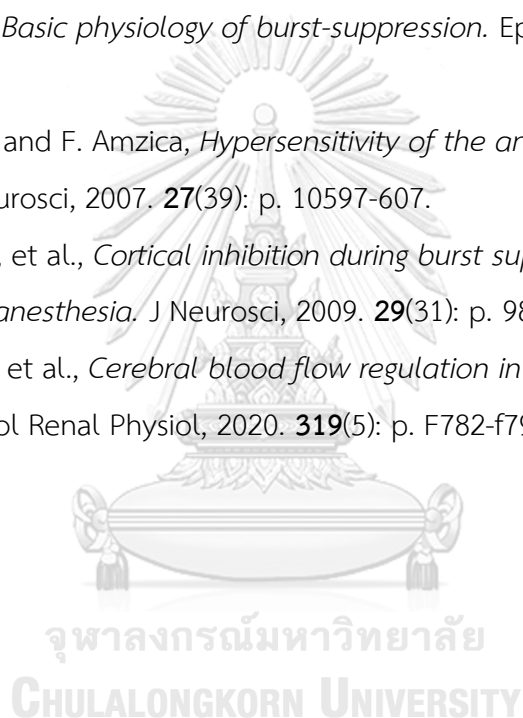
38. Rodriguez Ruiz, A., et al., *Association of Periodic and Rhythmic Electroencephalographic Patterns With Seizures in Critically Ill Patients*. JAMA Neurol, 2017. **74**(2): p. 181-188.
39. Newey, C.R., P. Sahota, and S. Hantus, *Electrographic Features of Lateralized Periodic Discharges Stratify Risk in the Interictal-Ictal Continuum*. Journal of Clinical Neurophysiology, 2017. **34**(4): p. 365-369.
40. Czeisler, B.M. and J. Claassen, *A Novel Clinical Score to Assess Seizure Risk*. JAMA Neurol, 2017. **74**(12): p. 1395-1396.
41. Struck, A.F., et al., *Association of an Electroencephalography-Based Risk Score With Seizure Probability in Hospitalized Patients*. JAMA Neurology, 2017. **74**(12): p. 1419-1424.
42. Moffet, E.W., et al., *Validation of the 2HELPS2B Seizure Risk Score in Acute Brain Injury Patients*. Neurocrit Care, 2020. **33**(3): p. 701-707.
43. Hsieh, F.Y., D.A. Bloch, and M.D. Larsen, *A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression*. Stat Med, 1998. **17**(14): p. 1623-34.
44. Bahls, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 15421.
45. Patel, D.C., et al., *Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy*. Nature Reviews Neuroscience, 2019. **20**(5): p. 282-297.
46. Boulenguez, P., et al., *Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury*. Nat Med, 2010. **16**(3): p. 302-7.
47. Doyon, N., et al., *Chloride Regulation: A Dynamic Equilibrium Crucial for Synaptic Inhibition*. Neuron, 2016. **89**(6): p. 1157-1172.
48. Bahls, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 15421.
49. Manni, L., et al., *Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes*. Int J Cardiol, 2005. **102**(1): p. 169-71.
50. Speidl, W.S., et al., *Complement in atherosclerosis: friend or foe?* J Thromb Haemost, 2011. **9**(3): p. 428-40.
51. Dalakas, M.C., H. Alexopoulos, and P.J. Spaeth, *Complement in neurological*

- disorders and emerging complement-targeted therapeutics*. Nature Reviews Neurology, 2020. **16**(11): p. 601-617.
52. Chu, Y., et al., *Enhanced synaptic connectivity and epilepsy in C1q knockout mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(17): p. 7975-80.
 53. Beinrohr, L., et al., *C1, MBL-MASPs and C1-inhibitor: novel approaches for targeting complement-mediated inflammation*. Trends Mol Med, 2008. **14**(12): p. 511-21.
 54. Hertle, E., et al., *Classical Pathway of Complement Activation: Longitudinal Associations of C1q and C1-INH With Cardiovascular Outcomes: The CODAM Study (Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht)-Brief Report*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018. **38**(5): p. 1242-1244.
 55. Tewari, B.P., et al., *Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy*. Nature Communications, 2018. **9**(1): p. 4724.
 56. Sonneveld, M.A., et al., *Low ADAMTS-13 activity and the risk of coronary heart disease - a prospective cohort study: the Rotterdam Study*. J Thromb Haemost, 2016. **14**(11): p. 2114-2120.
 57. Bongers, T.N., et al., *Lower levels of ADAMTS13 are associated with cardiovascular disease in young patients*. Atherosclerosis, 2009. **207**(1): p. 250-4.
 58. Schooling, C.M., S. Luo, and G. Johnson, *ADAMTS-13 activity and ischemic heart disease: a Mendelian randomization study*. J Thromb Haemost, 2018. **16**(11): p. 2270-2275.
 59. Kirk, J.A. and O.H. Cingolani, *Thrombospondins in the transition from myocardial infarction to heart failure*. J Mol Cell Cardiol, 2016. **90**: p. 102-10.
 60. Vila, V., et al., *Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients*. Int J Cardiol, 2008. **130**(2): p. 276-7.
 61. Quintana-Pájaro, L.J., et al., *The Effect of Statins in Epilepsy: A Systematic Review*. J Neurosci Rural Pract, 2018. **9**(4): p. 478-486.
 62. Sehar, N., et al., *Atorvastatin prevents development of kindling by modulating hippocampal levels of dopamine, glutamate, and GABA in mice*. Epilepsy & Behavior, 2015. **42**: p. 48-53.

63. Oliveira, C.V.d., et al., *Effect of atorvastatin on behavioral alterations and neuroinflammation during epileptogenesis*. Epilepsy & Behavior, 2018. **78**: p. 109-117.
64. Gouveia, T.L., et al., *Lovastatin decreases the synthesis of inflammatory mediators during epileptogenesis in the hippocampus of rats submitted to pilocarpine-induced epilepsy*. Epilepsy Behav, 2014. **36**: p. 68-73.
65. Lee, J.K., et al., *Statin inhibits kainic acid-induced seizure and associated inflammation and hippocampal cell death*. Neurosci Lett, 2008. **440**(3): p. 260-4.
66. Pugh, M.J., et al., *New-onset epilepsy risk factors in older veterans*. J Am Geriatr Soc, 2009. **57**(2): p. 237-42.
67. Etminan, M., A. Samii, and J.M. Brophy, *Statin use and risk of epilepsy: a nested case-control study*. Neurology, 2010. **75**(17): p. 1496-500.
68. Sierra-Marcos, A., et al., *Statins are associated with decreased mortality risk after status epilepticus*. Eur J Neurol, 2015. **22**(2): p. 402-5.
69. Trivedi, L.U., C.A. Alvarez, and I.A. Mansi, *Association of Statin Therapy With Risk of Epilepsy in 2 Propensity Score-Matched Cohorts*. Ann Pharmacother, 2018. **52**(6): p. 546-553.
70. Ingvar, M., *Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures. Relationship to epileptic brain damage*. Ann N Y Acad Sci, 1986. **462**: p. 194-206.
71. Horton, R.W., et al., *Regional cerebral blood flow in the rat during prolonged seizure activity*. Brain Res, 1980. **192**(2): p. 399-412.
72. Tanaka, S., et al., *Uncoupling of local blood flow and metabolism in the hippocampal CA3 in kainic acid-induced limbic seizure status*. Neuroscience, 1990. **36**(2): p. 339-48.
73. Schwartz, T.H., *Neurovascular coupling and epilepsy: hemodynamic markers for localizing and predicting seizure onset*. Epilepsy Curr, 2007. **7**(4): p. 91-4.
74. Ruland, S. and V. Aiyagari, *Cerebral autoregulation and blood pressure lowering*. Hypertension, 2007. **49**(5): p. 977-8.
75. Caldas, J.R., et al., *Cerebral blood flow autoregulation in ischemic heart failure*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2017. **312**(1): p. R108-r113.

76. Lepic, T., et al., *Cerebral blood flow in the chronic heart failure patients*. Perspectives in Medicine, 2012. **1**(1): p. 304-308.
77. Ovsenik, A., M. Podbregar, and A. Fabjan, *Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure*. Brain Behav, 2021. **11**(6): p. e02176.
78. Afsar, B. and R.E. Afsar, *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a multifaceted marker in chronic kidney disease*. Clin Exp Nephrol, 2022. **26**(12): p. 1149-1159.
79. Vielhauer, V. and T.N. Mayadas, *Functions of TNF and its receptors in renal disease: distinct roles in inflammatory tissue injury and immune regulation*. Semin Nephrol, 2007. **27**(3): p. 286-308.
80. Gu, Y.-Y., et al., *Diverse Role of TGF- β in Kidney Disease*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020. **8**.
81. Palau, V., et al., *Role of ADAM17 in kidney disease*. Am J Physiol Renal Physiol, 2019. **317**(2): p. F333-f342.
82. Cheng, Z., et al., *MMP-2 and 9 in Chronic Kidney Disease*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(4).
83. Big  , N., et al., *[Role of thrombospondin-1 in the development of kidney diseases]*. Med Sci (Paris), 2013. **29**(12): p. 1131-7.
84. De Deyn, P.P., et al., *Guanidino compounds as uremic (neuro)toxins*. Semin Dial, 2009. **22**(4): p. 340-5.
85. Choi, B., et al., *Cerebral Blood Flow in Chronic Kidney Disease*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2021. **30**(9): p. 105702.
86. Gennip, A.C.E.v., et al., *Endothelial dysfunction and low-grade inflammation in the transition to renal replacement therapy*. PLOS ONE, 2019. **14**(9): p. e0222547.
87. Choi, B., et al., *Cerebral Blood Flow in Chronic Kidney Disease*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021. **30**(9): p. 105702.
88. Hata, R., et al., *Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography*. Stroke, 1994. **25**(2): p. 408-12.
89. Stefanidis, I., et al., *Influence of hemodialysis on the mean blood flow velocity in the middle cerebral artery*. Clin Nephrol, 2005. **64**(2): p. 129-37.

90. Findlay, M.D., et al., *Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients*. J Am Soc Nephrol, 2019. **30**(1): p. 147-158.
91. Polinder-Bos, H.A., et al., *Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients*. J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(4): p. 1317-1325.
92. Chung, S., et al., *The Impact of Hemodialysis and Arteriovenous Access Flow on Extracranial Hemodynamic Changes in End-Stage Renal Disease Patients*. J Korean Med Sci, 2016. **31**(8): p. 1239-45.
93. Amzica, F., *Basic physiology of burst-suppression*. Epilepsia, 2009. **50 Suppl 12**: p. 38-9.
94. Kroeger, D. and F. Amzica, *Hypersensitivity of the anesthesia-induced comatose brain*. J Neurosci, 2007. **27**(39): p. 10597-607.
95. Ferron, J.F., et al., *Cortical inhibition during burst suppression induced with isoflurane anesthesia*. J Neurosci, 2009. **29**(31): p. 9850-60.
96. Sprick, J.D., et al., *Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease*. Am J Physiol Renal Physiol, 2020. **319**(5): p. F782-f791.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Totsapol Surawattanawong
วัน เดือน ปี เกิด	29 January 1991
สถานที่เกิด	Bangkok
วุฒิการศึกษา	Chulalongkorn University
ที่อยู่ปัจจุบัน	110/81 Tharntip Village Soi.5, Kanchanaphisek Road, Bangkhae, Bangkok 10160
ผลงานตีพิมพ์	<p>1. Suthanaseriporn N, Dejboontaweek N, Songborassamee N, Tangchitcharoen N, Kiriyapong N, Leeratanakachorn N, Zungsontiporn N, Lohawijarn T, Surawattanawong T, Songsakulrungrueng T, Rasriplang T, Mahasaksiri T, Tulvatana W. Safety and effectiveness of immediately and delayed sequential bilateral phacoemulsification. (P. 413) . [Chula Med J Vol. 59 No. 4 July - August 2015]</p> <p>2. Panjasriprakarn P, Treesuthacheep P, Surawattanawong T, Limotai C. Development and validation of the Thai version of the Adult Epilepsy Self-Management Scale (Thai-ESMS). Epilepsy Behav. 2023 Mar 3;141:109155. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109155. Epub ahead of print. PMID: 36871318.</p>
รางวัลที่ได้รับ	<p>2018 Medical Record Award of Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University</p> <p>2022 1st Runner up International Neurology Quiz Award during 18th Asian Oceanian Congress of Neurology and 29th Annual Conference of Indian Academy of Neurology, New Delhi, India</p> <p>2023 Best Poster Winner Award at 6th Research Day Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn</p>

University April 5, 2023 (Development of Predictive Models for Seizures in Critically Ill Patients with Periodic Discharges)

