



วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Journal of Neurology
www.thaijoneuro.com

วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Journal of Neurology



Thai Journal of Neurology
Volume 39 No. 1 January - March 2023

ISSN : 2228 - 9801

วารสาร

ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 มกราคม - มีนาคม 2566

ประสาทวิทยา

แห่งประเทศไทย

TOPIC REVIEW

- Cephalosporin-induced Encephalopathy and Its EEG Presentation 1

ORIGINAL ARTICLE

- Comparison of Cognitive Impairment between Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients and Healthy Controls in Neurological Institute of Thailand 6
- The Impact of Covid-19 on Physical and Mental Health of Patients with Drug-Resistant Focal Epilepsy 17
- Pilot Study: A Validation of Wrist Actigraphy in Thai Cognitive Impairment Patients with Sleep Problem 23
- Long Term Memory Outcome in Transient Global Amnesia Patients with Abnormal MRI 32
- Platelet-to-Neutrophil Ratio after Intravenous Thrombolysis is Prognostic Marker for 90-days Outcome in Acute Ischemic Stroke 41

INTERESTING CASE

- Spinocerebellar Ataxia Type III 53

Thai
.....
Journal
.....
of
.....
Neurology



วารสาร
.....
ประสาทวิทยา
.....
แห่งประเทศไทย



ISSN
2 2 2 8 - 9 8 0 1

คณะกรรมการของวารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

บรรณาธิการหลัก

ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บรรณาธิการร่วม

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. นพ.เมธา อภิวัฒน์กุล | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 2. พญ.ขวัญรัตน์ หวังพลพัฒน์ศิริ | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 3. นพ.สุรศักดิ์ โกมลจันทร์ | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 4. นพ.สุรัตน์ ตันประเวช | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 5. รศ.นพ.พรชัย สกักรปัญญา | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 6. พอ.(พิเศษ) โยธิน ชินวาลัญญ์ | แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า |
| 7. พอ.(พิเศษ) เฉษฐา อุดมมงคล | แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า |
| 8. พศ.นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มไถ่ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 9. นพ.ดำรงวิทย์ สุขจินตนาภาญจน์ | กลุ่มงานประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี |
| 10. พญ.สิริกัลยา พูลพล | กลุ่มงานประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี |
| 11. ศ.นพ.ทองเกียรติ ภูมัทธกัณทร | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 12. รศ.นพ.สมบัติ นุ่มทวีพงษ์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 13. พศ.นพ.ณรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 14. ศ.พญ.นารามพร ประยูรวิวัฒน์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 15. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 16. พศ.นพ.สุพจน์ ตูลยาเดชาเนก | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |

คณะกรรมการ

ประธานวิชาการสมาคมโรคสมองแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการสมาคมหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการสมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการชมรมโรคพาร์กินสันแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการชมรมศึกษาโรคพาร์คินสัน

ประธานวิชาการชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อและเวชศาสตร์ไฟฟ้าวินิจฉัย

ประธานวิชาการชมรม Multiple Sclerosis

สำนักงานสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

เลขที่ 2 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ซอยศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ ห้วยขวาง บางกะปิ

กรุงเทพฯ 10320 E-mail : nstt2004@gmail.com

www.neurothai.org



คณะกรรมการบริหารสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 1. ศ.พญ.รวิพรรณ วัชรพลชัย | ที่ปรึกษา |
| 2. พลตรี.พญ.จิตกนอม สุวรรณเตมีย์ | ที่ปรึกษา |
| 3. รศ.พญ.ศิวาพร จันทรกระจ่าง | ที่ปรึกษา |
| 4. ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา | ที่ปรึกษา |
| 5. นพ.สมศักดิ์ สัมฤทธิ์สุรรม | ที่ปรึกษา |
| 6. นพ.สมชาย ไทวณะบุตร | ที่ปรึกษา |
| 7. ศ.พญ.นารามพร ประยูรวิวัฒน์ | ที่ปรึกษา |
| 8. นพ.ไพโรจน์ บุญคงชื่น | ที่ปรึกษา |
| 9. ศ.พญ.นิจศรี ชาญนรงค์ | ที่ปรึกษา |
| 10. พญ.กศณีย์ ตันติฤทธิศักดิ์ | นายกสมาคม |
| 11. ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า | อุปนายก คนที่ 1 และบรรณาธิการวารสาร |
| 12. ศ.นพ.ก้องเกียรติ ภูณท์กัณทราก | อุปนายก คนที่ 2 |
| 13. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ | เลขาธิการ และประธานฝ่ายพัฒนาหลักสูตรและกระบวนการ
ฝึกอบรมและสอบแพทย์ประจำบ้าน สาขาประสาทวิทยา |
| 14. นพ.เมธา อภิวัฒน์นกุล | เทรียนูญิก และรองเลขาธิการ |
| 15. พศ.ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร | ประธานฝ่ายวิชาการ |
| 16. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิกยศิริ | ประธานฝ่ายวิจัย และวิเทศสัมพันธ์ |
| 17. พ.อ.นพ.เจษฎา อุดมมงคล | ปฏิคม และประชาสัมพันธ์ |
| 18. รศ.นพ.สุรัตน์ ตันประเวศ | นายทะเบียน และเว็บไซต์ |
| 19. รศ.นพ.สมบัติ มุ่งทวีพงษา | กรรมการกลาง และฝ่ายจริยธรรม |
| 20. พ.อ.พญ.พาสิริ สุทธินามสุวรรณ | กรรมการกลาง และรองเลขาธิการ และผู้ช่วยปฏิคม |
| 21. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์ | กรรมการกลาง และฝ่ายประสานงานกับสมาคมโรคสมองเสื่อมฯ |
| 22. รศ.พญ.อรอุมา ชุตินทร | กรรมการกลาง |
| 23. นพ.สุวัฒน์ ศรีสุวรรณานุกร | กรรมการกลาง |
| 24. พศ.พญ.สุวรรณา เศรษฐวิธานิช | กรรมการกลาง และผู้แทนภาคใต้ |

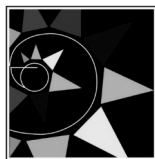
รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคพาร์กินสันไทย และคณะกรรมการที่ปรึกษา

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|---|---------------------------|
| 1. พันเอก นพ.ปานศิริ ไชยรังษกุล | ประธานชมรม |
| 2. นพ.อัศวฤทธิ วีริยเวชกุล | รองประธานชมรม |
| 3. พญ.ณัฐธาดา สิมอภัย | เหรัญญิก |
| 4. รศ.นพ.ประวิณ ไส่หะเลขา | ประธานวิชาการ |
| 5. นพ.ไพโรจน์ บุญคงชื่น | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 6. นพ.อภิชาติ พิศาลพงศ์ | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 7. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 8. พศ.นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช | กรรมการ |
| 9. นพ.สุรัตน์ สิงห์มณีสกุลชัย | กรรมการ |
| 10. พญ.ปรีญา จาโกดำ | กรรมการ |
| 11. นพ.สิทธิ เพชรรัชตะชาติ | กรรมการ |
| 12. พศ. (พิเศษ) ดร.พญ.อรอนงค์ โพธิ์แก้วรางกูล | กรรมการ |
| 13. พศ.นพ.ปรัชญา ศรีวานิชภูมิ | กรรมการ |
| 14. พญ.พัทธมน ปัญญาแก้ว | กรรมการ |
| 15. ดร.พญ.จิรดา ศรีเงิน | กรรมการ |
| 16. นพ.พีเชฐ เต็มสารทรัพย์ | กรรมการ |
| 17. นพ.ชยุตม์ เกษมสุข | กรรมการ |
| 18. พญ.ยุวดี พิทักษ์ปัญญ์ | กรรมการ |
| 19. พศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์ | กรรมการ |
| 20. นพ.ชญาศักดิ์ วันทนิยวงศ์ | กรรมการ |
| 21. นพ.วัชร รัตนชัยสิทธิ์ | กรรมการ |

คณะกรรมการที่ปรึกษา

1. พลตรีหญิง ศ.คลินิก พญ.จิตกนอม สุวรรณเตมีย์
2. ศ.พญ.รวิพรรณ วัชรพนิชย์
3. ศ.นพ.นิพนธ์ พวงวรินทร์
4. รศ.พญ.ศิวาพร จันทรกระจำ
5. นพ.สมศักดิ์ สัมฤทธิ์สุรรม
6. ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
7. นพ.สมชาย ไทวณะบุตร
8. ศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์



ชมรมศึกษาโรคปอดศีรษะ

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคปอดศีรษะ

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|--|---------------------|
| 1. รศ.พญ.ศิวาพร จันทรกระจ่าง | ที่ปรึกษา |
| 2. ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา | ที่ปรึกษา |
| 3. ศ.นพ.อนันต์ ศรีเกียรติขจร | ที่ปรึกษา |
| 4. รศ.ดร.ภญ.จุฑามณี สุทธิสีสังข์ | ที่ปรึกษา |
| 5. พศ.ดร.นพ.ธเนศ อัครวิเชียรจินดา | ประธาน |
| 6. พศ.นพ.สุรัตน์ ตันประเวช | รองประธาน |
| 7. เรืออากาศโท นพ.กิตติกร ว่องไววานิชย์ | ประธานวิชาการ |
| 8. รศ.นพ.วัฒนชัย โชตินัยวัตรกุล | ประธานวิจัย |
| 9. พญ.ธนิจitra พูลเพชรพันธุ์ | ประชาสัมพันธ์ |
| 10. นพ.ประทีป อนุกุลวิทย์ | ปฏิคม |
| 11. พญ.กนกรัตน์ สุวรรณละออง | นายทะเบียน |
| 12. พญ.เพชรรัตน์ ดุสิตานนท์ | เทรณูญิก |
| 13. นพ.เสกข์ แทนประเสริฐสุข | กรรมการ |
| 14. ว่าที่ ร.ต.ท.หญิง พญ.จุฑาทิพย์ รัตนพันธ์ | กรรมการและเลขานุการ |



รายนามคณะกรรมการชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อ และเวชศาสตร์ไฟฟ้าวิจัย

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 1. ศ.พญ.รวิพรรณ วัชรพนิชย์ | ที่ปรึกษา |
| 2. ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร | ประธาน |
| 3. ศ.นพ.ทองเกียรติ ภูณท์กักราก | รองประธาน 1 |
| 4. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฐ | รองประธาน 2 |
| 5. นพ.นฤพัชร์ สอนประเสริฐ | เลขานุการ |
| 6. รศ.นพ.ชัยยศ คงคศิริธรรม | เทรณูญิก |
| 7. พญ.อารดา โรจนอุดมศาสตร์ | ประธานวิชาการ |
| 8. พญ.ธนันท์ ธรรมมงคลชัย | รองประธานวิชาการ |
| 9. นพ.ธเนศ เต็มกลิ่นจันทร์ | ปฏิคม |
| 10. นพ.จักรกฤษ อมรวิทย์ | นายทะเบียน |
| 11. นพ.อาคม อารยาวิชานนท์ | กรรมการ และผู้แทนภาค |
| 12. ศ.นพ.ธีรธร พูลเกษ | กรรมการ |
| 13. พญ.สัณณิย์ พงษ์ภักดี | กรรมการ |
| 14. พศ.นพ.ณัฐ พสุธารชาติ | กรรมการ |
| 15. พศ.พญ.อรณี แสนมณชัย | กรรมการ |
| 16. พศ.พญ.จริยา ไชยรักษ์ | กรรมการ |
| 17. พญ.จันทิมา แทนบุญ | กรรมการ |

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรม MS

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

- | | |
|---------------------------------|---------------|
| 1. ศ.พญ.นารายณ์ ประยูรวิวัฒน์ | ที่ปรึกษาชมรม |
| 2. พญ.สสิธร ศิริโก | ประธานชมรม |
| 3. นพ.เมธา อภิวัฒน์กุล | รองประธาน |
| 4. นพ.สหรัฐ อังศุมาศ | เหรัญญิก |
| 5. ดร.นพจรงค์ไทย จรุงไทย | ประธานวิชาการ |
| 6. นพ.ณัฐพล รัตนธรรมสกุล | เลขานุการ |
| 7. ศ.นพ.ธนิษฐ์ อิศววิเชียรจินดา | กรรมการ |
| 8. พญ.พกามาศ พสกักดี | กรรมการ |
| 9. พญ.จันจิรา สารกิจชัย | กรรมการ |
| 10. พญ.จิราพร จิตประไพกุลศาล | กรรมการ |
| 11. พศ.นพ.บรณฤทธิ์ เกษมทรัพย์ | กรรมการ |
| 12. พศ.นพ.พัฒน์ ก่อรัตนคุณ | กรรมการ |

บทบรรณาธิการ

สวัสดีท่านสมาชิกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย และผู้สนใจทุกท่าน วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 1 ของปี 2566 ซึ่งเป็นปีที่ 39 ของวารสาร ปัจจุบันวารสารสมาคมประสาทวิทยาอยู่ในฐานของวารสารระดับชาติ Thai Citation Index กลุ่มที่ 3 ซึ่งจะมีการประเมินคุณภาพของวารสารในเดือนมิถุนายน 2566 กองบรรณาธิการเชื่อมั่นว่าวารสารของสมาคมจะผ่านการประเมินคุณภาพอย่างแน่นอน

บทความที่เผยแพร่ในวารสารนั้น ส่วนใหญ่แล้วได้รับความสนใจจากแพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ต่อยอด ส่งผลงานวิจัยมาเผยแพร่ ล้วนเป็นเรื่องที่น่าสนใจอย่างยิ่ง เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพทั้งหมด กองบรรณาธิการขอเชิญชวนสมาชิกสมาคมส่งบทความ รายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ งานวิจัย และอื่นๆ เพื่อเป็นการเผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับโรคระบบประสาทต่อเหล่าสมาชิก และผู้สนใจ

วารสารฉบับต่อไปจะมีการเปลี่ยนแปลงกองบรรณาธิการ เนื่องจากหมดวาระการบริหารของกรรมการสมาคมชุดปัจจุบัน ซึ่งผมมั่นใจว่าวารสารฉบับต่อไปจะมีรูปแบบและบทความ ผลงานวิจัยที่น่าสนใจมากยิ่งขึ้น

ศ.นพ. สมศักดิ์ เทียมเก่า

บรรณาธิการหลัก

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนในการส่งบทความทางวิชาการ เพื่อรับการพิจารณาลงในวารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย (Thai Journal of Neurology)

วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย หรือ Thai Journal of Neurology เป็นวารสารที่จัดทำขึ้นเพื่อเผยแพร่ความรู้โรคทางระบบประสาทและความรู้ทางประสาทวิทยาศาสตร์ในทุกสาขาที่เกี่ยวข้อง เช่น การเรียนรู้ พฤติกรรม สารสนเทศ ความปวด จิตเวชศาสตร์ และอื่นๆ ต่อสมาชิกสมาคมฯ แพทย์สาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง นักวิทยาศาสตร์ ผู้สนใจด้านประสาทวิทยาศาสตร์ เป็นสื่อกลางระหว่างสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ เผยแพร่ผลงานทางวิชาการและผลงานวิจัยของสมาชิกสมาคมฯ แพทย์ประจำบ้านและแพทย์ต่อยอดด้านประสาทวิทยา นักศึกษาสาขาประสาทวิทยาศาสตร์ และเพื่อพัฒนาองค์ความรู้ใหม่ ส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง โดยกองบรรณาธิการสงวนสิทธิ์ในการตรวจทางแก้ไขต้นฉบับ และพิจารณาตีพิมพ์ตามความเหมาะสม บทความทุกประเภท จะได้รับการพิจารณาถึงความถูกต้อง ความน่าเชื่อถือ ความน่าสนใจ ตลอดจนความเหมาะสมของเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิจากในหรือนอกกองบรรณาธิการ วารสารมีหลักเกณฑ์และคำแนะนำทั่วไป ดังต่อไปนี้

1. ประเภทของบทความ บทความที่จะได้รับการตีพิมพ์ในวารสารอาจเป็นบทความประเภทใดประเภทหนึ่งดังต่อไปนี้

1.1 บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความสั้นๆ ที่บรรณาธิการและผู้ทรงคุณวุฒิที่กองบรรณาธิการเห็นสมควร เขียนแสดงความคิดเห็นในแง่มุมต่าง ๆ เกี่ยวกับบทความในวารสารหรือเรื่องที่บุคคลนั้นเชี่ยวชาญ

1.2 บทความทั่วไป (General article) เป็นบทความวิชาการด้านประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

1.3 บทความปริทัศน์ (Review article) เป็นบทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง ที่ผู้เขียนได้จากการอ่านและ

วิเคราะห์จากวารสารต่าง ๆ ควรเป็นบทความที่รวบรวมความรู้ใหม่ ๆ ที่น่าสนใจที่ผู้อ่านสามารถนำไปประยุกต์ได้ โดยอาจมีบทสรุปหรือข้อคิดเห็นของผู้เขียนด้วยก็ได้

1.4 นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article) เป็นเรื่องรายงานผลการศึกษาวิจัยทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้องของผู้เขียนเอง ประกอบด้วยบทคัดย่อ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา และเอกสารอ้างอิง

1.5 ย่อวารสาร (Journal reading) เป็นเรื่องย่อของบทความที่น่าสนใจทางประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

1.6 วิทยาการก้าวหน้า (Recent advance) เป็นบทความสั้น ๆ ที่น่าสนใจแสดงถึงความรู้ ความก้าวหน้าทางวิชาการด้านประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์ และสาขาวิชาอื่นที่เกี่ยวข้อง

1.7 จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to the editor) อาจเป็นข้อคิดเห็นเกี่ยวกับบทความที่ตีพิมพ์ไปแล้วในวารสารและกองบรรณาธิการได้พิจารณาเห็นว่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านท่านอื่น หรืออาจเป็นผลการศึกษาค้นพบความรู้ใหม่ ๆ ที่สั้นและสมบูรณ์ในตัว

1.8 กรณีศึกษาน่าสนใจ (Interesting case) เป็นรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจหรือผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยที่พบไม่บ่อยผู้อ่านจะได้เรียนรู้จากตัวอย่างผู้ป่วย

1.9 บทความอื่น ๆ ที่กองบรรณาธิการเห็นสมควรเผยแพร่

2. การเตรียมต้นฉบับ

2.1 ให้พิมพ์ต้นฉบับด้วย font Angsana New ขนาดอักษร 14 โดยพิมพ์เว้นระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่วง (double space) และใส่เลขหน้ากำกับไว้ทุกหน้า

2.2 หน้าแรกประกอบด้วย ชื่อเรื่อง ชื่อผู้เขียน และสถานที่ทำงานภาษาไทยและภาษาอังกฤษ และ

ระบุชื่อผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อ (corresponding author) ไว้ให้ชัดเจน ชื่อเรื่องควรสั้นและได้ใจความตรงตามเนื้อเรื่อง

2.3 เนื้อเรื่องและการใช้ภาษา เนื้อเรื่องอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยให้ยึดหลักพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถานและควรใช้ภาษาไทยให้มากที่สุด ยกเว้นคำภาษาอังกฤษที่แปลแล้วได้ใจความไม่ชัดเจน

2.4 รูปภาพและตาราง ให้พิมพ์แยกต่างหาก หน้าละ 1 รายการ โดยมีคำอธิบายรูปภาพเขียนแยกไว้ต่างหาก รูปภาพที่ใช้ถ้าเป็นรูปจริงให้ใช้รูปถ่ายสี ขนาด 3" x 5" ถ้าเป็นภาพเขียนให้เขียนด้วยหมึกดำบนกระดาษมันสีขาวหรือเตรียมในรูปแบบ digital file ที่มีความคมชัดสูง

2.5 นิพนธ์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหา ดังนี้
บทคัดย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษพร้อมคำสำคัญ (keyword) ไม่เกิน 5 คำ บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (material and methods) ผลการศึกษา (results) สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา (conclusion and discussion) กิตติกรรมประกาศ (acknowledgement) และเอกสารอ้างอิง (references)

2.6 เอกสารอ้างอิงใช้ตามระบบ Vancouver's International Committee of Medical Journal โดยใส่หมายเลขเรียงลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง (superscript) โดยบทความที่มีผู้เขียนจำนวน 3 คน หรือน้อยกว่าให้ใส่ชื่อผู้เขียนทุกคน ถ้ามากกว่า 3 คน ให้ใส่ชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยอักษร et al ดังตัวอย่าง

วารสารภาษาอังกฤษ

Leelayuwat C, Hollinsworth P, Pummer S, et al. Antibody reactivity profiles following immunisation with diverse peptides of the PERB11 (MIC) family. Clin Exp Immunol 1996;106:568-76.

วารสารที่มีบรรณาธิการ

Solberg He. Establishment and use of reference values with an introduction to statistical technique. In: Tietz NW, ed. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987:202-12.

3. การส่งต้นฉบับ

ส่งต้นฉบับของบทความทุกประเภทในรูปแบบไฟล์เอกสารไปที่ www.thaijoneuro.com

4. เงื่อนไขในการพิมพ์

4.1 เรื่องที่ส่งมาลงพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอตีพิมพ์ในวารสารอื่น หากเคยนำเสนอในที่ประชุมวิชาการใดให้ระบุเป็นเชิงอรรถ (foot note) ไว้ในหน้าแรกของบทความ ลิขสิทธิ์ในการพิมพ์เผยแพร่ของบทความที่ได้รับการตีพิมพ์เป็นของวารสาร

บทความจะต้องผ่านการพิจารณาจากผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน (reviewer) ซึ่งผู้เชี่ยวชาญทั้ง 3 ท่านนั้นจะไม่ทราบผลการพิจารณาของท่านอื่น ผู้รับผิดชอบบทความจะต้องตอบข้อสงสัยและคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญทุกประเด็น ส่งกลับให้บรรณาธิการพิจารณาอีกครั้งว่ามีความเหมาะสมในการเผยแพร่ในวารสารหรือไม่

4.2 ข้อความหรือข้อคิดเห็นต่าง ๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้น ๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการหรือของวารสาร และไม่ใช่ความเห็นของสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

4.3 สมาคมฯ จะมอบวารสาร 5 เล่ม ให้กับผู้เขียนที่รับผิดชอบในการติดต่อเป็นอนินันท์นาการ

4.4 สมาคมฯ จะมอบค่าเผยแพร่ผลงานวิจัย นิพนธ์ต้นฉบับกรณีผู้รับผิดชอบบทความหรือผู้พิมพ์หลักเป็นแพทย์ประจำบ้านหรือแพทย์ต่อยอดประสาทวิทยา

TOPIC REVIEW

- Cephalosporin-induced Encephalopathy and Its EEG Presentation 1

ORIGINAL ARTICLE

- Comparison of Cognitive Impairment between Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients and Healthy Controls in Neurological Institute of Thailand 6
- The Impact of Covid-19 on Physical and Mental Health of Patients with Drug-Resistant Focal Epilepsy 17
- Pilot Study: A Validation of Wrist Actigraphy in Thai Cognitive Impairment Patients with Sleep Problem 23
- Long Term Memory Outcome in Transient Global Amnesia Patients with Abnormal MRI 32
- Platelet-to-Neutrophil Ratio after Intravenous Thrombolysis is Prognostic Marker for 90-days Outcome in Acute Ischemic Stroke 41

INTERESTING CASE

- Spinocerebellar Ataxia Type III 53

Cephalosporin เป็นยาปฏิชีวนะที่มีใช้ค่อนข้างแพร่หลายในโรงพยาบาลทุกระดับของประเทศไทย เนื่องจากมีคุณสมบัติในการจัดการแบคทีเรียอันเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในหลากหลายอวัยวะของร่างกาย อีกทั้งบางชนิดของยาในกลุ่มนี้ยังมีความสะดวกในการบริหารจัดการทั้งแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน เพราะสามารถให้ยาทางหลอดเลือดดำได้เพียงวันละ 1 หรือ 2 ครั้ง ซึ่งสะดวกต่อผู้ป่วยและครอบครัวในการเดินทางมารับยาทางหลอดเลือดดำแบบผู้ป่วยนอกในกรณีที่มีความจำเป็นต้องให้การรักษาควบคู่ไปกับการบริหารจัดการเตียง นอกจากนี้ข้อพิจารณาตามสาเหตุของการติดเชื้อทั้งชนิดของเชื้อสาเหตุ ความไวต่อยาปฏิชีวนะ และความสะดวกในการบริหารจัดการแล้ว ผลข้างเคียงจากยากลุ่มนี้ยังค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับยาปฏิชีวนะในกลุ่มอื่นๆ ด้วยเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวมานี้ จึงทำให้การใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มนี้ค่อนข้างแพร่หลายในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตาม มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทบางประการที่อาจเกิดขึ้นได้ และมีความจำเป็นต่อแพทย์ผู้สั่งใช้ยากลุ่มนี้ที่ต้องมีความตระหนักถึงอาการจากผลข้างเคียงดังกล่าว เพื่อให้สามารถนึกถึงภาวะนี้ได้ตั้งแต่เนิ่นๆ และสั่งยุติการใช้ยา ก็จะช่วยให้ผู้ป่วยกลับมาเป็นปกติได้เร็วขึ้น และลดความเสียหายถาวรที่อาจจะเกิดขึ้นต่อระบบประสาทอันอาจจะส่งผลต่อคุณภาพชีวิตในอนาคตได้

สำหรับอาการที่พบบ่อยว่าเป็นอาการและอาการแสดงทางระบบประสาทอันเนื่องมาจากยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin ได้แก่ ความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง (altered mental status) สับสนวุ่นวาย (agitation, confusio, delirium) หรือหนึ่งเฉย ซึม (reduced consciousness) ความสามารถทางภาษาผิดปกติ (aphasia) อาการหลอน (hallucination) อาการกระตุก (myoclonus) อาการชัก (convulsion) อาการชักต่อเนื่อง (status epilepticus) หรือแม้แต่ว่าอาจจะไม่มีอาการชักให้เห็นชัดเจนแต่พบการเปลี่ยนแปลงจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (non-convulsive seizure, electrographic seizure, non-convulsive status epilepticus) เป็นต้น ซึ่งแนวทางปฏิบัติส่วนใหญ่ หากผู้ป่วยที่มีปัญหาด้วยอาการติดเชื้อและอยู่ระหว่างให้การรักษาด้วยยา

Cephalosporin-induced Encephalopathy and Its EEG Presentation

ชลภวิวัฒน์ ตรีพงษ์

ชลภวิวัฒน์ ตรีพงษ์

กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา
กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ผู้รับฟังข้อเสนอบทความ:

ชลภวิวัฒน์ ตรีพงษ์

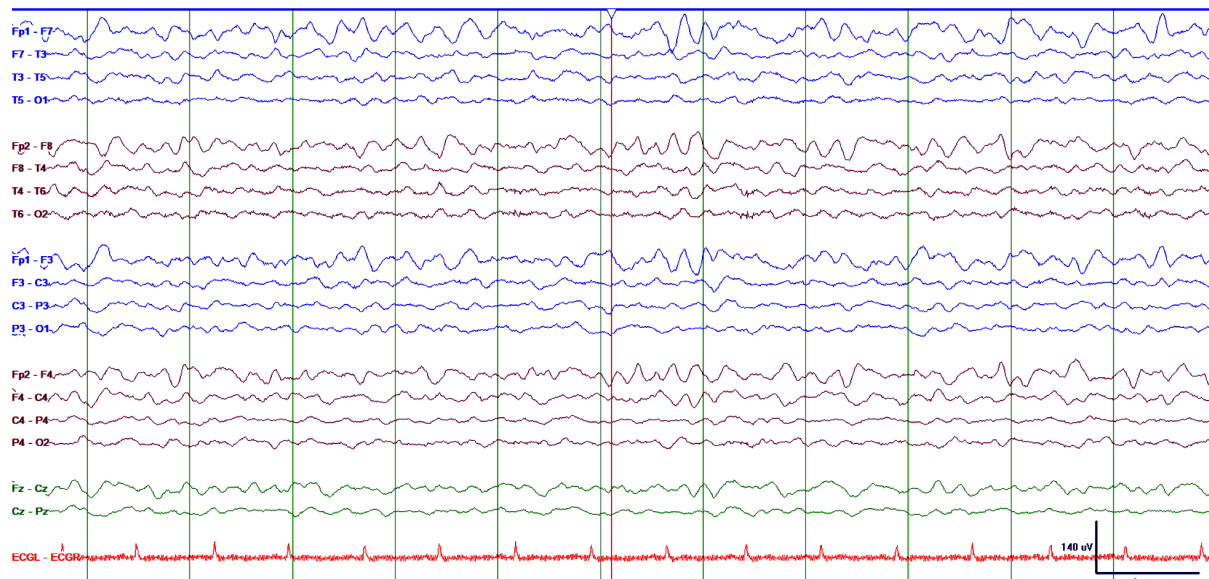
กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา
312 ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์ 66-2306-9899 โทรสาร 66-2354-7085

ปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้ว แต่กลับมีอาการแย่ลง ต้องนึกถึงจากสาเหตุหลักๆ 3 ประการได้แก่ อาการแย่ลงจากตัวโรคหรือภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรค อาทิเชื้อมีความรุนแรงสูง ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือมีการกระจายของเชื้อไปยังระบบประสาทส่วนกลาง ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ซึ่งผลข้างเคียงจากยาปฏิชีวนะจะจัดอยู่ในสาเหตุนี้ และท้ายที่สุดคือเกิดสาเหตุอื่นๆที่ไม่เกี่ยวข้องกับตัวโรคหรือการรักษา ทั้งนี้เพื่อให้เป็นแนวทางในการสืบค้นสาเหตุที่อาจเกิดขึ้นได้ เมื่อการรักษาไม่เป็นไปตามที่คาดการณ์ไว้ เพื่อวางแผนการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป

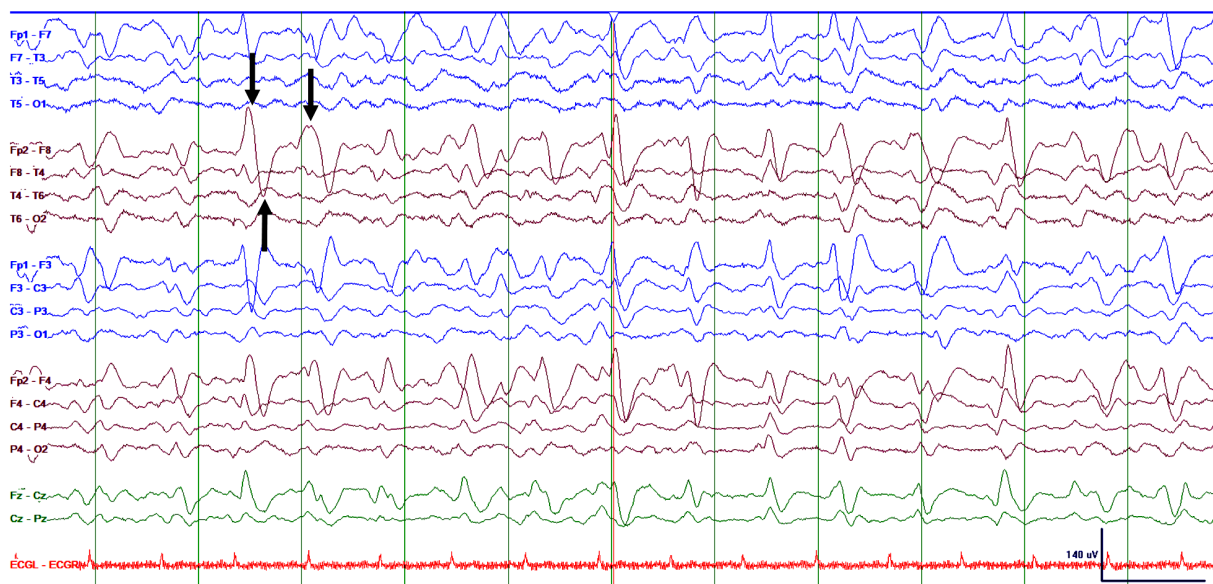
ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทอันเนื่องมาจากผลข้างเคียงจากยาปฏิชีวนะในกลุ่ม cephalosporin อาการหรืออาการแสดง อาทิ อุณหภูมิร่างกาย การหายใจ ชีพจร ความรู้สึกปวดบวม แดงร้อน เป็นต้น หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ จะมีแนวโน้มดีขึ้น สวนทางกับความผิดปกติทางระบบประสาท และความผิดปกตินี้มักไม่สามารถระบุตำแหน่งของความผิดปกติได้ (no focality) ในระหว่างการสืบค้นเพื่อหาสาเหตุของความผิดปกติทางระบบประสาทในสถานการณ์เช่นนี้ แพทย์ผู้ให้การรักษาอาจจะพิจารณาหยุดการใช้ยาในกลุ่ม cephalosporin และเลือกใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นทดแทน และติดตามอาการของผู้ป่วยเป็นระยะ ควบคู่ไปกับการสืบค้นหรือการส่งตรวจพิเศษ เช่น การตรวจเอกซเรย์สมองซึ่งในบางโรงพยาบาลอาจจะมีข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาทำการหรือระยะเวลาในการรอคิว การเจาะตรวจน้ำหล่อเลี้ยงไขสันหลังร่วมสมอง (CSF) อาจมีความจำเป็นต้องรอการตรวจเอกซเรย์สมอง โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยไม่รู้สีกตัวอีกทั้งยังเป็นหัตถการเสี่ยงสูงเมื่อพิจารณาเทียบเคียงจากบริบทของผู้ป่วยที่มีแนวโน้มของอาการติดเชื้อดีขึ้นแต่มีความเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทที่ไม่สามารถระบุตำแหน่งของความผิดปกติในสมองได้ การประเมินผู้ป่วยจากการตรวจคลื่น

ไฟฟ้าสมองในสถานที่ที่มีความพร้อม จึงเป็นการตรวจที่สามารถแสดงผลและแปลผลได้ในทันที มีระดับความเสี่ยงในการตรวจต่อผู้ป่วยน้อยแต่เป็นประโยชน์ในการระบุความผิดปกติทั้งความผิดปกติเฉพาะที่หรือความผิดปกติที่ทั่วๆ เช่น การตรวจพบ focal or lateralized periodic discharge ในภาวะ encephalitis หรือตรวจพบ focal slowing หรือ focal background attenuation ใน vascular complication/event หรือเป็นความผิดปกติโดยทั่ว (diffuse) ซึ่งบ่งชี้สาเหตุอันเนื่องมาจาก toxic-metabolic etiology มากที่สุด ทั้งนี้อาจจะต้องระมัดระวังในการแปลผลในผู้ป่วยที่มี structural brain pathology อยู่ก่อนแล้ว ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองอาจจะตรวจพบ focal abnormality ที่เกิดจากพยาธิสภาพเดิมของผู้ป่วยโดยไม่ได้เกิดจากความผิดปกติเฉพาะที่ที่เกิดขึ้นใหม่แต่อย่างใด

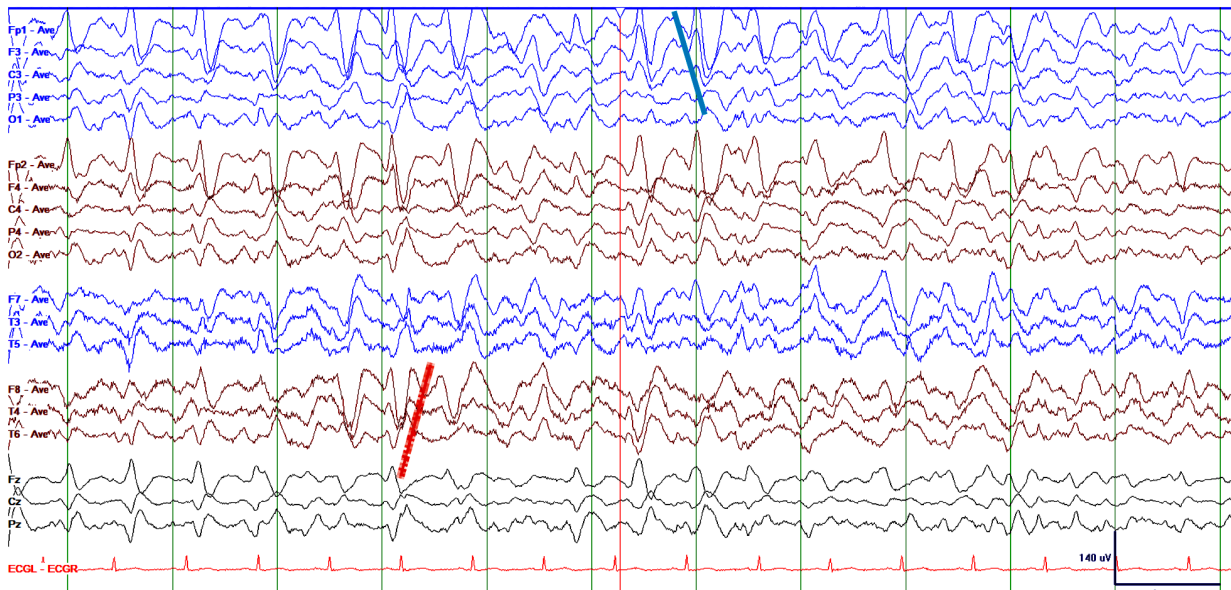
ตัวอย่างคลื่นไฟฟ้าสมอง (EEG) ในผู้ป่วยหญิงอายุ 75 ปี โรคประจำตัวพาร์กินสัน ความดันโลหิตสูง และหลอดเลือดสมองตีบที่ไม่ทราบรายละเอียด เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการติดเชื้อในกระแสเลือด และได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ cefepime และ vancomycin หลังได้รับยาผู้ป่วยมีอาการไข้ค่อยๆ ลดลงใน 48 ชั่วโมง ร่วมกับอาการต่างๆ ค่อยๆ ดีขึ้น แต่หลังจากนั้นผู้ป่วยกลับมีอาการสับสนและซึมลง โดยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติและดีขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ประสาทแพทย์ที่รับปรึกษาได้ตรวจประเมินผู้ป่วยไม่พบความผิดปกติเฉพาะที่ (no focality) จึงวางแผนส่งตรวจเอกซเรย์สมองและตามด้วยการเจาะตรวจน้ำไขสันหลังเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการติดเชื้อลุกลามเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลาง ในระหว่างรอดำเนินการผู้ป่วยมีอาการกระตุกแบบทั่วๆ นานๆ ครั้ง (rare multifocal myoclonus) จึงพิจารณาส่งตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองเพื่อวินิจฉัยแยกโรคจากอาการชัก โดยผลตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองดังแสดงในภาพ



รูปที่ 1 diffuse 3-4 Hz delta-theta slowing with bi-frontal predominate ซึ่งเป็นลักษณะที่บ่งบอก diffuse cerebral dysfunction มักพบในกลุ่มสาเหตุที่เป็น diffuse brain abnormality, toxic, metabolic disturbance ดังเช่นในกลุ่มผู้ป่วย diffuse encephalopathy และไม่พบ focal abnormality จาก EEG



รูปที่ 2 ในบางช่วง ลักษณะของคลื่นไฟฟ้าสมองมีลักษณะเป็น periodic diffuse sharply contour of triphasic morphology (negative-positive-negative) ดังรูป



ภาพที่ 3 แสดง generalized periodic discharge (GPD) with triphasic morphology with anteroposterior (AP) lag (เส้นสีฟ้า) หรือ posteroanterior (PA) lag (เส้นสีแดง) ซึ่งเป็น typical morphology ของ triphasic sharp wave

Cephalosporin-induced encephalopathy อาจพบลักษณะของคลื่นไฟฟ้าสมองได้หลากหลายรูปแบบ แต่โดยส่วนมากมักไม่พบความผิดปกติเฉพาะที่ เพราะสาเหตุที่เป็น toxic-metabolic ทำให้เกิดความผิดปกติของสมองแบบทั่วๆ และมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงได้ตลอดเวลาในผู้ป่วยรายเดียวกัน (diffuse/generalized waxing and waning) นอกจากนั้นในรายที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและให้การรักษา อาจพบลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีความรุนแรงมากขึ้น อาทิ electrographic seizure (EEG seizure), electroclinical seizure หรือ convulsive/non-convulsive status epilepticus เป็นต้น โดยที่อาการชักอาจจะพบได้เหมือนอาการชักทั่วๆ ไป หรือมีเพียงอาการชักแบบ myoclonic seizure หรือเป็นเพียง myoclonic movement ก็ได้ โดยมักพบเป็นแบบ reflex myoclonus, stimulus induced myoclonus หรือ multi-focal myoclonus แต่ก็มีบางรายงานพบว่าอาจจะพบลักษณะ multi-focal หรือ focal epileptiform activity ได้เช่นกัน

ลักษณะของคลื่นไฟฟ้าสมองที่พบในตัวอย่างผู้ป่วยข้างต้น ดังจะเห็นได้จากภาพที่ 1-3 ที่มีลักษณะ diffuse slow ในภาพที่ 1 และเริ่มเห็นมีการเปลี่ยนแปลงเป็น

periodic discharge ในภาพที่ 2 และมีความชัดเจนมากขึ้นในภาพที่ 3 แต่ทั้ง 3 ภาพก็ล้วนบ่งชี้ความผิดปกติที่เป็น diffuse ซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ จึงช่วยสนับสนุนสมมติฐานที่สงสัยสาเหตุจากผลข้างเคียงของยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตาม diffuse slow หรือ GPD หรือ triphasic sharp wave ก็สามารถพบได้ในความผิดปกติอื่นๆ เช่น hepatic encephalopathy, renal encephalopathy, metabolic disturbance, hypoxic ischemic encephalopathy, CJD หรืออาจจะเป็น multifactorial ก็ได้ ทั้งนี้ก็ต้องแปลผลตามบริบททางคลินิกเพราะถือเป็นลักษณะที่ไม่จำเพาะเจาะจง

สำหรับชนิดของยาปฏิชีวนะในกลุ่มนี้ที่มีรายงานการเกิด neurotoxicity ได้แก่ cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, cefazolin, cefuroxime และ cefixime โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดที่พบรายงานได้แก่ critical illness ภาวะความผิดปกติของไต (renal impairment) ผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีความผิดปกติทางระบบประสาทส่วนกลางอยู่ก่อน (poor brain reserve) การได้รับยาในขนาดสูง หรือแม้แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะการติดเชื้อหรือการอักเสบในร่างกายที่อาจจะส่งผลให้เกิดการทำงานผิดปกติของ blood brain barrier ก็จะสามารถให้ยา

ปฏิชีวนะกลุ่มนี้เข้าไปยังระบบประสาทส่วนกลางได้ง่าย และมากขึ้นจนทำให้เกิดผลข้างเคียงได้นั่นเอง วิธีการในการรักษา คือการหยุดการใช้ยาในกลุ่ม cephalosporin ทันทีที่สงสัยจากสาเหตุนี้ โดยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นโดยใช้ระยะเวลา 2 วันโดยเฉลี่ย แต่ในบางรายที่มีอาการรุนแรงและอาการฟื้นตัวช้า หรือหากสามารถตรวจติดตามด้วยคลื่นไฟฟ้าสมองและพบว่ามีลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองที่แย่งเรื่อยๆ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการฟอกไต เพื่อช่วยขจัดยาในกลุ่ม cephalosporin ออกจากร่างกายให้มากขึ้นในระยะเวลานี้

สรุป ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในกลุ่ม cephalosporin แล้วมีอาการ อาการแสดงหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นสัญญาณบ่งชี้ว่าการติดเชื้อที่ดีขึ้น แต่ผู้ป่วยกลับมีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางที่ผิดปกติไป อาทิ ชี้นิ้ว สับสน วุ่นวาย กระตุก หรือชัก โดยพิจารณาว่าสาเหตุดังกล่าวเกิดจากตัวโรคมีความรุนแรงขึ้น เกิดจากภาวะแทรกซ้อนของตัวโรคหรือภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา หรือทั้งหมดเป็นความผิดปกติต่างหากซึ่งไม่เกี่ยวข้องกัน ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจประเมินเพื่อหาสาเหตุโดยเร่งด่วน หากตรวจไม่พบลักษณะที่บ่งบอกว่าน่าจะมีผลผิดปกติเฉพาะที่ในสมอง สาเหตุที่เกิดขึ้นจากภาวะ cephalosporin-induced encephalopathy ควรเป็นหนึ่งในสาเหตุต้อง

สงสัย แม้ว่าจะอยู่ระหว่างการส่งตรวจต่างๆ การพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยาในกลุ่ม cephalosporin และเลือกให้ยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นทดแทน ก็จะช่วยลดความรุนแรงและหยุดการดำเนินโรค ช่วยให้ผู้ป่วยกลับมาเป็นปกติได้ โดยหลงเหลือความผิดปกติทางระบบประสาทน้อยที่สุดในระยะเวลาที่เร็วที่สุดเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, Fraser GL. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. Crit Care 2017 14;21:276.
2. Lacroix C, Bera-Jonville AP, Montastruc F, Velly L, Micallef J, Guilhaumou R. Serious neurological adverse events of ceftriaxone. Antibiotics (Basel) 2021;10:540.
3. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. Ann Pharmacother 2008;42:1843-50.
4. Tamune H, Hamamoto Y, Aso N, Yamamoto N. Cefepime-induced encephalopathy: Neural mass modeling of triphasic wave-like generalized periodic discharges with a high negative component (Tri-HNC). Psychiatry Clin Neurosci 2019;73:34-42.
5. Ong CY, Qin Y. Myoclonus from antibiotic therapy (Ceftazidime-induced neurotoxicity): A case report and review. Cureus 2018;10:e2250.

Abstract

Objectives: To determine the cognitive impairment in Thai amyotrophic lateral sclerosis patients (ALS) by using The Thai Mental State Examination (TMSE).

Material and Methods: This is a case-control study analysis of 15 ALS patients and 30 healthy control people from September 1st, 2021 to December 31st, 2021 at Neurological Institute of Thailand, Bangkok, Thailand. Demographic data, ALS symptoms, ALS disease severity score, laboratory investigations, medications, and TMSE score have been analyzed.

Results: TMSE total score in ALS group was significantly lower than control group (24 and 27.5, p-value = 0.015). Judging from the score of each domains, there were the orientation and language domains which had significant differences from the control group. The orientation median score was 6 (IQR5-6) and 6 (IQR6-6) (p-value = 0.015), while the language score had wider difference as 7 (IQR5-8) and 8.50 (IQR8-9) (p-value = 0.011). Since many ALS patients in this study (6/15) had severe upper limb weakness. This findings resulted in lower scores from both 3-step command and drawing parts in language domain. Therefore, we also analyzed the subgroup of ALS patients who still had good hand motor skills (9/15) compared to matched controls (18/30). The results showed that there were no significant differences in both TMSE total score and language score. Moreover, when we excluded the 3-step command and drawing parts out of the language assessment (total score after excluded = 5), we also found no differences between case and control groups. We also found that ALS disease severity had no correlation with

Comparison of Cognitive Impairment between Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients and Healthy Controls in Neurological Institute of Thailand

Waristhar Warachit,
Arada Rojana-udomsart,
Jedsada Khieukhajee,
Kulthida Sangklung,
Narupat Suanprasert

Waristhar Warachit¹, Arada Rojana-udomsart¹,
Jedsada Khieukhajee¹, Kulthida Sangklung²,
Narupat Suanprasert¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute of Thailand

²Division of Psychology, Department of Neurology,
Neurological Institute of Thailand

Corresponding author:
Waristhar Warachit

Department of Neurology, Neurological Institute of Thailand
Rajavithree Road, Bangkok, Thailand 10400
Tel : +66622466195 Fax:+6623547086
Email: conangirl325@hotmail.com

cognitive impairment by ALS functional rating scale, Japanese ALS severity scale, and MRC sum score.

Conclusion: The result of this study illustrates that ALS patients have certain mild cognitive impairment in the orientation domain. this TMSE examination may not be suitable for cognitive screening for ALS patients due to their requirement of good hand function in some parts of the tests and it is insensitive for assessment of executive functions. Thus, this study may support that there should be a new Thai-translated cognitive test that properly assess the ALS patients.

Keywords: Cognitive Impairment, Dementia, ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an uncommon motor neuron disease which affects both upper and lower motor neuron in several body regions. These patients have progressive symptoms of weakness, dysphagia, respiratory insufficiency, and will have deficits in activities of daily living.¹ The overall crude worldwide incidence of ALS is about 2 new cases per 100,000 people annually.² ALS is mostly found in patients aged around 60-65 years old and it has age-dependent onset and duration.³ Currently, ALS disease still has no specific treatment and patients would only get supportive care to prolong their survival.

ALS has wide phenotypic heterogeneity, it is not limited to only motor system, but other neurological systems can also be affected. The recent studies suggest that ALS patients may have mild cognitive impairment with subtle executive deficits. Around 5% of ALS patients have a clinical subtype of frontotemporal lobar degeneration (FTLD) called Frontotemporal Dementia (FTD).⁴ In recent years, the gap between ALS and frontotemporal dementia

has been bridged by genetic evidence, including abnormality in TDP-43 protein and, C9orf72 hexanucleotide repeats.^{5,6} A combination of clinical, neuroimaging, and neuropathological data suggest that ALS and FTD may be one disease spectrum with clinical, pathological and genetic overlap.⁷ ALS patients with mild cognitive impairment are not different from classic ALS but ALS-FTD patients have a worse prognosis than classic subtype.

Cognitive symptoms in ALS patients have been reported to have variable presentations. Some patients may have problem in only single domain, but several patients may have problem in multiple cognitive domains. However, the information about the frequency, severity, and progression of cognitive impairment in classic ALS is still unclear. The most consistently studied cognitive changes in ALS reported the deficits in executive functions (eg. verbal fluency and attention), whereas abnormalities in memory and language domains are more preserved.⁴

There are many neuropsychological tests for executive functions. However, due to the complexity of tests, the results can be confounded by bulbar or limb weakness in ALS. Then, there are some of the specific tests for ALS patients such as, the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) invented by Abrahams and colleagues. ECAS calculated a verbal fluency index using the time that the patients took to copy words they had written in fluency tests.⁸ The Wisconsin card-sorting test is used to measure rule shifting and mental flexibility.⁴ These batteries have high sensitivity and specificity, but they took very long time to perform. Short batteries such as the mini mental state examination (MMSE) is easier to use in clinical practice and can reveal some behavioral

abnormalities such as perseveration, inattention, and disinhibition; but it cannot be used to screen for frontotemporal dementia because it has only few tests for Frontal lobe function. Currently in Thailand, there are two most widely used translated cognitive screening tests which are The Thai Mental State Examination (TMSE) and Montreal cognitive assessment (MOCA) Thai version, the TMSE is much easier for the patient to perform the test compared to MOCA, which used many manual skills to evaluate and may be too difficult for ALS patients.

In Thailand, there is no known study about cognitive symptoms in ALS patients before. Therefore, this study aims to find out whether ALS patients in Thailand have significant cognitive impairment or not, and if they have, which domains are the most affected.

Materials and Method

1. Study design

This study was a case control study in Neurological Institute of Thailand, Bangkok, Thailand. The participants were enrolled from the outpatient departments in between September 1st, 2021 and December 31st, 2021. ALS patients and control subject was enrolled in 1:2 ratio (ALS : control). Both group were matched with age and educational status. The medical records and data from ALS registry were reviewed to assess demographic, clinical data, amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale (ALS-FRS), MRC Grading Score and Japanese ALS Severity Scale.

2. Inclusion criteria

Inclusion criteria for ALS group

- Age \geq 18 years old
- Have the diagnosis of ALS (including only Probable ALS Laboratory Supported, Probable ALS,

or Definite ALS by The Revised El Escorial criteria⁹⁾

- Able to communicate in verbal or written language
- Never been diagnosed with cognitive disorders

Inclusion criteria for control group

- Age \geq 18 years old
- Never been diagnosed with cognitive disorders

3. Exclusion criteria

- Patients and controls who were unable to complete neuropsychological tests

4. Assessment tools

Every participants in both ALS and control group had been informed about the study before participated. The Thai Mental State Examination (TMSE), a validated cognitive screening test that being used widely in Thailand, is a neuropsychological test in this study. The test is used to analyze each cognitive domain of the participants and took approximately 10-15 minutes to complete. All of the tests were examined by the experienced neuropsychologist in Neurological institute of Thailand (K.S.).

The total score of TMSE test is 30 points, which contains of 6 domains ; orientation, registration, attention, calculation, language, and recall memory.

The revised ALS functional rating scale (ALSFRRS-R) is a validated questionnaire-based scale for monitoring the progression of disability in ALS patients. It is composed of 12 questions that cover functions in 4 domains: gross motor tasks, fine motor tasks, bulbar function, and respiratory function. The score for each question is summed for an overall score ranging from 0 to 48, the higher the score the more function is retained.¹⁰⁾

The Japanese ALS severity classification scale was used in the edaravone trials to evaluate the severity of ALS in patients.¹¹ The level of functionality is classified into one of five categories on an ordinal scale, with 1 representing the least amount of functional impairment associated with severity of disease, and 5 representing the most. Information regarding the validity and reliability of this assessment tool were not identified.

The Medical Research Council sum score (MRC-SS) is a measure of global peripheral muscle strength, which ranges from 0 (complete paralysis) to 60 (normal strength).¹² Manual strength of six muscle groups (shoulder abduction, elbow flexion, wrist extension, hip flexion, knee extension, and ankle dorsiflexion) is evaluated on both sides using MRC scale (muscle strength is scored 0-5 in each muscle).¹³ This score was originally developed for detecting early strength alterations in patients with Guillain-Barré syndrome

4. Outcomes

Primary outcome : To find the proportion of cognitive impairment in ALS patients and cognitive impairment characteristics. Then, evaluate the comparison of TMSE total score and each domain score between ALS patient group and control groups.

Secondary outcome : To determine the correlation between ALS severity scale and cognitive impairment

5. Ethical issue

The study was approved by Neurological Institute of Thailand ethic committee

6. Statistical analysis

Descriptive statistical analysis has been performed on all demographic data and clinical characteristics. Because of small sample size, the median and interquartile range were compared for numerical data between groups. Qualitative data is

described using percentage. Group comparison is performed using Mann-Whitney U test for numerical ordinal variables. Spearman correlation is performed to investigate the association between ALS severity score and TMSE score. Any 2-sided $P < 0.05$ is considered statistically significant. Data analysis is performed using SPSS for window version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Results

1. Demographic Characteristics

A total of 15 ALS patients and 30 control participants were enrolled from September 1st, 2021 to December 31st, 2021 at Neurological Institute of Thailand. The demographic and clinical characteristics have been shown in Table 1. There were no significant difference in sex (male:female) (6:9, 15:15, $p = 0.752$), age (median age) (57.76, 58.51, $p = 0.516$), and educational level ($p = 1.00$) between both groups.

Median age of onset of symptom in ALS patients was 56.16 years, and mostly presented with upper limb weakness (60%). Median of MRC grading score was decreased from 47 to 43 between first visit and on day of TMSE examination, while median of total ALS-FRS scale and Japanese ALS severity scale were the same in both days. In addition, there were 2 patients who take Riluzole for the treatment of ALS. For imaging results, four patients had negative result of MRI brain, 1 patient had abnormal finding as Pontocerebellar atrophy, while MRI brain had not been done in most patients (66.67%). In contrast, MRI C-spine had been done in most ALS patients (93.33%) and all of them had negative results. The diagnosis of ALS patients were mostly defined as Probable ALS with laboratory support (73.33%), followed by Probable ALS (13.33%), and Definite ALS (13.33%).

Table 1 Baseline characteristics of study population

Associated factors	ALS group (n = 15)	Control group (n= 30)	p-value
1. Sex (Male / Female), no. (%)	6(40) / 9(60)	15(50) / 15(50)	0.752
2. Age at evaluation (years); median (IQR 25,75)	57.8 (49.1,60.7)	58.5 (49.0,63.4)	0.516
3. Educational Level, no. (%)			1.00
• Grade 1-6	6 (40)	13 (43.33)	
• Grade 7-12	3 (20)	5 (16.67)	
• Diploma degree and above	6 (40)	12 (40)	
4. Age at symptom onset (years); median (IQR25,75)	56.2 (46.7,60.2)		
5. First Presentation, no. (%)			
• Bulbar weakness	3 (20)		
• Upper limb weakness	9 (60)		
• Lower limb weakness	3 (20)		
6. MRC Grading Score (points); median (IQR25,75)			
• First visit	47 (38,53)		
• TMSE test day	43 (38,53)		
7. ALSFRS-R (points); median (IQR25,75)			
• First visit	37 (23,44)		
• TMSE test day	37 (21,44)		
8. Japanese ALS Severity Scale (points); median (IQR25,75)			
• First visit	3 (2,4)		
• TMSE test day	3 (2,4)		
9. On Riluzole, no. (%)	2 (13.33)		
10. MRI Brain, no. (%)			
• Negative result	4 (26.67)		
• Abnormal	1 (6.67)		
• Not done	10 (66.67)		
11. MRI C-Spine, no. (%)			
• Negative result	14 (93.33)		
• Abnormal	0 (0)		
• Not done	1 (6.67)		
12. Diagnosis, no. (%)			
• Definite ALS	2 (13.33)		
• Probable ALS	2 (13.33)		
• Probable ALS with laboratory support	11 (73.33)		

2. Primary outcome

Based on TMSE standard cut-off, there were 5 patients in ALS group (33.33%) who were in cognitive impairment range (TMSE score \leq 23) and 10 patients (66.67%) in normal range (TMSE score $>$ 23). TMSE total score had statistically significant difference comparing between both ALS and

control groups (median (IQR) ; 24 (23-26) and 27.5 (24.75-28.25), p-value = 0.015). Judging from the score of each domain, there were orientation and language domains that had significant differences from the control group. The orientation median score were 6 (IQR5-6) and 6 (IQR6-6) (p-value = 0.015), while the language score had wider

difference which were 7 (IQR5-8) and 8.50 (IQR8-9) (p-value = 0.011). The other domains had no significant differences between ALS and control groups. The results are shown in Table 2.

In the orientation part, there were 4 patients who failed to recall the time, 2 patients failed to recall the place, and 1 patient failed to remember the person.

As for the results of language domain of ALS patients, there were 6 patients who had weak hand

muscles and failed to perform the 3-step command and drew misshaped house due to their muscle weakness. There were 4 patients who couldn't answer in abstract thinking part by failing to identify similarity of cats and dogs. There was 1 patient who fail to perform the reading part by doing different movement from the instruction. Another patient performed one wrong step in the 3-step command.

Table 2 Comparison of TMSE score between ALS and control groups

TMSE score	ALS group (N = 15)	Control group (N = 30)	P-value
1. TMSE Total Score; median (IQR25,75)	24 (23,26)	27.5 (24.7,28.3)	0.015*
2. Orientation; median (IQR25,75)	6 (5,6)	6 (6,6)	0.015*
3. Registration; median (IQR25,75)	3 (3,3)	3 (3,3)	0.956
4. Attention; median (IQR25,75)	5 (5,5)	5 (5,5)	0.157
5. Calculation; median (IQR25,75)	2 (1,3)	3 (2,3)	0.082
6. Language; median (IQR25,75)	7 (5,8)	8.50 (8,9)	0.011*
7. Recall memory; median (IQR25,75)	2 (2,3)	2 (1,3)	0.929

3. Subgroup analysis by excluding weak hand muscles cases and matched controls

In addition, we performed the subgroup analysis by excluding 6 ALS cases who had weak hand muscles and 12 matched control of those cases. We excluded patients who had MRC score of both wrist and finger muscle groups below than grade 3, which they would not be able to grip the

pen or fold the paper. The results are shown in Table 3. The results were different from previous results as the TMSE total score and Language parts were not show significant difference from the control group (p-value = 0.533 and 0.810 respectively). However, the orientation part still has as statistically significant difference between case and control groups (p-value = 0.047) as before.

Table 3 Subgroup analysis of TMSE score comparing between ALS and control group by excluding weak hand muscles cases and matched controls

	ALS group (N = 9)	Control group (N = 18)	P-value
1. TMSE total score; median (IQR25,75)	25 (23,28)	26 (24,28)	0.533
2. Orientation; median (IQR25,75)	6 (5,6)	6 (6,6)	0.047*
3. Language; median (IQR25,75)	8 (7.5,9)	8 (7,9)	0.810

4. Language domain subgroup analysis by excluding 3-step command and drawing parts

Drawing part and 3-step command are parts of language domain. In ALS patients, both parts

were affected by hand weakness and mislead to impair language domain in ALS patients. Another subgroup analysis was run by eliminating the 3-step command and drawing part from Language

segment in TMSE. The results are shown in Table 4. As a result, the total score of this domain decreased from 10 points to 5 points which resulted

in no longer significant difference in language part. (p-value = 0.513)

Table 4 Comparison of TMSE language score (3-step command and drawing part were excluded) between ALS and Control groups

	ALS group (N = 15)	Control group (N = 30)	P-value
TMSE Language (cut version); median (IQR25,75)	5 (4,5)	5 (4.8,5)	0.513

5. Secondary outcome

The median value of revised ALS-FRS in first visit was 37 (IQR 23-44), which was the same as on TMSE examination day. According to Spearman Correlation Analysis, ALS-FRS and TMSE score had no significant correlation (Correlation coefficient = 0.427, p-value = 0.113). The result is shown in Figure 1. Moreover, in each function of ALSFRS-R including bulbar, gross motor, fine motor, and respiratory functions had not correlate with TMSE total score, the results are shown in Figure 2-5.

For the results of Japanese ALS severity scale, according to Chi-Square analysis there was no significant difference in TMSE total score between ALS patients in grade 1-5 (p-value = 0.440), which implied that Japanese ALS severity scale had no correlation to TMSE total score. The results are shown in Figure 6.

As for the MRC sum score, according to Spearman Correlation Analysis it also had no significant correlation between MRC sum score and total TMSE score of ALS patients (Correlation coefficient = 0.069, p-value = 0.806). The results are shown in Figure 7.

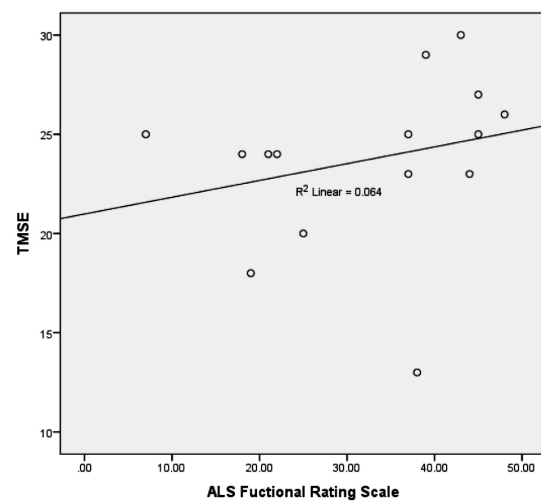


Figure 1 Relationship between ALS functional rating scale total score and TMSE total score

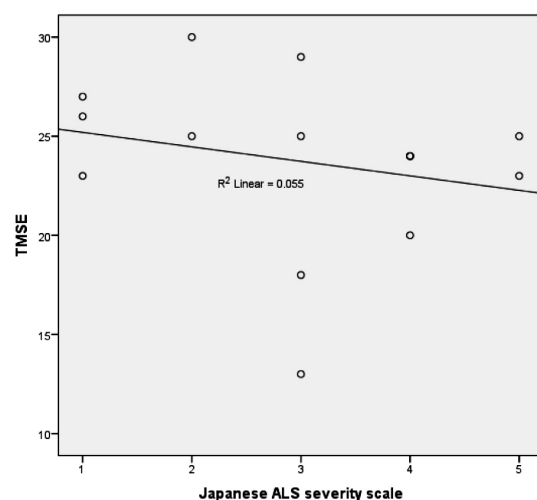


Figure 2 Relationship between ALS functional rating scale of bulbar function and TMSE total score

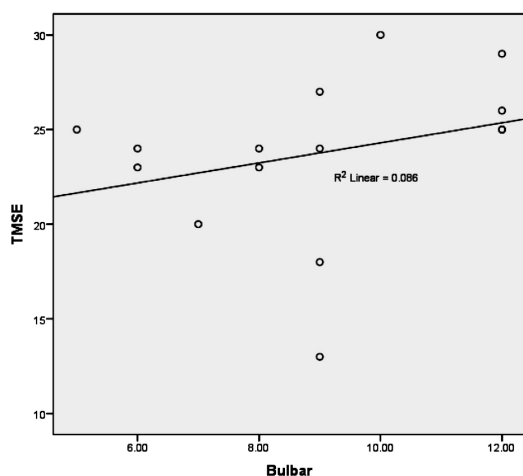


Figure 3 Relationship between ALS functional rating scale of fine motor function and TMSE total score

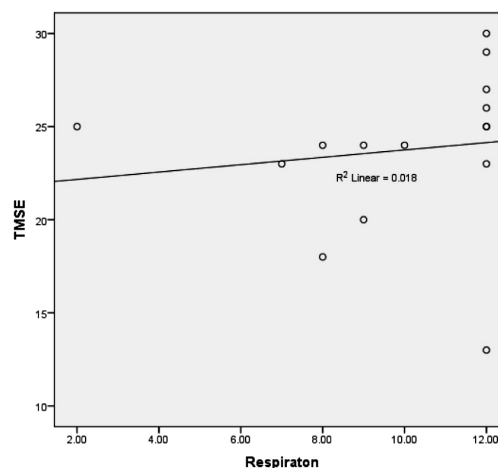


Figure 6 Relationship between Japanese ALS severity scale and TMSE total score

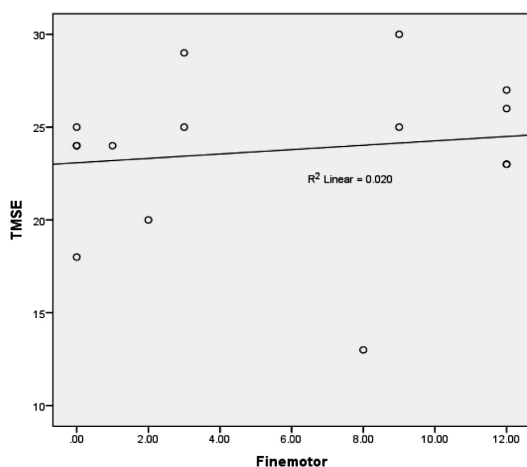


Figure 4 Relationship between ALS functional rating scale of gross motor function and TMSE total score

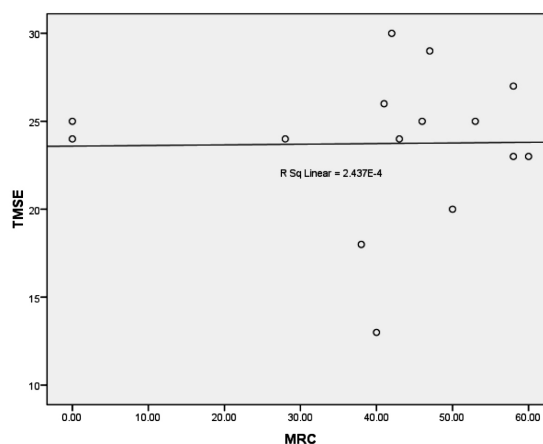


Figure 7 Relationship between MRC sum score and TMSE total score

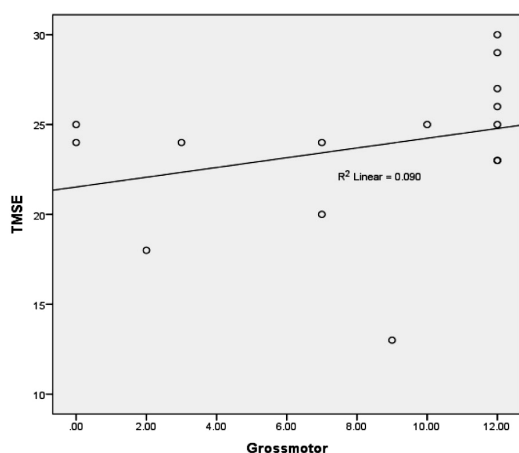


Figure 5 Relationship between ALS functional rating scale of respiratory function and TMSE total score

Discussion

In the past, patients with ALS disease were believed to have normal cognitive function due to its pure motor neuron disease. Later on with updated data, we know that ALS and FTD may be in the same disease continuum through abnormal accumulation of TDP-43 protein in neural tissues of many patients.⁵ Recent studies also found that there are common cognitive deficits in ALS patients including impaired verbal fluency, impaired attention, or executive dysfunction.⁴ Since there is

no known study about cognitive symptoms in ALS patients in Thailand before, then we have decided to work in this research topic in Neurological Institute of Thailand.

Baseline characteristics in both groups were similar (sex, age, and educational level). There was no ALS patient who fulfilled the criteria of bvFTD. However, there was 1 ALS patient who had only disinhibition and frontal releasing signs whom scored 26 points in total TMSE score. From the cognitive test results, ALS patient group had significant lower total TMSE score than the control group. The significantly affected domains were the orientation and the language parts.

Language part of TMSE comprises of tests in multiple subdomains including language comprehension (3-step command), repetition, naming, reading (read and perform “close your eyes”), visuospatial (house drawing), and frontal executive function (abstract thinking). Some sections are not meant to use mainly for language assessment but need good language function to perform. Another factor that may affect the assessment is hand function, especially in 3-step command and house drawing parts. Since many ALS patients in this study (6/15) had severe upper limb weakness at the day of assessment (defined by MRC score of wrist and finger muscle groups below than grade 3 of both hands). This resulted in lower scores from both parts. Therefore, we also analyzed the subgroup of ALS patients who still had good hand motor skills (9/15) compared to matched controls (18/30). The results showed that there were no significant differences in both TMSE total score and language score. Moreover, when we excluded the 3-step command and drawing parts out of the language assessment (total score after excluded =

5), we also found no differences between case and control groups. We can assume from this finding that lower score of ALS patients in language part was mainly due to motor weakness confounder, not the cognitive impairment.

From this study, the truly significant affect domain was the orientation part, which was different from previous study. Some ALS patients did not oriented about the time, place, and person. There is no certain lesion for disorientation that it can be caused by multiple cortical lesions. But it is still inconclusive that the impairment was due to the cause that patients did not pay attention to the place or unable to remember the name of the hospital and current date, as the attention and memory segment were both normal. The patients might not be aware of the current date or place due to their disability to move around independently in the environment. Apart from that, the result was slightly inconclusive because the median scores were equal, but the significant difference was from the different IQR of both groups.

Apart from the hand weakness, there were 4 ALS patients (26.67%) who failed to perform the abstract thinking part, but it was not statistically significant. It may imply that there were some degree of executive dysfunction in ALS group, but it did not have significant difference because TMSE only have two tests for frontal lobe function. We may need more detailed neuropsychological test for Frontal lobe cognitive function.

We also found that ALS disease severity had no correlation with cognitive impairment, including ALS functional rating scale, Japanese ALS severity scale, and MRC sum score. This findings suggests that more severe motor disability may not associated with more severe cognitive function.

TMSE requires shorter administration time (10-15 minutes), so it is less burden for ALS patient to complete the test. However, TMSE is suitable for mild disability patients. ALS patients with severe disability are not capable of completing some specific tasks such as drawing due to physical disability. The suitable test could be adapted such as answering by writing or typing in case with severe dysarthria, and by blinking or pointing in case with severe hand weakness. In ECAS test, they use dot counting and cube counting by verbal or writing for visuospatial domain, so ALS patients are more capable to perform these tests than TMSE. Moreover, the verbal fluency test in ECAS uses the modifications to control for the speed of response by calculating a verbal fluency index, so it can allow patients with upper limb weakness to be assessed meaningfully.⁴ In which TMSE test is still lacking of these modifications that allow patients to answer by either verbal or written language.

Limitations of the study

1. This study has small sample size due to ALS disease in Thailand is still very rare and underrecognized, and Covid-19 pandemic within the country limited the inclusion of the patients. Most patients also missed the appointment because of lockdown situation. Further study in larger population in multiple hospital centers could be useful to clarify a clearer trend of cognitive impairment in ALS patients in Thailand.

2. TMSE has the limit for assessment in patient with hand weakness and may not be the good neuropsychological test to evaluate ALS patients. TMSE also has limited executive function assess-

ment. There are numbers of neuropsychological tests such as Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS), ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS), etc. But to our knowledge, there is still no Thai translated version of these tests.

Conclusion

The results of this study have shown that one-third of the participated ALS patients have cognitive impairment which mainly shows the significant deficit in orientation. This may lead into more understanding regarding cognitive problem in ALS patients which can be occurred from the disease itself if no other cause is found. Nevertheless, this TMSE examination may not be suitable for cognitive screening of ALS patients due to its requirement of good hand function in some parts of the tests. Thus, this study may support that there should be a new Thai-translated cognitive test that properly assess the ALS patients.

Disclosure

This study has been declared that there is no conflict of interest in place.

Acknowledgement

The research team members are highly appreciated for the help of the statisticians from Neurological Institute of Thailand Research Center in their support with statistical analysis, and also the neuropsychologist that spent time to do the TMSE examination for all the participants in this study. We also feel very thankful for the patients and control participants who took their time to participate in our study.

References

1. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016;15:1182-94. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30199-5. PMID: 27647646.
2. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, Zhan S, Wang S. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2020;267:944-53. doi: 10.1007/s00415-019-09652-y. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31797084.
3. Mitsumoto H, Chad D, Pioro E. Amyotrophic lateral sclerosis, Reinhardt, R., F.A. Davis Company, Philadelphia, PA, 1998, pp 19, 21, 22, 26.
4. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6: 994-1003. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70265-X. PMID: 17945153.
5. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-3.
6. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21 linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72:257-68.
7. Byrne S, Elamin M, Bede P, Shatunov A, Walsh C, Corr B, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:232-40. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70014-5. Epub 2012 Feb 3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2012 May;11(5):388. PMID: 22305801; PMCID: PMC3315021.
8. Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ, et al. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain* 1996;119:2105-20.
9. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-9. doi: 10.1080/146608200300079536. PMID: 11464847.
10. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999;31;169:13-21. doi: 10.1016/S0022-510X(99)00210-5. PMID: 10540002.
11. Clinical Review Report: Edaravone (Radicava): (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation): Indication: For the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Apr. Appendix 4, Validity of Outcome Measures.
12. Turan Z, Topaloglu M, Ozyemisci Taskiran O. Medical Research Council-sumscore: a tool for evaluating muscle weakness in patients with post-intensive care syndrome. *Crit Care* 2020;24:562.
13. Connolly B, Salisbury L, O'Neill B, Geneen L, Douiri A, Grocott MP, Hart N, Walsh TS, Blackwood B; ERACIP Group. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 22;2015(6):CD008632. doi: 10.1002/14651858.CD008632.pub2. PMID: 26098746; PMCID: PMC6517154.

Abstract

Objective: During the third wave of COVID-19 in Thailand, researchers aimed to see how people with drug resistant focal epilepsy (DRE) experienced about anxiety, depression, seizure frequency, and quality of life.

Method: At visit-1 (baseline) and visit-2 (1-month follow-up), we asked patients with DRE who visited our Neurology Clinic Phramongkutklao Hospital to complete questionnaires to assess anxiety (Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-A), depression (Patient Health Questionnaire-9 Thai version; PHQ-9T), and quality of life (Patient Weighted Quality Of Life in Epilepsy-10; QOLIE-10). In addition, a seizure diary was collected in order to determine seizure frequency.

Result: From July to September 2021, ten individuals with DRE (six males, average age 36.8 years) took part in the study and performed evaluations twice, one month apart. The median monthly seizure frequency was decreased from 3 to 1 after a one-month survey, $p=0.072$. The HAM-A average and range were increased slightly from 12.0 to 13.6, with a p -value of 0.135. PHQ-9 averages were 6.40 and 6.80, respectively, with a p -value of 0.791. The QOLIE-10T score was lowered from 39.8 to 38.7, with a p -value of 0.800.

Conclusion: The third wave of COVID-19 in Thailand had no effect on the physical or emotional wellbeing of individuals with drug-resistant focal epilepsy.

Keywords: Drug-resistant focal epilepsy, Covid-19, anxiety, HAM-A, depression, PHQ-9T, seizure frequency, quality of life, QOLIE-10

The Impact of Covid-19 on Physical and Mental Health of Patients with Drug-Resistant Focal Epilepsy

Pholpipat Bunluesin,
Siriphong Thanapatphakin,
Pasiri Sithinamsuwan

Pholpipat Bunluesin¹,
Siriphong Thanapatphakin², Pasiri Sithinamsuwan¹

¹Division of Neurology, Department of Medicine,
Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

²Faculty of Pharmaceutical Science, Burapha University,
Chonburi, Thailand

Corresponding author:
Pholpipat Bunluesin

Division of Neurology, Department of Medicine,
Phramongkutklao Hospital, Bangkok, 10400, Thailand
Email: pholpipatgeorge@gmail.com

Introduction

Epilepsy is a high prevalent neurological disorder that affects people of all ages and lives all around the world. Patients with epilepsy are three times more fatality rate than the general population.¹ Furthermore, they are 2-3 times more likely than those without epilepsy to have mental disorders, including anxiety and sadness.²⁻⁴ Their bidirectional effects, such psychological issues might increase seizure frequency or severity. As a result, assessing anxiety or depression is critical in epilepsy and should not be overlooked.⁵ According to several previous researches^{3,6}, anxiety affects 28 percent of people. Drug-resistant epilepsy (DRE) has a higher prevalence than epilepsy that is adequately managed.⁷ In two investigations conducted in Thailand, anxiety in epilepsy was shown to be 5.3 percent⁸ and 39 percent.⁹ Female gender, unemployment, focal onset epilepsy, stigma, extended duration of medication resistant epilepsy, and high seizure frequency are all risk factors for anxiety in Thai epilepsy patients.^{10,11}

Since March 2020, the coronavirus disease in 2019 (COVID-19) pandemic has been affecting people's physical and mental health throughout the world. This virus affects not only the respiratory system, but also the nervous system, resulting in anosmia, hyposmia, headaches, altered mental state, and seizures.¹² According to a study from Wuhan, China, COVID-19 seizures account for 0.5 percent of all cases.¹² According to a multicenter survey conducted in Thailand, 0.57 percent of infected people experienced seizures during the first wave.¹³ For mental well-being, according to Huang S, et al. conducted a single center, cross-sectional survey during the first wave of COVID-19 in China, 362 online survey, 31 (8.56

percent) increased seizure frequency, and one of the risk factors for seizure aggravation was stress.¹⁴ In addition, during the first pandemic, Salari M, et al.¹⁴ conducted a cross-sectional case-control research in Iran to compare the anxiety levels of persons with epilepsy to the general population. 141 epilepsy and 759 general population were evaluated by Beck Anxiety Inventory II-Persian (BAI-II). The results indicated that anxiety was present in 54.6 percent of epilepsy patients, which was similar to the general population, while severe anxiety was present in 13.5 percent of epilepsy patients, compared to 6.9 percent in the general population ($p=0.009$).¹⁵ There is evidence that the incidence of psychological problems in epilepsy during pandemics, including anxiety and depression, is significant and has an impact on quality of life, particularly in drug-resistant epilepsy.^{16,17} A study, however, found no link between COVID-19 and seizure frequency.¹⁸

The data presented above is from various nations, with the majority of it collected during the first wave of the epidemic. As a result, we set out to investigate the influence of physical and mental health on the third wave and drug-resistant patients in Thailand.

Method of the study

Objective

The objectives of the study were to assess anxiety, sadness, quality of life, and seizure frequency among drug-resistant epilepsy patients in Thailand during the third wave of COVID-19.

Study design and study period

This was a cross-sectional prospective-observation research conducted in Thailand from July to September 2021.

Population

Drug-resistant focal epilepsy patients over the age of 20 were invited to participate in the study at our Division of Neurology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand. Drug-resistant epilepsies are defined as individuals who fail to achieve seizure free despite using two anti-seizure medicines, either polytherapy or sequential monotherapy, and adhering to a strict treatment regimen. Patients who refused to fill out questionnaires were excluded.

Evaluation batteries

- 1) Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-A for anxiety
- 2 Patient Health Questionnaire-9 Thai version; PHQ-9T for depression
- 3) Patient Weighted Quality Of Life in Epilepsy-10; QOLIE-10 for quality of life
- 4) Seizure diary for the 1-month seizure frequency

Statistical analysis and ethical consideration

The discrete value was presented in number and percent, whereas the continuous number was in mean and standard deviation. A paired sample t-test was used to determine the difference between one month HAM-A, PHQ-9, QOLIE-10, and monthly seizure frequency. Wilcoxon-Signed Rank test was used for comparing non-parametric variables. The statistical significance difference is *p*-value 0.05. This research is part of an ongoing single-center investigation, looking at the use of etifoxine as an adjuvant therapy in patients with medically refractory focal epilepsy and concomitant anxiety symptoms (The ETIFOXs trial). The local ethic committee approval number was Q020h/63.

Result

We invited ten patients with DRE to assess during the third wave of the COVID-19 pandemic in Thailand, from July to September 2021. The surveys were completed again, one month apart. Six of the patients were men (60 percent). The average age was 36.8 years. They all denied having used alcoholic beverages, smoked, or used illegal drugs in the past. Their adherence to anti-seizure medication was excellent. The average age at the beginning of the first seizure was 21.4 years old. Epilepsy has been present for an average of 21.0 years. The preceding month's median seizure frequency was three times. Table 1 shows the baseline features in further detail.

Table 1 Baseline characteristics

Baseline characteristics		Number
Age (year, mean \pm SD, range)		36.8 \pm 12.7 (23 - 65)
Male		6 (60%)
Age onset of epilepsy (year, mean \pm SD, range)		15.8 \pm 11.2 (10 - 31)
Duration of epilepsy (year, mean \pm SD, range)		16.22 \pm 11.8 (5 - 35)
Median frequency of seizure (time/month)		3 (1-15)
Number of anti-seizure medication	1	3 (30 %)
	2	4 (40%)
	3	2 (20 %)
	4	1 (10%)
Number of mood stabilizers	0	5 (50 %)
	1	4 (40 %)
	3	1 (10 %)

Note: SD-standard deviation

The median monthly seizure frequency was lowered from 3 to 1 after a one-month study. The HAM-A average and range increased slightly from 10.44 (6-17) to 11.33 (2-24), respectively, indicating a shift from mild to moderate anxiety, *p*-value of

0.859. From baseline to one month, the average and range of PHQ-9 were the same [6.22 (1-15) and 6.44 (1-18)], indicating no mild-to-moderate depression, p -value of 0.609. The QOLIE-10T score was lowered slightly from 41.33 to 40.79, and all

patients had a QOLIE score of more than 25, indicating poor quality of life, p -value of 0.622. There was no statistically significant difference between the four results. Table 2 contains the specifics.

Table 2 The change of seizure frequency, anxiety, depression and quality of life

Variable	Baseline	1-month	p -value
Seizure frequency (time/month)	3 (1-15)	1 (0-21)	0.072 ⁰
1-2 times/month	3 (30%)	8 (80%)	
3 or more time/month	7 (70%)	2 (20%)	
HAM-A(mean \pm SD range)	12.0 \pm 6.4 [6-28]	13.6 \pm 10.6[2-34]	0.135
0 (no anxiety): number (%)	0	0	
1-17 (mild anxiety symptom): number (%)	9 (90%)	6 (60%)	
18-56 (moderate-to-severe anxiety symptom)	1 (10%)	4 (40%)	
PHQ-9T(mean \pm SD, range)	6.40 \pm 4.2 [1-15]	6.80 \pm 5.3 [1-18]	0.791
0-4 (no depressive symptom): number (%)	4 (40%)	4 (40%)	
5-9 (mild depressive symptom): number (%)	4 (40%)	3 (30%)	
10-27 (moderate to severe depressive symptom)	2 (20%)	3 (30%)	
QOLIE-10T (mean \pm SD, range)	39.8 \pm 78.6 [26-53]	38.7 \pm 4.5 [20-54]	0.800
QOLIE-10T \leq 25 (good QoL)	0	1 (10%)	
QOLIE-10T > 25 (poor QoL)	10 (100%)	9 (90%)	

⁰Wilcoxon Singed rank test, QoL-quality of life

Discussion

Our findings, which were comparable to other researches^{14,18}, indicated a non-significant change in one-month anxiety (HAM-A) score during the third wave of COVID-19 in Thailand. All were mildly anxious before the third wave, but 30 percent had later developed moderate-to-severe anxiety, with a p -value of 0.135. According to the Mehri S, et al. research¹⁴, 54.6 percent experienced mild anxiety, 25.5 percent had moderate anxiety, and 15.6 percent had severe anxiety. A research conducted by Burcin A, et al.¹⁸, 70.2 percent of epilepsy patients had moderate anxiety.

The majority of our patients, 80%, had no to mild symptoms of depression. The score almost

stayed consistent after one month with the third wave. Based on a PHQ-9 score of less than 10, Shanshan H, et al.¹⁵ discovered that 87 percent of people did not have depression. In addition, Xiaoting H, et al.¹⁶ discovered that epilepsy individuals had a significantly greater level of psychological distress than non-epileptic patients, 13.3 versus 1.6, respectively, p 0.001.

Our cohort's quality of life was low, but the score did not change over the COVID-19 era in Thailand, comparable to Helmstaedter C, et al.²⁹ and Burcin A, et al.¹⁸. In contrast to Zeynep BG, et al.¹⁷, they stated that during the COVID-19 pandemic, quality of life was affected, and that multivariate analysis revealed that this was attributable to a greater chance of seizure recurrence.

Our study had two limitations: 1) a limited number of participants who following the stay-at-home protocol, so the patients who were able to complete all of the questionnaires at our hospital may differ from those who stayed at home or declined to participate, and 2) a very short time of follow-up. Furthermore, the lack of significance of COVID-19's impacts on our drug-resistant epilepsy might be attributable to the fact that this would be the third wave, when many individuals had already acclimated to the event better than the first and second waves. Further research with a greater number of participants and a longer follow-up period, according to the authors, is warranted.

Conclusion

In Thailand, the third wave of COVID-19 has had no effect on the physical or emotional wellbeing of individuals with drug-resistant focal epilepsy. However, adequate psychological counseling and a pandemic effectively managing will be necessary to maintain quality of life.

Acknowledgement

We would like to acknowledge the attending consultants and colleagues in Division of Neurology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital.

References

1. Watila MM, Balarabe SA, Ojo O, Keezer MR, Sander JW. Overall and cause-specific premature mortality in epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2018;87:213-25.
2. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336-44.
3. Jansen C, Francomme L, Vignal JP, Jacquot C, Schwan R, Tyvaert L, et al. Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: Prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;94:288-96.
4. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58:973-82.
5. Kanner AM. Anxiety disorders in epilepsy: the forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy currents* 2011;11: 90-1.
6. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: A nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012;53:1095-103.
7. Gandy M, Sharpe L, Perry KN, Miller L, Thayer Z, Boserio J, et al. Rates of DSM-IV mood, anxiety disorders, and suicidality in Australian adult epilepsy outpatients: a comparison of well-controlled versus refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26:29-35.
8. Kuladee S, Prachason T, Srisopit P, Trakulchang D, Boongird A, Wisajan P, et al. Prevalence of psychiatric disorders in Thai patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2019;90:20-4.
9. Phabphal K, Sattawatcharawanich S, Sathirapunya P, Limapichart K. Anxiety and depression in Thai epileptic patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2007;90 10:2010-5.
10. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184-91.
11. Beyenburg S, Mitchell A, Schmidt D, Elger C, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy & behavior* : E&B 2005;7:161-71.
12. Divani AA, Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, Rubinos CA, et al. Central nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020;20:66.
13. Sithinamsuwan P, Apiwattanakul M, Wongsinin T, Sukajintanakarn D, Luangdilok P, Suttha P, et al. Seizures in coronavirus disease-2019 in Thailand: case series survey. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2020;51:709-18.

14. Huang S, Wu C, Jia Y, Li G, Zhu Z, Lu K, et al. COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2020;61:1884-93.
15. Salari M, Etemadifar M, Gharagozli K, Etemad K, Ashrafi F, Ashourizadeh H. Incidence of anxiety in epilepsy during coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Epilepsy Behav* 2020;112:107442.
16. Hao X, Zhou D, Li Z, Zeng G, Hao N, Li E, et al. Severe psychological distress among patients with epilepsy during the COVID-19 outbreak in southwest China. *Epilepsia* 2020;61:1166-73.
17. Gül ZB, Gözübatık Çelik RG, Üzülmaz Yıldız M, Aksoy S, Teker SR, Mutluer BT, et al. The Impact of The Coronavirus Disease 2019 Outbreak on The Quality of Life of Patients with Epilepsy. *Epilepsi* 2021;27:78-84.
18. Aktar B, Balcı B, Ferik S, Öztura I, Baklan B. Physical activity, anxiety, and seizure frequency in epilepsy: The results of the first 3 months of the Coronavirus Disease 2019 pandemic. *Epilepsi* 2021;27:85-90.
19. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 1959;32:50-5.
20. Kimiskidis VK, Valeta T. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic Disorders* 2012;14:248-56.
21. Gupta S, Sharma N, Bharti S, Sharma R, Kohli A, Agarwal A, et al. Depression and anxiety in patients with epilepsy. *International Journal of Advances in Medicine* 2018; 5:1268.
22. López-Gómez M, Espinola M, Ramirez-Bermudez J, Martínez-Juarez IE, Sosa AL. Clinical presentation of anxiety among patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:1235-9.
23. Promma T, Lotrakul M. A Comparison of group meditation and group psychotherapy in the treatment of mixed anxiety-depressive disorder in patients suffered from flood disaster at Uttaradit province. *J Psychiatr Assoc Thailand* 2008;53:165-75.
24. Lalitanantpong D. A study of 1 month clinical response in generalized anxiety disorder treatment. *Chula Med J* 2002;46:549-54.
25. Lotrakul M, Sumrithe S, Saipanish R. Reliability and validity of the Thai version of the PHQ-9. *BMC Psychiatry* 2008;8:46.
26. Asadi-Pooya AA, Kanemoto K, Kwon OY, Taniguchi G, Dong Z, Chinvarun Y, et al. Depression in people with epilepsy: How much do Asian colleagues acknowledge it? *Seizure* 2018;57:45-9.
27. Kwon O-Y, Park S-P. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol* 2014;10:175-88.
28. Kanjanasilp J, Khaewwichit S, Preechagoon Y. Thai version of the quality-of-life in epilepsy inventory: comparison between the QOLIE-31 and the QOLIE-10. *CMU Journal* 2004;3:35-42.
29. Helmstaedter C, Stefan H, Witt JA. Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective non-interventional surveillance study. *Epileptic Disord* 2011;13:263-76.

Abstract

Objective: To explore the efficacy of wrist actigraphy, in relation to gold-standard polysomnography, in Thai cognitive impairment patients and sleep problem.

Materials and Methods: A total of 12 participants aged over 55 years with sleep disturbance with or without cognitive impairment at Siriraj hospital were included. All participants had polysomnography (PSG) for 1 night and wrist actigraphy for 7 days. The interval between PSG and wrist actigraphy data collection was within 1 year. Half of participants had dementia. Demographic data, medical history, history related to cognition, and sleep history were collected from participants.

Results: Actigraphy and PSG had significant and good correlation in onset latency ($P = 0.03$, $r = 0.64$). But the time in bed (TIB) ($P = 0.22$), total sleep time (TST) ($P = 0.38$), sleep efficacy ($P = 0.47$), wake after sleep onset (WASO) ($P = 0.27$), and number of wake bouts ($P = 0.50$) were not correlated. Addition, actigraphy and TIB from sleep diary ($P < 0.001$, $r = 0.92$) and TST ($P = 0.002$, $r = 0.84$) were significantly correlated. But onset latency ($P = 0.19$) and sleep efficacy ($P = 0.10$) were not correlated. These was no relationship between WASO or sleep efficacy from actigraphy with questionnaire, cognitive status, light exposure, and continuous positive airway pressure (CPAP) treatment.

Conclusion: Actigraphy can be used in real life for evaluation of sleep. The use of actigraphy should add some questionnaire to explore sleep movement abnormality to explain poorer sleep efficacy.

Keywords Actiwatch, Polysomnography, dementia, Sleep disturbance

Pilot Study: A Validation of Wrist Actigraphy in Thai Cognitive Impairment Patients with Sleep Problem

Pisan Tangketmookda,
Vorapun Senanarong,
Wattanachai Chotinaiwattarakul,
Chatchawan Rattanabannakit,
Natthamon Wongkom

Pisan Tangketmookda, Vorapun Senanarong,
Wattanachai Chotinaiwattarakul,
Chatchawan Rattanabannakit, Natthamon Wongkom
Division of Neurology, Department and Faculty of Medicine,
Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Corresponding author:
Vorapun Senanarong
Division of Neurology, Department and Faculty of Medicine,
Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
Email: vorapun.sen@mahidol.ac.th

Introduction

Transient global amnesia (TGA) is a syndrome which patients encounter an episode of memory impairment. Typical presentation is sudden onset of anterograde and retrograde amnesia with preserve consciousness and personal identity.^{1,2} Although both types of amnesia usually resolve within 24 hours after onset, any events occurred during the attack would not be recalled permanently. This symptom demonstrates disease manifestation that involves not only memory retrieval but also memory registration process. MRI brain which done within 48-72 hours after onset with high b-value ($b = 2000\text{--}3000\text{ s/mm}^3$) may detect the abnormality of 1-5mm of punctate or dot-like foci of restricted diffusion in DWI at CA1 region of hippocampus.^{3,4}

Although TGA is a benign and spontaneous recoverable condition, general concerns of patients and their family are long-term memory outcomes. The result of long-term sequelae effect of TGA on memory is inconclusive. Early studies, mostly before 2005, showed that there was a persistent memory deficit in TGA patients especially about verbal memory, and visual memory.⁵⁻¹² Moreover, in a recent study of TGA in Taiwan by Sung-Wung Hsieh et al¹³, they concluded that TGA increases the long-term risk of dementia. However, meta-analysis of 25 studies in 2009¹⁴ show no long-term performance differences detected in TGA patients and healthy control. Inconclusive outcome could be from the uncertain diagnosis as there were some syndromes such as transient epileptic amnesia and transient ischemic stroke that could mimic the clinical syndrome of TGA.^{1,2}

Therefore, this study aims to explore long-term memory outcome of the TGA patients with abnormal MRI in hippocampal area compared to healthy control of the same age. We are also interested in

Long Term Memory Outcome in Transient Global Amnesia Patients with Abnormal MRI

Natthayoot Mahitthafongkul,
Sedthapong Chunamchai,
Chaipat Chunharas

Natthayoot Mahitthafongkul,
Sedthapong Chunamchai, Chaipat Chunharas
Neurology Unit, Department of Medicine, Chulalongkorn University

Corresponding author:
Natthayoot Mahitthafongkul
Neurology Unit, Department of Medicine, Chulalongkorn University
Bangkok, Thailand

the influence of characteristics of lesions on MRI on memory outcome in TGA patients.

Materials and Methods

Subjects

Electronic medical records of patients who were diagnosed with TGA (Hodge and Warlow criteria¹⁵) between 2006 to 2020 at King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) were reviewed. Only the patients whose MRI brain showed restricted diffusion in the hippocampal area were included in this study. Controls are healthy people with age and sex match. Any subjects who previously had neurological or psychiatric impairment such as stroke, epilepsy or dementia were excluded from this study.

Neuropsychological test

The Thai version of Montreal cognitive assessment (MOCA) and comprehensive neuropsychological battery tests were done on both TGA and control group. In the TGA group, the tests were performed at least 6 months after onset of episode.

Aim of the comprehensive neuropsychological battery test was to assess 2 dimensions of memory quality and quantity. The first aspect was the memory domain which could be divided into verbal and visual memory. The second aspect was the memory type which could be divided into immediate memory and delayed memory. Immediate verbal

memory was assessed by digit span (DS) test according to Wechsler Adult Intelligence Scale IV Edition (WAIS-IV). Symbol span (SSP) test, as a part of Wechsler Memory Scale IV Edition (WSM-IV), represented immediate visual memory. To assess delayed verbal and visual memory, we used logical memory (LM), verbal paired association (VPA) and visual reproduction (VR) test from WSM-IV respectively. Recognition tests of logical memory (LM), verbal paired association (VPA) and visual reproduction (VR) were done at the end of each test. Each subtest result was calculated to scale score compared to normal population in same age and turned into composite memory scale score for each main assessed function. Details of each subtest are summarized in Table 1.

Data Analysis

Quantitative data between groups such as age, composite memory scale score of neuropsychological tests, were compared by mean using Independent T-Test for normal distribution data and Mann-Whitney U test for skewed distribution data. Qualitative data such as gender and educational status were compared between group by Chi-square and Fisher's exact test. Comparison within groups was done by One-way ANOVA. Interaction between each factor such as side of lesion, memory domain and memory type were studied by Three-ways mixed ANOVA.

Table 1 Neuropsychological tests

Assessed Function	Test	Task
Immediate verbal memory	Digit span (DS)	- repeat number of digits forward, backward and sequencing the given digits in order
Immediate visual memory	Symbol span (SSP)	- repeat the given set of 2-5 geometric pictures in order
Delayed verbal memory	Logical memory (LM)	- free recall of 2 short stories about 60-100 words 20 minutes after the first story was told
	Verbal paired association (VPA)	- pairing groups of given coherent and incoherent words 20 minutes after first set of words
Delayed visual memory	Visual reproduction (VR)	- draw given geometric pictures 20 minutes after a glance
Recognition	Recognition	- answer yes-no question at the end of task (LM, VPA, VR)

Results

From 2006 - 2020, there were 55 TGA patients whose MRI showed abnormal restricted diffusion in hippocampus and were admitted at KCMH. There are 26 patients whose contact records are confirmed and participated in this study. 26 healthy volunteers were included in a control group. There was no significant difference between baseline characteristics of 2 groups including gender (female 69.2% in TGA vs 61.5% in control), age (63.1 ± 5.7 in TGA vs 61.8 ± 4.6 in control). Education status tends to be higher in TGA group but not statistically significant. MOCA score in TGA

group was not significant different from control group (26.12 ± 2.86 in TGA vs 26.92 ± 2.19 in control).

In TGA group, 13 patients (50%) had lesions in left hippocampus while 7 patients (26.9%) had lesions in right hippocampus. There were 6 patients who had lesions on both sides (23.1%). 19 of 26 patients (73.1%) had a single lesion while the rest had multiple lesions (26.9%). The mean size of lesions was 3.19 ± 1.13 mm and the median follow up time after TGA onset was 44 months (IQR 23 - 68). Baseline characteristics of subjects were summarized in Table 2.

Table 2 Baseline characteristic of subjects

	TGA (%)	Controls (%)	p-Value
Subjects (N)	26	26	
Gender			0.56 ^χ
- Male	8 (30.8)	10 (38.5)	
- Female	18 (69.2)	16 (61.5)	
Age	62.8 ± 5.7	61.4 ± 4.8	0.338 ^β
Education			0.110 ^γ
- Below Gr 6	2 (7.7)	1 (3.8)	
- Gr 7 - Gr 12	6 (23.0)	1 (3.8)	
- Bachelor	11 (42.3)	14 (53.8)	
- Master and doctor	7 (26.9)	10 (38.5)	
MRI Brain characteristic			
Side of lesions on MRI			
- Left	13 (50)		
- Right	7 (26.9)		
- Both	6 (23.1)		
Amount of lesions			
- single	19 (73.1)		
- multiple	7 (26.9)		
Size of lesions on MRI (cm)	3.19 ± 1.13		
Follow-up periods (months)	45 (IQR 23, 68)		
MOCA	26.12 ± 2.86	26.92 ± 2.19	0.258 ^β

^χ Pearson Chi-square

^β Independent T-test

^γ Fisher's Exact

MOCA: Montreal cognitive assessment

MRI: Magnetic resonance imaging

In comprehensive neuropsychological battery test, control group had better performance than TGA in immediate visual memory test (8.88 ± 2.16 vs 10.12 ± 1.7 , $t = 2.281$, $p = 0.027$). While in other domains, control group also tended to perform

better but not statistically significant. In recognition tests, visual reproduction recognition score was significantly lower in TGA when compared to the controls ($p = 0.037$) (Table 3).

Table 3 Mean scores and standard deviation in memory task compared between TGA and controls done by Independent T-test

TGA vs Control				
Memory domain	TGA mean \pm -SD	Control mean \pm -SD	t	p
Immediate verbal	10.31 \pm 2.65	11.15 \pm 2.36	1.216	0.23
Immediate visual	8.88 \pm 2.16	10.12 \pm 1.70	2.281	0.027*
Delayed verbal	10.79 \pm 2.82	11.88 \pm 2.22	1.542	0.13
Delayed visual	11.15 \pm 2.44	11.83 \pm 1.92	1.103	0.28
Recognition test				
LM rec	4.54 \pm 1.75	4.46 \pm 1.60	-0.165	0.869
VPA rec	4.73 \pm 1.56	5.19 \pm 1.20	1.253	0.216
VR rec	4.85 \pm 1.16	5.46 \pm 0.91	2.138	0.037*

Three-ways mixed ANOVA was performed on group (TGA vs control), memory domain (verbal vs visual) and memory type (immediate vs delayed test) to explore main effect and interaction between within-subject and between-subject variables (see figure 1). There were main effects on group study (performance better in control, $F = 4.19$, $p = 0.046$), memory domain (performance better in verbal test,

$F = 4.284$, $p = 0.044$) and memory type (performance better in immediate memory test, $F = 31.236$, $p < 0.001$). There is significant interaction between memory domain and memory type ($F = 6.831$, $p = 0.068$). Visual memory scores in both groups were lower than verbal memory in immediate memory test but not in delayed test (Table 4).

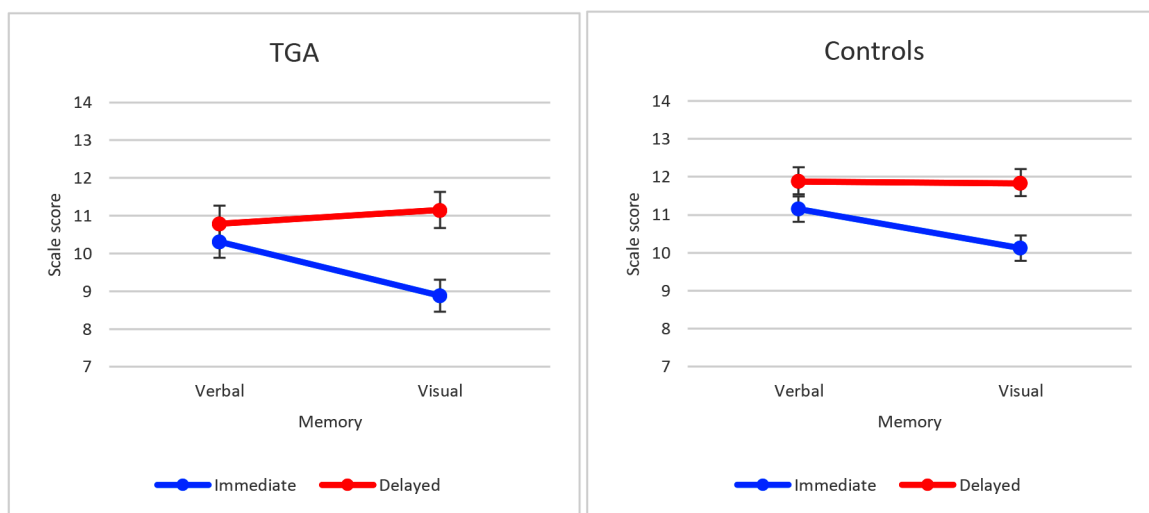


Figure 1 Interaction graph between memory domain and memory type compare between TGA and control

Table 4 Effect of group study, memory domain and memory type on composite memory scores done by three-ways mixed ANOVA

Effect	F	P
Group study (TGA or control)	4.190	0.046*
Memory domain (verbal or visual)	4.284	0.044*
Memory type (immediate or delay)	31.236	< 0.001*
Group*Memory domain	< 0.001	0.978
Group*Memory type	0.117	0.734
Memory domain*Memory type	6.831	0.068*
Group*Domain*Type	0.563	0.056

In subgroup analysis of TGA patients, comparison of comprehensive neuropsychological battery tests among side of lesions was done by One-way ANOVA. There was no significant difference in immediate verbal memory ($F = 0.396$, $p = 0.68$), immediate visual memory ($F = 0.096$, $p =$

0.91), delayed verbal memory ($F = 0.623$, $p = 0.55$), and delayed visual memory ($F = 2.516$, $p = 0.103$). In recognition tests, there was no significant difference in recognition scores among sides of lesions. (Table 5)

Table 5 Mean and SD scores in memory compared between side of lesion done by One-way ANOVA

Memory Domain	Side of lesions			F	p
	Left mean \pm -SD	Right mean \pm -SD	Both mean \pm -SD		
Immediate verbal	10.69 \pm 0.76	10.29 \pm 1.11	9.50 \pm 0.96	0.396	0.68
Immediate visual	9.08 \pm 0.62	8.71 \pm 0.84	8.67 \pm 0.96	0.096	0.91
Delayed verbal	11.35 \pm 0.68	10.61 \pm 1.10	9.79 \pm 1.48	0.623	0.55
Delayed visual	10.54 \pm 0.70	10.71 \pm 0.66	13.00 \pm 0.96	2.516	0.103
Recognition test					
LM rec	5.15 \pm 0.90	3.57 \pm 2.57	4.33 \pm 1.75	4.151	0.057
VPA rec	4.77 \pm 1.59	4.71 \pm 1.80	4.67 \pm 1.51	0.005	0.945
VR rec	5.00 \pm 1.16	4.71 \pm 0.76	4.67 \pm 1.63	0.344	0.565

comparison between three factors, which were side of lesions (left vs right vs both sides), memory domain (verbal vs visual) and memory type (immediate vs delayed test), was done by Three-ways mixed ANOVA (see Figure 2). There was a main effect only on a memory type (better in delayed memory $F = 22.69$, $p < 0.001$). There was no main effect on side of lesions and memory domain ($F = 0.063$, $p = 0.939$ for side of lesions and $F = 0.415$, $p = 0.562$ for memory domain). There was

significant interaction between memory domain and memory type ($F = 1.474$, $p = 0.011$) (Table 6). Visual memory scores were all lower than verbal memory scores in immediate memory in every side of lesions. Visual memory scores were higher than verbal memory scores in delayed memory of both-sided lesions and right-sided lesions (much higher in both-sided lesions). However, in left-sided lesions, visual memory score was lower than verbal memory score in delayed memory.

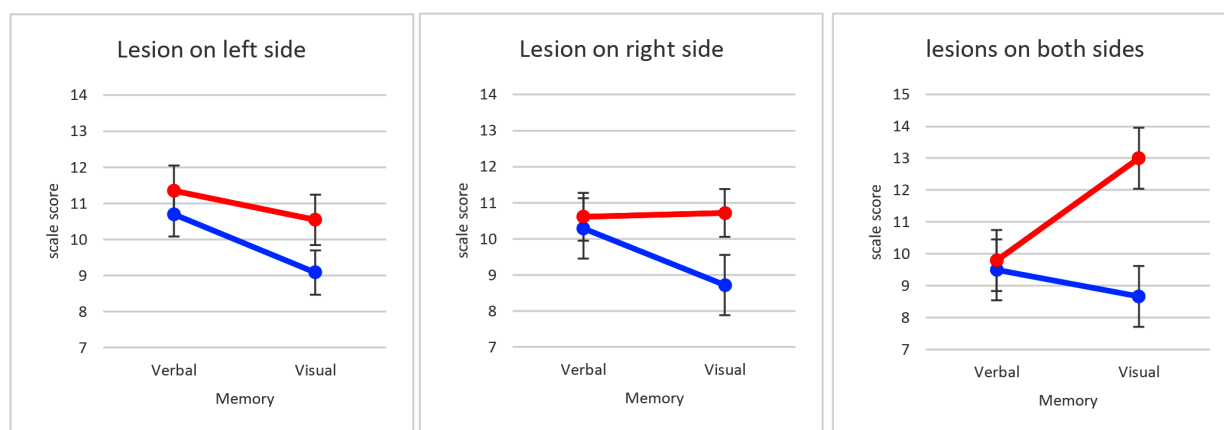


Figure 2 Interaction graph between memory domain and memory type compare between side of lesions in MRI

Table 6 Effect of lesion side, memory domain and memory type on composite memory scores done by Three-ways mixed ANOVA

Effect	F	P
Side of lesions (left or right or both)	0.063	0.939
Memory domain (verbal or visual)	0.415	0.526
Memory type (immediate or delay)	22.691	< 0.001*
Side*Memory domain	3.37	0.052
Side*Memory type	1.474	0.25
Memory domain*Memory type	7.596	0.011*
Side*Domain*Type	1.483	0.248

According to the amounts of lesions in TGA group, means and SD of comprehensive neuropsychological tests were compared by independent T-test. There was no significant

difference in each test between single lesion group and multiple lesion group. In recognition test, there was no significant different between single and multiple lesions (Table 7).

Table 7 Mean and SD scores in memory task compared between amounts of lesions by independent T-test

Memory Domain	Amounts of lesions		t	p
	single mean \pm SD	multiple mean \pm SD		
Immediate verbal	10.68 \pm 0.63	9.29 \pm 0.84	1.204	0.24
Immediate visual	9.05 \pm 0.50	8.43 \pm 0.84	0.646	0.53
Delayed verbal	11.12 \pm 0.61	9.89 \pm 1.25	0.981	0.34
Delayed visual	10.66 \pm 0.53	12.50 \pm 0.95	1.78	0.09
Recognition test				
LM rec	4.53 \pm 1.81	4.57 \pm 1.72	-0.057	0.955
VPA rec	4.68 \pm 1.64	4.86 \pm 1.46	-0.041	0.968
VR rec	4.95 \pm 1.03	4.57 \pm 1.51	0.729	0.473

Three variables including amounts of lesions (single vs multiple lesions), memory domain (verbal vs visual) and memory type (immediate vs delayed) were compared using Three-way mixed ANOVA (see figure 3). There was main effect only on memory type (better in delayed memory $F = 26.72$, $p < 0.001$) but there were no main effects on amounts of lesions and memory domain ($F = 0.161$, $p = 0.841$ in amounts of lesions and $F = 0.041$, $p = 0.692$ in memory domain). There was significant interaction between amounts

of lesions and memory domain ($F = 5.20$, $p = 0.032$). In single lesion, visual memory scores were lower than verbal memory scores. In multiple lesions, visual memory score was higher than verbal memory score. There was also interaction between memory domain and memory type ($F = 7.535$, $p = 0.011$). Visual memory scores were lower than verbal memory scores in immediate memory. On the other hand, visual memory score was higher than verbal memory score in delayed memory (Table 8).

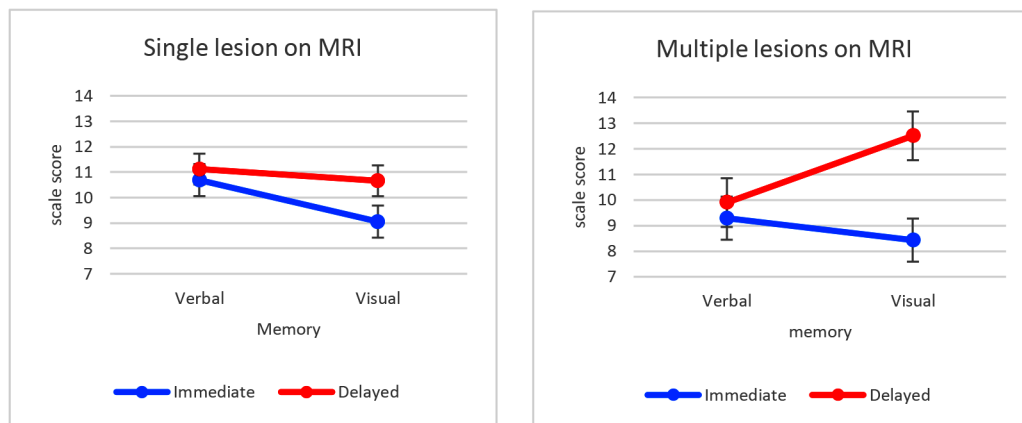


Figure 3 Interaction graph between memory domain and memory type compare between amounts of lesion

Table 8 Effect of amounts of lesions, memory domain and memory type on composite memory scores done by Three-ways mixed ANOVA

Effect	F	P
Amounts of lesions (single or multiple)	0.161	0.692
Memory domain (verbal or visual)	0.041	0.841
Memory type (immediate or delay)	26.72	< 0.001*
Amounts*Memory domain	5.20	0.032*
Amounts*Memory type	4.123	0.054
Memory domain*Memory type	7.535	0.011*
Amounts*Domain*Type	1.844	0.187

Discussion

As this study aimed to explore long term memory outcome in imaging confirmed TGA patients, we found that memory performance in TGA was slightly lower than the controls regardless of

memory domain and memory type. The pattern of performance in memory domain and type of TGA group also resemble pattern in control group, this mean TGA episode may affect overall baseline of memory function in long term equally, not just in specific domain or type of memory. Our results

support the previous study^{5,9,10} that TGA episode of patients leave some sequelae on memory outcome. However, this effect could not be observed by the general screening neuropsychological test - MOCA and did not affect patient's daily activity.

MRI brain characteristic analysis is strength of our study compared to the others. We found different pattern of memory performance between patient who had different lesion's location. Although Performance of immediate verbal and visual memory were similar in every group, but in delayed memory type, visual memory tended to be better in TGA with right-sided lesions while verbal memory performance tend to be better in left-sided lesion patients. The result of our study was contrast to the evidence of performance in neurocognitive function in patients with structural brain disease such as sequelae of stroke or epilepsy. Studies in temporal lobe resection in epilepsy patients and left-sided (dominant hemisphere) lesions ischemic stroke show a verbal memory impairment compared to visual memory and vice versa, non-dominant side lesions affect visual memory more than verbal memory.¹⁶⁻¹⁹ We proposed this phenomenon may come from an unequal baseline of the subjects group. There may also be a side of the hippocampus which functions more than another one, resulting in better baseline verbal memory type if dominant hemisphere is more functional and better in baseline of visual memory type if non-dominant hemisphere is more functional. The higher functional hippocampus side is, comes the greater risk of injury from stress, which causes TGA more likely to attack on that side. Even though they had a TGA episode, in the long duration follow-up, they were still good at the memory type they had performed better in baseline. To investigate this hypothesis, we suggest exploring hippocampal volume and side of lesions in which TGA occurred may indirectly demonstrate the

correlation. Baseline neuropsychological test of TGA patients right after recovery from the attack and long term follow up compared to hippocampal volume may reveal an interesting aspect of the disease.

Considering the effect of the amounts of lesions, we found that all memory domain scores in multiple lesions group tended to be lower than those with single lesion group except for delayed visual memory test which imply that multiple lesions in TGA episode had negative effect on verbal memory over visual memory. However, due to small numbers of patients in this group (N = 7), our study could not show the significant burden from amounts of lesions affecting long term memory outcome.

In this study, we found that delayed memory score was always higher than immediate memory score. This should be cautiously interpreted due to the characteristic of delayed memory tasks. In immediate recall test, the more correct answers, the more scale scores were obtained. But in the delayed memory test, the same amounts of answers could get better scores in reward for not forgetting the information. For example, corrected 15 free recall answers at the end of story would have 10 points on scale score, but corrected 15 free recall answers 20 minutes later would give them 12. This mean increase in scale score did not directly reflect better memory performance in this case. Nevertheless, we use scale score in our study because of the property of age adjusted and normalization in normal population, thus we can compare score across subjects. Another limitation of the study was lack of baseline neuropsychological test in both groups which makes the evaluation of change in cognitive function more difficult. We also did not have data on hippocampal volume to answer the hypothesis of a more functional side of the hippocampus.

Conclusion

We demonstrated the impairment in long term memory outcome in transient global amnesia patients who have abnormal MRI brain signal compared to control. There might be interesting effects of the location and amounts of lesions on memory performance. Longitudinal neurocognitive function follow-up in this group of patients should be important to observe the cognitive declination.

Acknowledgement

This project could not have been completed without help and kindly support from three psychologists in neurology unit KCMH - Sarutikriangkri Y, Manmen T, and Tangnimitchok S, who effortfully examined all the participants in this study. I also would like to thank myself for the devotion in the very first and only research in residency training program.

References

1. Bartsch T and Butler C. Transient amnesic syndromes. *Nature Review Neurology* 2013;9:86-97.
2. Bartsch T, Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurol* 2010;9:205-14.
3. Bartsch T, Alfke K, Stingle R, Rohr A, Freitag-Wolf S, Jansen O et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain* 2006;129:2874-84.
4. Arena J and Rabinstein A. Transient global amnesia. *Mayo Clin Proc* 2015;90:264-72.
5. Mazzucchi A, Moretti G, Caffarra P, Parma M. Neuropsychological functions in the follow-up of transient global amnesia. *Brain* 1980;103:161-78.
6. Caffarra, P, Moretti G, Mazzucchi A and Parma M. Neuropsychological testing during a transient global amnesia episode and its follow-up. *Acta Neurol* 1981; 63:44-50.
7. Cattaino G, Querin, F, Pomes A and Piazza P. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand* 1984;70:385-90.
8. Gallassi R, Stracciari A, Morreale A, Lorusso S, Rebucci G, Lugaesi E. Transient global amnesia: neuropsychological findings after single and multiple attacks. *Eur Neurol* 1993;33:294-8.
9. Borroni B, Agosti C, Brambilla C, Vergani V, Cottini E, Akkawi N, et al. Is transient global amnesia a risk factor for amnesic mild cognitive impairment? *J Neurol* 2004; 251:1125-7.
10. Le Pira F, Giuffrida S, Maci T, Reggio E, Zappala G, Perciavalle V. Cognitive findings after transient global amnesia: role of prefrontal cortex. *Appl Neuropsychol* 2005;12:212-7.
11. Uttner I, Weber S, Freund W, Schmitz B, Ramspott M, Huber R. Transient global amnesia - full recovery without persistent cognitive impairment. *Eur Neurol* 2007;58: 146-51.
12. Uttner I, Prexl S, Freund W, Unrath A, Bengel D, Huber R. Long-term outcome in transient global amnesia patients with and without focal hyperintensities in the CA1 region of the hippocampus. *Eur Neurol* 2012;67:155-60.
13. Hsieh SW, Chen CH, Huang P, Li CH, Yang ST, Yang YH. The long-term risk of dementia after transient global amnesia: A population-based cohort study in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2019;53:201-8.
14. Jäger T, Bänzner H, Kliegel M, Szabo K, Hennerici MG. The transience and nature of cognitive impairments in transient global amnesia: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009;31:8-19.
15. Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification: a study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:834-43.
16. Gleissner U, Sassen R, Lendt M, Clusmann H, Elger CE, Helmstaedter C. Pre and postoperative verbal memory in pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2002;51:287-96.
17. Tatia MC Lee, James T H Yip, Marilyn Jones-Gotman, Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia* 2002;43:283-91.
18. Frisk V, Milner B. The role of left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia* 1990;28:349-59.
19. Doyon J, Milner B. Right temporal-lobe contribution to global visual processing. *Neuropsychologia* 1991; 29:343-60.

Abstract

Introduction: Platelet-to-neutrophil ratio (PNR) is a new biomarker that combines platelets and neutrophil counts. A recent study suggested that the level of PNR on admission is associated with the prognosis of acute ischemic stroke (AIS) patients.

Objective: To investigate PNR value as a prognostic marker for 90-days outcomes in AIS patients after intravenous thrombolysis.

Material and Method: Data on AIS patients who received intravenous thrombolysis treatment from January 2018 to June 2021 were collected at Thammasat University Hospital. Clinical outcome indicators included early neurological deterioration (END), hemorrhagic transformation (HT), delayed neurological deterioration (DND), and poor 3-month outcome (3m-mRS ≥ 3).

Results: A total 434 patients were analyzed in this study. The age was 64.5 (53-72) years, and 249 (59.6%) were male. PNR level was identified as high (at the cut-off value or above) or low (below the cut-off value) according to receiver operating curve (ROC) analyses on each endpoint. Comparison of hemorrhagic transformation (HT) delayed neurological deterioration (DND), and poor 3-month outcome (3m-mRS ≥ 3) between patients at high and low levels for platelet-to-neutrophil ratio (PNR) showed statistical differences ($p < 0.05$).

Conclusion: PNR was independently associated with poor 3-month outcome (mRS ≥ 3), hemorrhagic transformation and delay neurological deterioration. Lower PNR can predict a worse outcome.

Keywords: Stroke, Thailand, Platelet, Neutrophil, Ratio, Outcome

Platelet-to-Neutrophil Ratio after Intravenous Thrombolysis is Prognostic Marker for 90-days Outcome in Acute Ischemic Stroke

Ausanee Chaiwisitkun,
Sombat Muengtaweepongsa

Ausanee Chaiwisitkun, Sombat Muengtaweepongsa
Neurology Division, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Thammasat University Rangsit Campus,
Klongluang, Pathumthani, Thailand

Corresponding author:
Ausanee Chaiwisitkun
Neurology Division, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Thammasat University Rangsit Campus,
Klongluang, Pathumthani, Thailand
E-mail: a.chaiwisitkun@gmail.com

Introduction

Stroke is the second leading cause of death worldwide and also the leading cause of long-term disability. Ischemic stroke is the most common type of stroke.¹ An occurrence of acute ischemic stroke (AIS) always leads to the death of brain tissues and focal neurological deficits. The World Health Organization (WHO) estimates that every year there will be more than 15 million stroke patients worldwide, and by 2020 this will double.² Thailand situation in the past 5 years of the Department of Strategic and Planning, Ministry of Public Health (2013 - 2017), the number of stroke cases tends to increase every year. In 2017, there were 304,807 new cases and deaths more than 30,000 cases last year.³ Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is the only thrombolytic agent approved by the FDA for ischemic stroke therapy.⁴ But, owing to the limitation of the narrow therapeutic time window (4.5 h from the onset of symptoms of ischemic stroke) and the potential risk of hemorrhagic transformation (HT), only partial patients can benefit from intravenous thrombolysis (IVT).

In the pathogenesis of AIS, platelet activation and aggregation are important. Under pathological conditions, excessive activation and aggregation of platelets may lead to thrombosis and vascular occlusion, which would result in ischemic stroke.⁵ Numerous studies have demonstrated that platelet count (PLT) decreases in the circulatory system of AIS patients, whereas platelet distribution width (PDW) and mean platelet volume (MPV) increase.⁶ It is known that the immune response is vital in the pathological changes of AIS. Ischemic and anoxic brain tissue promote the infiltration of peripheral blood leukocytes to the injured area and

neutrophils are the first cell to be recruited into the brain after stroke, which release inflammatory mediators in the ischemic brain area, exacerbate brain damage⁷ and promote the occurrence of ischemia by inducing thrombosis with different mechanisms such as interacting with platelets and coagulation factors, and releasing proteases.⁸ Platelet-to-neutrophil ratio (PNR) is a new biomarker that combines platelets and neutrophil counts. Compared with single platelet counts and neutrophil counts, PNR reflects the severity of both thrombosis and inflammation, revealing the connection between the two processes. In the stroke field, a recent study suggested that the level of PNR on admission is associated with the prognosis of AIS patients.⁹ In this retrospective study our aim was to demonstrate the clinical value of PNR in predicting the outcome in AIS patients treated with IVT.

Materials and Methods

1. Study population

Data from this retrospective study were collected at Thammasat University Hospital. Acute ischemic stroke patients who received intravenous thrombolysis treatment from January 2018 to June 2021 were included. Inclusion criteria: [1] patients diagnosed with AIS accepted IVT (rt-PA) treatment within 4.5 hours of stroke onset according to stroke fast track criteria of Thammasat University Hospital, [2] age of 18 to 85 years. Exclusion criteria: [1] history of prior infection or surgery within 2 weeks, [2] underlying disease of malignancy, rheumatoid arthritis, connective tissue disease, [3] chronic liver disease (Child-Pugh > B), [4] chronic kidney disease (serum creatinine > 2.0 mg/dL), and [5] prior abnormalities of platelets and white blood cells. Finally, 434 patients were included in the study.

The Human Research Ethics Committee of Thammasat University (Medicine) approved this study.

2. Data Collection

Base on the clinical manifestation and sign, an experienced clinician determined whether the patient met the clinical case description of acute stroke, and stroke severity was assessed on admission using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score. All patients underwent emergent computerized tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) before IVT to rule out the possibility of hemorrhagic stroke. Baseline clinical characteristics including laboratory examination within 24 hours of admission were collected for all patients, such as complete blood count, fasting blood glucose (FBG), low-density lipoprotein (LDL). PNR was calculated according to platelet counts and neutrophil counts; and demographic information (age, gender), vascular risk factor (hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, atrial fibrillation (AF), current smoking and current drinking), past medical history (antihypertensive therapy, antiplatelet therapy and hypoglycemic therapy), the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission.¹⁰

3. Evaluation Standard

Hypertension is defined as repeated multiple systolic blood pressure ≥ 140 on admission or a history of previous hypertension. Diabetes is defined as a history of previous diabetes or admission to hospital with diabetes mellitus and fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL or HbA1C $\geq 6.5\%$. AF is defined as the any previously known AF episode or electrocardiogram of AF recorded at the time. Hyperlipidemia is defined as a history of hyperlipidemia or admission dyslipidemia and is

one of the following LDL ≥ 100 mg/dL, triglyceride (TG) ≥ 150 mg/dL.¹¹

434 cases were examined with computed tomography (CT) scans or magnetic resonance imaging (MRI), according to the formula $0.5 \times a \times b \times c$ (a: maximum longitudinal diameter; b: maximum transverse diameter perpendicular to a; c: 10 mm slices with infarction) to calculate the infarct volume (12). Defined as $< 5 \text{ cm}^3$ as small infarct volume, $\geq 5 \text{ cm}^3$ as large infarct volume.

4. Outcomes

Four clinical outcome indicators included early neurological deterioration (END), hemorrhagic transformation (HT), delayed neurological deterioration (DND) and poor 3-month outcome. HT was defined as any visible hemorrhage on brain CT or MRI within 24 h after thrombolysis. END was defined as ≥ 4 -point increase in scores on the NIHSS or dead within 24 h after intravenous thrombolysis. DND and 3-months clinical outcome were measured using modified Rankin Scale (mRS). DND defined as poor outcome group (mRS score of 3-6 at discharge date (24 h to 7 d). In 3-months clinical outcome, poor outcome was defined as an mRS score of 3-6 at discharge date (24 h to 7 d) and good outcome was defined as an mRS score of 0-2 at discharge date.

5. Statistical Analysis

Data were analyzed using the Statistical Program for Social Sciences version 22.0 (SPSS, IBM, West Grove, PA, USA). The difference between the 2 groups was tested using the Mann-Whitney U-test for nonparametrically distributed variables. The differences between categorical variables were determined using the χ^2 test. Median with IQR and percentage were used to describe the distribution of continuous and categorical variables, respectively. The receiver operating characteristic (ROC) curve

was used to evaluate the prognosis effect of PNR. $P < 0.05$ was used to establish statistical significance in all comparisons between groups.

Results

1. Clinical characteristics of the study population

Of the 434 patients were analyzed in this study, 169 (40.4%) were female and 249 (59.6%) were male, with the age was 64.5 (53-72) years, NIHSS score on admission average 10 (IQR, 6-16). The most common risk factors are hypertension was found at 71.5%, followed by hyperlipidemia and diabetes, at 66 and 33.7%, respectively. The time from stroke onset to IVT infusion was 170 (124-218) min. Baseline clinical characteristics and outcomes are summarized in Table 1.

2. The Association of PNR Levels with END, HT, DND and poor 3-month outcome

We divided all eligible patients into groups according to the presence or absence of each clinical outcome indicators. The age was higher in END group with statistical significance (70 vs 64, $p = 0.045$). The group with END had higher proportions of other determined/undetermined and large-artery atherosclerosis than those group without END. Baseline blood sugar showed the group with END was higher than those group without END (164.5 vs 109 mg/dL, $p < 0.001$). Infarct volume in the group with END was higher than those group without END (34.42 vs 2.76 ml, $p < 0.001$), as shown in Table 2.

Patients who developed HT had higher proportions of other determined/undetermined, cardioembolic and large-artery atherosclerosis than those without HT, except the proportions of small-artery occlusion in patients who developed

HT was less than those without HT ($p < 0.001$). The group with HT had NIHSS score on admission been higher than those group without HT (13 vs 10, $p = 0.018$). LDL in the group with HT was greater than those group without HT (119 vs 112, $p = 0.001$), as shown in Table 2.

The group with DND had higher age than those group without DND with statistical significance (67 vs 60 years, $p < 0.001$). Patients with hypertension developed a greater percentage of DND than those without hypertension (79.1% vs 62.6%, $p < 0.001$). We found the group with DND had the proportion of other determined/undetermined and large-artery atherosclerosis been greater than those without DND, while the proportion of cardioembolic and small-artery occlusion in the group with DND were significantly less than those group without DND with statistical significance ($p = 0.004$). In DND group had higher NIHSS score on admission than those group without DND (17 vs 7 points, $p < 0.001$), as shown in Table 3.

We found age of the patients who had poor 3-month outcome was 69 years, which was higher than those group had good 3-month outcome been 60 years ($p < 0.001$). A group with poor 3-month outcome had a greater proportion of other determined/undetermined and large-artery atherosclerosis than those group with good 3-month outcome, while a group with poor 3-month outcome had a lower proportion of cardioembolic and small-artery occlusion than those group with good 3-month outcome ($p = 0.002$). NIHSS score on admission in poor 3-month outcome group was higher than those group with good 3-month outcome (14 vs 8, $p < 0.001$). PLR and NLR in the group with poor 3-month outcome was significantly higher than the group with good 3-month outcome (126.57 vs

111.24, $p = 0.021$ and 2.8 vs 2.48, $p = 0.026$). The infarct volume in the group with the poor 3-month outcome had a median of 16.62 ml, which was significantly higher than the group with the good 3-month outcome with a median of 1.46 ml ($p = 0.013$), as shown in Table 3.

Based on the ROC and AUC analysis of platelet-to-neutrophil ratio (PNR) prognostic outcomes for 90-day outcomes in ischemic stroke after intravenous thrombolysis, it was found the optimal cutoff value of the PNR level to predict the 90-day prognosis of stroke patients was 43.4, with sensitivity 60.3% and specificity 52.5%. The PNR was statistically significant 56.2% accurate prognosis for the 90-day outcome in ischemic stroke after intravenous thrombolysis (AUC= 0.562, 95% CI 0.501-0.624, $p = 0.048$), as shown in Figure 1 and Table 4.

The PNR prognostic outcome for DND in ischemic stroke after intravenous thrombolysis, the ROC curve was considered. The optimal cut off value of the PNR level in predicting prognosis for DND in stroke patients was 43.6 with a sensitivity of 67.3% and specificity 51.9%. The PNR was statistically significant 58.4% accurate prognosis

for DND in ischemic stroke after intravenous thrombolysis (AUC = 0.584, 95% CI 0.504-0.664, $p = 0.044$), as shown in Figure 2 and Table 4.

The PNR in prognosis of hemorrhagic transformation in ischemic stroke after intravenous thrombolysis, it was found the optimal cutoff value of the PNR level to predict the prognosis for hemorrhagic transformation in stroke patients was 38.4, with sensitivity 67.0% and specificity 53.3. %. The PNR was statistically significant 60.7% accurate prognosis for hemorrhagic transformation in ischemic stroke after intravenous thrombolysis (AUC = 0.607, 95% CI 0.535-0.678, $p = 0.004$), as shown in Figure 3 and Table 4.

The PNR in the prognosis for END in ischemic stroke after intravenous thrombolysis, it was found the optimal cutoff value of PNR to predicting prognosis for END in stroke patients being 36.3, with sensitivity 68.4% and specificity 45.8%. The PNR was 57.6% accurate prognosis for END in ischemic stroke after intravenous thrombolysis. There was not statistically significant (AUC = 0.576, 95% CI 0.449-0.702, $p = 0.214$), as shown in Figure 4 and Table 4.

Table 1 Clinical characteristics of the study population

Characteristics	No.	%
Age (y), median (IQR)	64.5 (53-72)	
Sex		
Male	249	59.6
Female	169	40.4
Risk factor		
Hypertension	299	71.5
Dyslipidemia	276	66
Diabetes mellitus	141	33.7
Atrial fibrillation/ Atrial flutter	102	24.4
Old CVA	47	11.2
Current smoking	73	17.5
Current alcohol drinking	42	10
Etiology		
Other determined or undetermined	177	42.3
Cardioembolic	102	24.4
Small-artery occlusion	94	22.5
Large-artery atherosclerosis	42	10
Medication		
Antihypertensive therapy	202	45.6
antiplatelet therapy	81	18.3
Hypoglycemic therapy	121	27.3
Time for stroke onset to IVT infusion (min), median (IQR)	170.05 (124-218.25)	
Infarct volume (ml), median (IQR)	3.27 (0.58-24.24)	
Hemorrhagic transformation		
No	342	82
Yes	75	18
PH1	28	6.3
PH2	27	6.1
HI2	12	2.7
HI1	7	1.6
Baseline blood glucose (mg%), median (IQR)	110 (96-141)	
Laboratory tests, median (IQR)		
Hb	13.3 (12.2-14.4)	
WBC ($10^9/L$)	8.4 (6.81-10.51)	
Platelets ($10^9/L$)	227 (192-278)	
Neutrophil ($10^9/L$)	5.14 (3.8-7.06)	
Lymphocyte ($10^9/L$)	1.93 (1.36-2.7)	
PNR	43.73 (32.0-59.04)	
PLR	115.33 (87.17-170.64)	
NLR	2.56 (1.61-4.52)	
PWR	27.07 (21.4-33.99)	
LDL	114.5 (89-143)	
NISHH on admission, median (IQR)	10 (6-16)	
NIHSS score on discharge date (day 1-7), median (IQR)	5 (1-10)	
Outcome events		
Increase NIHSS from baseline or death within 7 days after IV rt-PA		
poor outcome (≥ 4 score)	24	5.7
good outcome (< 4 score)	394	94.3
mRS on admission, median (IQR)	5 (3.75-5)	
poor outcome (3-6)	348	83.3
good outcome (0-2)	70	16.7
mRS on discharge date (day1-7), median (IQR)	3 (1-4)	
poor outcome (3-6)	236	56.5
good outcome (0-2)	182	43.5
mRS at 3 months, median (IQR)	2 (0-4)	
poor outcome (3-6)	168	40.2
good outcome (0-2)	250	59.8

Table 2 Clinical characteristics of patients according to presence/absence of early neurological deterioration and Hemorrhagic transformation after IVT treatment

Variables	Total (n=418)	No END (n=394)	END (n=24)	P-value	No HT (n=342)	HT (n=75)	P-value
Age (y), median (IQR)	64.5(53-72)	64(52-71)	70(58.75-77.25)	0.045*	65(53-72)	64(52-74)	0.939*
Sex, n (%)							
Male	249(59.6)	237(60.2)	12(50)	0.325**	206(60.2)	42(56.0)	0.499**
Female	169(40.4)	157(39.8)	12(50)		136(39.8)	33(44.0)	
Risk factor, n (%)							
Hypertension	299(71.5)	279(71.2)	20(83.3)	0.198**	245(72.1)	53(70.7)	0.808**
Dyslipidemia	276(66.0)	261(66.9)	15(62.5)	0.655**	223(65.8)	52(70.3)	0.458**
Diabetes mellitus	141(33.7)	126(32.1)	15(62.5)	0.002**	114(33.4)	26(34.7)	0.838**
Atrial fibrillation/ Atrial flutter	102(24.4)	97(24.6)	5(20.8)	0.675**	81(23.7)	21(28.0)	0.431**
Old CVA	47(11.2)	44(11.3)	3(12.5)	0.852**	44(13.0)	3(4.0)	0.027**
Current smoking	73(17.5)	70(82.4)	3(100)	0.424**	62(83.8)	10(76.9)	0.546**
Current alcohol drinking	42(10.0)	42(91.3)	0(0)	0.003**	37(90.2)	5(83.3)	0.608**
Etiology, n (%)							
Other determined or undetermined	177(42.3)	161(41.2)	16(66.7)	0.005**	143(42.1)	34(45.3)	< 0.001**
Cardioembolic	102(24.4)	100(25.6)	2(8.3)		73(21.5)	29(38.7)	
Small-artery occlusion	94(22.5)	93(23.8)	1(4.2)		91(26.8)	3(4.0)	
Large-artery atherosclerosis	42(10)	37(9.5)	5(20.8)		33(9.7)	9(12.0)	
Medication, n(%)							
Antihypertensive therapy	202(45.6)	75(19.0)	6(25.0)	0.473**	165(48.2)	37(49.3)	0.864**
Antiplatelet therapy	81(18.3)	191(48.5)	11(45.8)	0.801**	63(18.4)	18(24.0)	0.269**
Hypoglycemic therapy	121(27.3)	111(28.2)	10(41.7)	0.16**	96(28.2)	25(33.3)	0.371**
Infarct volume (ml), median (IQR)	3.27 (0.58-24.24)	2.76(0.45-20.25)	34.42(5.57-303.93)	<0.001*	2.67(0.43-16.88)	13.99(1.11-73.07)	0.389*
Time for stroke onset to IVT infusion (min), median (IQR)	170.05 (124-218.25)	170(122-217)	180.5(147.5-232.25)	0.157*	172(124.85-218.25)	160(124-219)	0.516*
Baseline blood glucose (mg%), median (IQR)	110 (96-141)	109(96-137)	164.5(130.75-200.75)	< 0.001*	110(96-139)	115(98-158)	0.231*
NISHH on admission, median (IQR)	10 (6-16)	10(6-15)	11.5(6-18.5)	0.368*	10(6-15)	13(7-18)	0.018*
Laboratory tests, median (IQR)							
Hb	13.3(12.2-14.4)	13.3(12.2-14.4)	13.2(12.22-14.35)	0.796*	13.3(12.1-14.4)	13.3(12.3-14.4)	z0.735*
WBC (10 ⁹ /L)	8.4 (6.81-10.51)	8.4(6.81-10.4)	8.76(6.7-14.0)	0.306*	8.3(6.78-10.5)	8.7(7.2-10.81)	0.339*
Platelets (10 ⁹ /L)	227 (192-278)	227.05(192-278.5)	220.5(187.03-264)	0.569*	226.55(190.08-280)	229(193.1-278)	0.969*
Neutrophil (10 ⁹ /L)	5.14 (3.8-7.06)	5.14(3.82-6.92)	5.26(3.44-11.06)	0.375*	5.1(3.75-6.92)	5.4(1.01-7.97)	0.153*
Lymphocyte(10 ⁹ /L)	1.93 (1.36-2.7)	1.94(1.36-2.71)	1.71(1.36-2.24)	0.315*	1.94(1.36-2.7)	1.81(1.43-2.69)	0.825*
PNR	43.73 (32.0-59.04)	43.83-32.16-59.61)	38.39(26.95-55.96)	0.214*	44.14(33.45-60.25)	41.98(29.11-56.59)	0.179*
PLR	115.33 (87.17-170.64)	115.29(87.1-170.64)	117.75(95.16-201.13)	0.476*	115.29(87.22-174.67)	120.17(87.18-161.74)	0.907*
NLR	2.56 (1.61-4.52)	2.77(1.92-9.06)	2.77(1.92-9.06)	0.242*	2.54(1.58-4.13)	2.78(1.73-5.66)	0.362*
PWR	27.07 (21.4-33.99)	23.91(20.37-33.43)	23.91(20.37-33.43)	0.238*	27.27(21.4-34.37)	25.57(21.48-33.17)	0.345*
LDL	114.5 (89-143)	114(88.75-143.25)	120(99-136.25)	0.918*	112(87.75-142)	119(93-144)	0.001*
Baseline blood glucose (mg%), median (IQR)	110 (96-141)	109(96-137)	164.5(130.75-200.75)	< 0.001*	110(96-139)	115(98-158)	0.231*
NISHH on admission, median (IQR)	10 (6-16)	10(6-15)	11.5(6-18.5)	0.368*	10(6-15)	13(7-18)	0.018*
Laboratory tests, median (IQR)							
Hb	13.3(12.2-14.4)	13.3(12.2-14.4)	13.2(12.22-14.35)	0.796*	13.3(12.1-14.4)	13.3(12.3-14.4)	z0.735*
WBC (10 ⁹ /L)	8.4 (6.81-10.51)	8.4(6.81-10.4)	8.76(6.7-14.0)	0.306*	8.3(6.78-10.5)	8.7(7.2-10.81)	0.339*
Platelets (10 ⁹ /L)	227 (192-278)	227.05(192-278.5)	220.5(187.03-264)	0.569*	226.55(190.08-280)	229(193.1-278)	0.969*
Neutrophil (10 ⁹ /L)	5.14 (3.8-7.06)	5.14(3.82-6.92)	5.26(3.44-11.06)	0.375*	5.1(3.75-6.92)	5.4(1.01-7.97)	0.153*
Lymphocyte(10 ⁹ /L)	1.93 (1.36-2.7)	1.94(1.36-2.71)	1.71(1.36-2.24)	0.315*	1.94(1.36-2.7)	1.81(1.43-2.69)	0.825*
PNR	43.73 (32.0-59.04)	43.83-32.16-59.61)	38.39(26.95-55.96)	0.214*	44.14(33.45-60.25)	41.98(29.11-56.59)	0.179*
PLR	115.33 (87.17-170.64)	115.29(87.1-170.64)	117.75(95.16-201.13)	0.476*	115.29(87.22-174.67)	120.17(87.18-161.74)	0.907*
NLR	2.56 (1.61-4.52)	2.77(1.92-9.06)	2.77(1.92-9.06)	0.242*	2.54(1.58-4.13)	2.78(1.73-5.66)	0.362*
PWR	27.07 (21.4-33.99)	23.91(20.37-33.43)	23.91(20.37-33.43)	0.238*	27.27(21.4-34.37)	25.57(21.48-33.17)	0.345*
LDL	114.5 (89-143)	114(88.75-143.25)	120(99-136.25)	0.918*	112(87.75-142)	119(93-144)	0.001*

* Mann whitney u test **Chi-square test

Table 3 Clinical characteristics of patients according to presence/absence of DND and 3 months outcome after IVT treatment

Variables	Total (n=418)	No DND (n=182)	DND (n=236)	P-value	Good 3-month (n=250)	Poor 3-month (n=168)	P-value
Age (y), median (IQR)	64.5 (53-72)	60(49-67.25)	67(58-76.75)	< 0.001*	60(50-68)	69(61-75)	< 0.001*
Sex, n (%)							
Male	249(59.6)	120(65.9)	129(54.7)	0.02**	162(64.8)	87(51.8)	0.008**
Female	169(40.4)	62(34.1)	107(45.3)		88(35.2)	81(48.2)	
Risk factor, n (%)							
Hypertension	299(71.5)	114(62.6)	185(79.1)	<0.001**	163(65.2)	136(81.9)	< 0.001**
Dyslipidemia	276(66.0)	113(62.8)	163(69.7)	0.141**	162(65.3)	114(68.7)	0.478**
Diabetes mellitus	141(33.7)	55(30.4)	86(36.4)	0.195**	73(29.3)	68(40.5)	0.018**
Atrial fibrillation/ Atrial flutter	102(24.4)	40(22.0)	62(26.3)	0.311**	53(21.2)	49(29.2)	0.063**
Old CVA	47(11.2)	16(8.8)	31(13.2)	0.16**	24(9.7)	23(13.7)	0.21**
Current smoking	73(17.5)	38(86.4)	35(79.5)	0.395**	52(85.2)	21(77.8)	0.39**
Current alcohol drinking	42(10.0)	20(95.2)	22(84.6)	0.24**	30(88.2)	12(92.3)	0.685**
Etiology, n (%)							
Other determined or undetermined	177(42.3)	69(38.3)	108(46.0)	0.004**	93(37.5)	84(50.3)	0.002**
Cardioembolic	102(24.4)	51(28.3)	51(21.7)		70(28.2)	32(19.2)	
Small-artery occlusion	94(22.5)	50(27.8)	44(18.7)		66(26.6)	28(16.8)	
Large-artery atherosclerosis	42(10)	10(5.6)	32(13.6)		19(7.7)	23(13.8)	
Medication, n (%)							
Antihypertensive therapy	202(45.6)	81(44.5)	121(51.3)	0.17**	111(44.4)	91(54.2)	0.05**
Antiplatelet therapy	81(18.3)	31(17.0)	50(21.2)	0.287**	44(17.6)	37(22.0)	0.262**
Hypoglycemic therapy	121(27.3)	53(29.1)	68(28.9)	0.967**	71(28.5)	50(29.8)	0.783**
Infarct volume (ml), median (IQR)	3.27 (0.58-24.24)	1.16(0.05-7.88)	7.61(1.53-63.41)	0.36*	1.46(0.13-7.93)	16.62(2.51-103.09)	0.013*
Time for stroke onset to IVT infusion (min), median (IQR)	170.05 (124-218.25)	182(0-125)	167.5(120-219.5)	0.528*	173.5(125-218)	166.5(120-220)	0.306*
Baseline blood glucose (mg%), median (IQR)	110 (96-141)	105(92.75-128.5)	117(98-152.75)	< 0.001*	107(94-131)	123(100.25-160.75)	< 0.001*
NISHH on admission, median (IQR)	10 (6-16)	7(5-12)	13(8-18)	< 0.001*	8(5-12)	14(9.25-18)	< 0.001*
Laboratory tests, median (IQR)							
Hb	13.3(12.2-14.4)	13.4(12.5-13.4)	13.2(11.9-14.3)	0.075*	13.5(12.5-14.6)	12.8(11.63-14.08)	< 0.001*
WBC (10 ⁹ /L)	8.4 (6.81-10.51)	8.7(7.2-10.3)	8.16(6.7-10.6)	0.391*	8.56(7.08-10.35)	8.11(6.63-10.75)	0.505*
Platelets (10 ⁹ /L)	227 (192-278)	232.55(199.08-280.5)	220.1(185.03-272.75)	0.162*	227.05(195.75-278)	224.6(184.25-279.5)	0.409*
Neutrophil (10 ⁹ /L)	5.14 (3.8-7.06)	5.2(3.89-6.83)	5.07(3.74-7.53)	0.965*	5.14(3.8-6.83)	5.13(3.81-7.63)	0.709*
Lymphocyte (10 ⁹ /L)	1.93 (1.36-2.7)	2.08(1.47-2.98)	1.81(1.28-2.48)	0.003*	2.04(1.41-2.93)	1.77(1.29-2.33)	0.005*
PNR	43.73 (32.0-59.04)	44.53(32.08-62.53)	43.29(31.77-56.98)	0.357*	44.4(32.46-62.63)	43.14(30.93-56.31)	0.286*
PLR	115.33 (87.17-170.64)	111.1(79.83-161.09)	121.91(92.51-180.08)	0.023*	111.24(81.33-165.56)	126.57(94.57-182.56)	0.021*
NLR	2.56 (1.61-4.52)	2.47(1.54-3.96)	2.66(1.73-5.07)	0.055*	2.48(1.49-4.09)	2.80(1.85-5.04)	0.026*
PWR	27.07 (21.4-33.99)	27.32(21.16-33.90)	26.78(21.44-34.11)	0.748*	27.12(21.14-34.13)	26.88(21.51-33.85)	0.887*
LDL	114.5 (89-143)	117(93.75-142)	112(85.25-144)	< 0.001*	119(93-144)	107(79.5-136)	< 0.001*

* Mann whitney u test **Chi-square test

Table 4 Diagnostic values of the PNR for four outcome events.

	Outcome Events	Threshold	AUC	95% CI	Sensitivity, %	Specificity, %	P-value
Baseline PNR	END	36.3	0.576	0.449-0.702	68.40%	45.80%	0.214
	HT	38.4	0.607	0.535-0.678	67%	53.30%	0.004
	DND	43.6	0.584	0.504-0.664	67.30%	51.90%	0.044
	Poor 3-month outcome	43.4	0.562	0.501-0.624	60.30%	52.50%	0.048

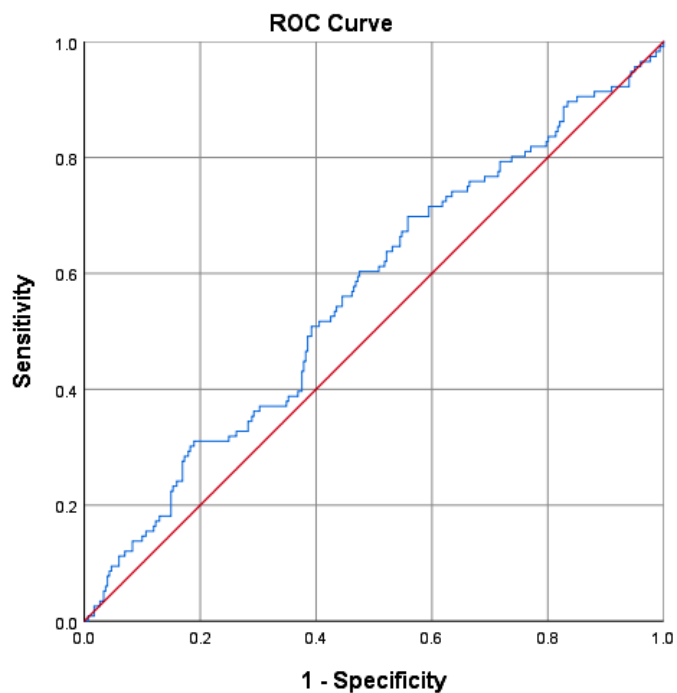


Figure 1 Receiver operating characteristic curve (ROC) of platelets to neutrophil ratio (PNR) for predict 90-days outcome in acute ischemic stroke after IVT

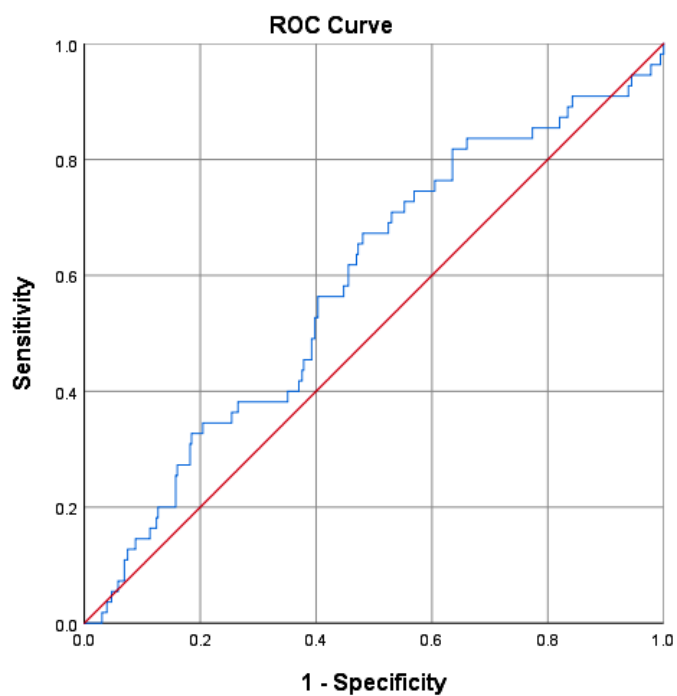


Figure 2 Receiver operating characteristic curve (ROC) of platelets to neutrophil ratio (PNR) for predict delay neurological deterioration (DND) in acute ischemic stroke after IVT

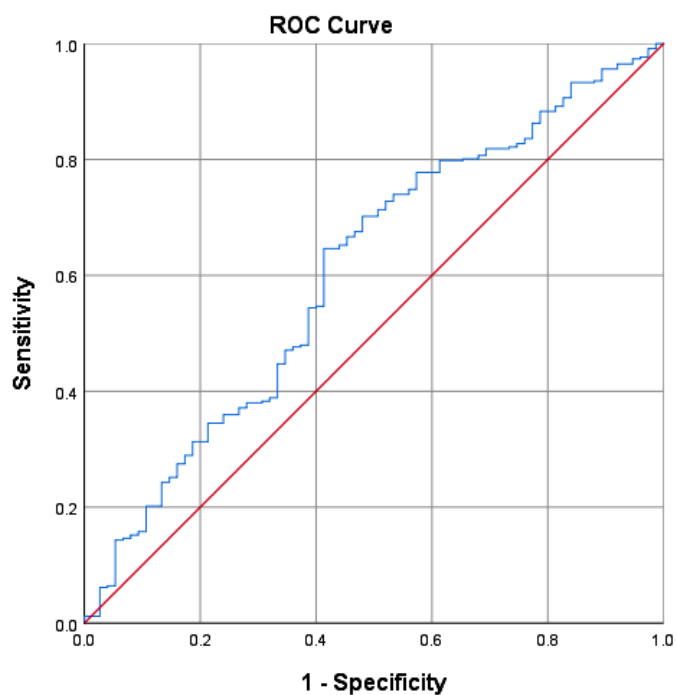


Figure 3 Receiver operating characteristic curve (ROC) of platelets to neutrophil ratio (PNR) for predict hemorrhagic transformation (HT) in acute ischemic stroke after IVT

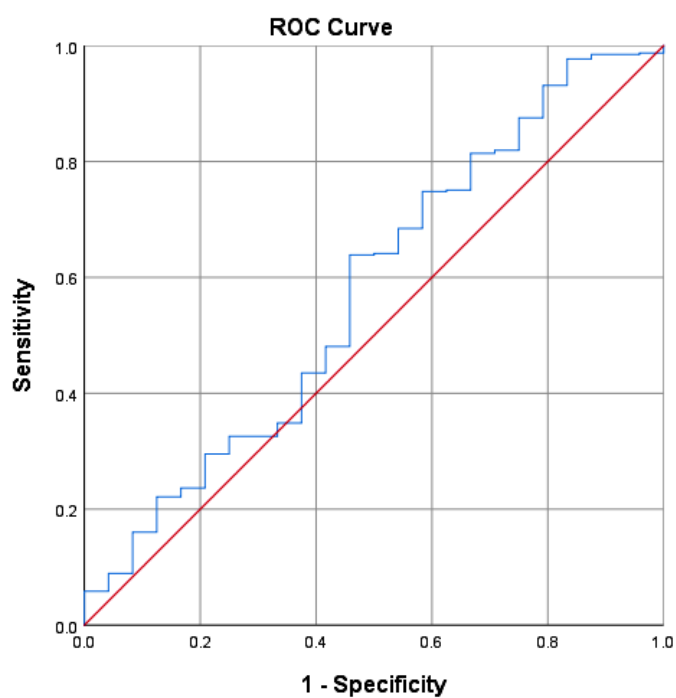


Figure 4 Receiver operating characteristic curve (ROC) of platelets to neutrophil ratio (PNR) for predict early neurological deterioration (END) in acute ischemic stroke after IVT

Discussion

In this study, we found that PNR was associated with poor 3-months clinical outcome, HT and DND. Lower PNR level was associated with worse outcomes. Our results indicated that PNR level might become a new predictor of prognosis and complications in patients with acute ischemic stroke after IVT.

As a new parameter put forward recently, the research of PNR in the stroke field is still rare. The study of Jin et al.⁹ indicated that PNR might be an autocephaly protective predictor for 90-days outcome in acute ischemic stroke (AIS). They also suggested that lower PNR level was associated with short-term adverse outcomes. Similarly, the study of Wang et al.¹³ found that post-IVT PNR was independently associated with END, HT, DND and poor 3-month outcome. Lower PNR can predict a worse outcome. In addition, several studies found PNR was correlated with thrombosis.¹⁴ For example, Long et al.¹⁵ proposed that PNR might be an indicator of blood hypercoagulable state, and an increased PNR level may induce a gastric cancer-related ischemic stroke. However, the relationship between PNR and the prognosis of IVT patients has not been explored. Besides, the platelet-neutrophil crosstalk is increase recognized as a driver of inflammation and thrombosis¹⁶, and in the process of the AIS, the form of the intravascular thrombosis and the inflammation response could cause the decrease of platelets and increase of neutrophils, which ultimately accounted for decrease of PNR levels. Therefore, we reasonably found that the low levels of PNR were independently associated with poor outcome for AIS. Thus, the indicator of PNR may be a novel predictor for the prognosis of AIS patients receiving thrombolysis.

For another, combined with the thrombolysis, the symptoms could get worsen more easier due to the symptomatic intracranial hemorrhage. A mount of studies revealed that decreased platelets and increased neutrophils could account for symptomatic intracranial hemorrhage.¹⁷⁻¹⁹ Moreover, according to Gensicke et al.²⁰, decreasing platelet counts are associated with the occurrence of HT in IVT-treated stroke patients. They assessed the potential mechanism for explaining the relationship between poor outcome and neutrophil in the disruption of the blood-brain barrier by releasing MMP-9 and increased reactive oxygen and nitrogen species.¹⁹ All above studies suggested that PNR could be a potential predictor for prognosis of patients.

Compared with other studies, there was several advantages to our study. First, based on a large sample size, our result became more reliable and convincing. Second, to the best knowledge, it was one of few that focused on the association between PNR and prognosis in IVT-treated AIS patients. However, our results should be considered in the context of several limitations. First, the study had all of common drawbacks retrospective studies, and a further confounder may exist. Second, all data were collected only in one hospital, and it might lead to selection bias. Third, PNR level were recorded only once on admission and were not monitored dynamically. Finally, many diseases and infection may affect inflammation that occurred during treatment were not taken into consideration.

Conclusion

In summary, we found PNR was independently associated with poor 3-month outcome (mRS ≥ 3), hemorrhagic transformation and delay neurological

deterioration. Lower PNR could predict a worse outcome. This finding could help neurologists predict stroke outcome in clinical setting. Further prospective studies with larger sample sizes and dynamic PNR are warranted.

References

- Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2018;25:35-40.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [document on the Internet]. 2014.
- Ministry of Public Health. eHealth Strategy, Ministry of Public Health, Thailand (2017-2026). 2017:25-35.
- Marler J. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
- Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, et al. Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; 53:409-30.
- Chen Y, Xiao Y, Lin Z, Xiao X, He C, Bihl JC, et al. The Role of circulating platelets microparticles and platelet parameters in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2313-20.
- Easton AS. Neutrophils and stroke - can neutrophils mitigate disease in the central nervous system? *Int Immunopharmacol* 2013;17:1218-25.
- Perez-de-Puig I, Miro-Mur F, Ferrer-Ferrer M, Gelpi E, Pedragosa J, Justicia C, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. *Acta Neuropathol* 2015;129:239-57.
- Jin P, Li X, Chen J, Zhang Z, Hu W, Chen L, et al. Platelet-to-neutrophil ratio is a prognostic marker for 90-days outcome in acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2019;63:110-5.
- Brott T, CP O, Jr HPA, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-70.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41: 111-88.
- JR S, LR G, PW S, M V, ES R, MH L, et al. ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology* 2009;72:2104-10.
- Wang MQ, Sun YY, Wang Y, Yan XL, Jin H, Sun X, et al. Platelet-to-neutrophil ratio after intravenous thrombolysis predicts unfavorable outcomes in acute ischemic stroke. *Curr Neurovasc Res* 2020;17:411-9.
- Ren B, Duan M, Liu Z, Xu D, Liu D, Zhang J, et al. Fibrinogen, Neutrophil-to-lymphocyte rate and platelet-to-neutrophil rate as novel acute phase indicators in patients with thromboangiitis obliterans. *Ann Vasc Surg* 2020;65:137-44.
- Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol* 2018;24:2818-32.
- Garcia-Culebras A, Duran-Laforet V, Pena-Martinez C, Ballesteros I, Pradiello JM, Diaz-Guzman J, et al. Myeloid cells as therapeutic targets in neuroinflammation after stroke: Specific roles of neutrophils and neutrophil-platelet interactions. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38: 2150-64.
- Monch S, Boeckh-Behrens T, Kreiser K, Blum P, Hedderich D, Maegerlein C, et al. Thrombocytopenia and declines in platelet counts: predictors of mortality and outcome after mechanical thrombectomy. *J Neurol* 2019;266:1588-95.
- Desai SM, Mehta A, Morrison AA, Gross BA, Jankowitz BT, Jovin TG, et al. Endovascular thrombectomy, platelet count, and intracranial hemorrhage. *World Neurosurg* 2019;127:e1039-e43.
- Ilaria Maestrini, Daniel Strbian, Gautier S, Elena Haapaniemi, Solène Moulin, Tiina Sairanen, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology* 2015;85: 1408-16.
- Gensicke H, Al Sultan AS, Strbian D, Hametner C, Zinkstok SM, Moulin S, et al. Intravenous thrombolysis and platelet count. *Neurology* 2018;90:e690-e7.

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 42 ปี ไม่มีประวัติเจ็บป่วยก่อนหน้านี้มาด้วยอาการก้าวเดินลำบาก โคลงเคลง 1 ปี 4 เดือนก่อนมา รพ. โดยมีประวัติคนในครอบครัวมีลักษณะเดียวกับผู้ป่วย ตรวจร่างกายพบลักษณะเข้าได้กับการสูญเสียการทรงตัวของสมองน้อย (cerebellar ataxia) ผลการตรวจทางพันธุกรรมยืนยันการวินิจฉัยโรค Spinocerebellar ataxia 3

คำสำคัญ: Spinocerebellar ataxia, Genetic ataxia

บทนำ

Spinocerebellar ataxia (SCA) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการสูญเสียการทรงตัวจากพยาธิสภาพของสมองน้อย (cerebellar ataxia) ในปัจจุบันถือเป็นโรคที่พบไม่บ่อยและมีอุบัติการณ์การเกิดโรค 2.7-5.6 ต่อประชากรโลก 100,000 ราย นอกจากอาการสูญเสียการทรงตัว ผู้ป่วยยังมีอาการอื่นๆ ทางระบบประสาท ได้แก่ saccadic abnormalities, ophthalmoplegia, extrapyramidal features เป็นต้น ซึ่งทำให้เกิดความสับสนในการวินิจฉัยสำหรับประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป นอกจากนี้โรงพยาบาลในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในการส่งตรวจทางพันธุกรรมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยอีกด้วย ทำให้เกิดความละเลยในการวินิจฉัยและการให้ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรคแก่ผู้ป่วย

ผู้เขียนจึงจัดทำกรณีศึกษาฉบับนี้โดยมีจุดประสงค์ให้ประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปเห็นความสำคัญของการวินิจฉัยโรค SCA และส่งเสริมความรู้ในการส่งตรวจทางพันธุกรรมสำหรับโรงพยาบาลในประเทศไทยให้เป็นที่แพร่หลายมากขึ้น ความรู้เกี่ยวกับลักษณะอาการและอาการแสดงที่เข้าได้หรือจำเพาะกับตัวโรค spinocerebellar ataxia ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และเป็นประโยชน์ทั้งกับตัวผู้ป่วยในเรื่องแนวทางการรักษา และการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในแง่อุบัติการณ์ และแนวทางการรักษาในอนาคต

Spinocerebellar Ataxia Type III

อภิวุฒิ เกิดดอนแฝก,
วงศ์พร เพ็ญปทุม

อภิวุฒิ เกิดดอนแฝก¹, วงศ์พร เพ็ญปทุม²

¹โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา อ.ศรีราชา จ.ชลบุรี

²ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้รับพิจารณาบทความ:

อภิวุฒิ เกิดดอนแฝก

โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา อ.ศรีราชา จ.ชลบุรี 20110

Email: bkmedswu25@gmail.com

รายงานผู้ป่วย

ข้อมูลผู้ป่วย: หญิงไทยคู่ อายุ 42 ปี อาชีพ แม่บ้าน
ภูมิลำเนา จังหวัดชลบุรี

ที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดชลบุรี

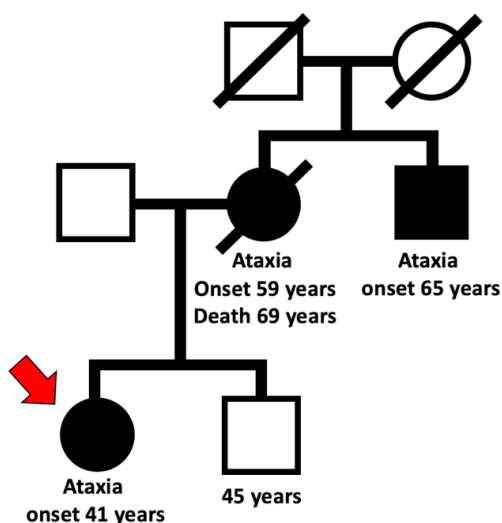
อาการสำคัญ: อาการก้าวเดินลำบาก โคลงเคลง 1 ปี 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล (รพ.)

ประวัติปัจจุบัน: 1 ปีก่อนมา รพ. ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกมีอาการทรงตัวลำบาก สังเกตเวลาเดินนานๆ หรือเวลาขึ้นทำงานบ้านนานๆ จะรู้สึกโคลงเคลงทรงตัวไม่ได้ เวลาเดินรู้สึกเดินได้ไม่ตรงทางเหมือนปกติ แต่ยังไม่ต้องใช้มือเกาะเดิน ยังคงสามารถทำกิจวัตรประจำวันต่างๆ ได้ตามปกติ ญาติสังเกตว่าเวลาพูดผู้ป่วยมีเสียงเปลี่ยนเล็กน้อย แต่ยังฟังได้รู้เรื่องดี ทานอาหารได้ไม่มีล้มลุก ปฏิเสธอาการมองเห็นภาพซ้อน อาการอ่อนแรง อาการชา 4 เดือนก่อนมา รพ. อาการทรงตัวลำบากและเดินเซเป็นมากขึ้น ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันต่างๆ ได้ตามปกติ เดินทรงตัวลำบาก ต้องพยายามใช้มือเกาะกับทางเดินเพื่อเดินภายในบ้าน เริ่มออกจากบ้านน้อยลง ญาติสังเกตว่าเวลาพูดผู้ป่วยเสียงเปลี่ยนมากขึ้น และเห็นว่าอาการทรงตัวลำบากและเดินเซเป็นมากขึ้น จึงพิจารณาพาผู้ป่วยมา รพ.

ประวัติเพิ่มเติม ปฏิเสธการใช้ยาสมุนไพร สารเสพติด

ประวัติอดีต ปฏิเสธโรคประจำตัว

ประวัติครอบครัว ตามพงศาวดารที่แนบมา



ตรวจร่างกายทั่วไป:

GA: A Thai female, good consciousness, followed to commands, oriented to time place person.

V/S: BT 37.0 °C, HR 75 bpm, BP 130/70 mmHg., RR 14/min, SpO2 Room air 99%, BW 55 Kg, HT 165 cm. (no orthostatic hypotension)

HEENT: no pale conjunctivae, anicteric sclerae

Lymph node: no palpable lymph node

Heart: normal S1 S2, no murmur

Lungs: normal and equal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: no surgical scar, no distension, normoactive bowel sound, soft, not tender, liver and spleen can't be palpated

Extremities: no pitting edema

Neurological examination:

Consciousness: good consciousness, oriented to time place person

Cranial nerve

CN II: pupil 3 mm. RTLBE, RAPD negative

CN III-IV-VI: slow horizontal saccades, no ptosis, full EOM

CN V : normal pinprick and light touch sensation of V1 V2 V3 areas, corneal reflex-normal both, muscle of mastication-normal power

CN VII: no facial weakness

CN VIII: normal

CN IX,X: normal gag reflex, uvula at midline

CN XI: normal power sternocleidomastoid and trapezius muscles

CN XII: no tongue deviation, no tongue atrophy

Motor system: normal tone, motor power Gr.V all, no fasciculation

Sensory: intact pinprick and vibratory sensation

DTR: 2+ all, no spastic tone

BBK: plantar response both

Clonus: absent both

Cerebellar sign: bilateral gaze-evoked nystagmus, impaired finger to nose and heel to knee tests at bilateral sides, dysidiadochokinesia at bilateral sides
Gait and posture: truncal ataxia, wide based gait, impaired tandem gait
Stiff neck: negative

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 13.1, Hct 39, MCV 69.6, WBC 7,100 N% 38 L% 44 Plt 330,000

LFT: Albumin 4.3, Globulin 2.3, TB 0.5, DB 0.1, AST 24, ALT 28, ALP 39

Electrolyte: Na 138, K 3.60, Cl 92, HCO₃ 24

BUN/Cr: 14/0.8

LP: Open pressure 16 cmH₂O, Clear, colorless, WBC 3, Mono 100%, RBC 0, Sugar 71/110 mg%, Protein 17

Anti-HIV: negative

Anti-Syphilis : negative

Serum protein electrophoresis showed no paraprotein detected.

Serum unclassified antibody : negative

Serum antiganglioside antibody: negative

Vitamin B12 level : 634 pg/mL (180-914 pg/mL)

MRI brain with Gd injection: Generalized cerebellar atrophy, The rest of brain parenchyma shows normal signal intensity.

Genetic test: This patient carries a heterozygous expansion of (CAG) repeats in ATXN3 gene (72 repeats) which is *consistent with a diagnosis of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3)*. Clinical significance: Autosomal dominant, full penetrance

แพทย์ให้การวินิจฉัยเป็นโรค spinocerebellar ataxia subtype 3 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการทำกายภาพบำบัด ร่วมกับพิจารณาให้รับยา Varenicline แต่เนื่องจากเป็นช่วงที่ยาหมดจึงได้รับการทำกายภาพบำบัดเพียงอย่างเดียว และนัดมาติดตามอาการอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับการอธิบายถึงตัวโรค

และการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (genetic counselling) ร่วมด้วย

วิจารณ์

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 42 ปี ข้อมูลการเจ็บป่วยสำคัญ ได้แก่ chronic progressive cerebellar ataxia with a family history 1 ปี 4 เดือนก่อนมา รพ. โดยผู้ป่วยมีอาการสูญเสียการทรงตัวที่เข้าได้กับรอยโรคบริเวณสมองน้อย (cerebellar ataxia) ซึ่งมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรังมานานกว่า 1 ปี และมีอาการรุนแรงมากขึ้น ร่วมกับมีประวัติคนในครอบครัวที่มีอาการในลักษณะเดียวกับผู้ป่วยได้แก่ มารดาและพี่ชายของมารดาซึ่งอายุที่เริ่มมีอาการของทั้งคู่จะมากกว่าของผู้ป่วย โดยจากประวัติทั้งหมดทำให้คิดถึงสาเหตุของโรคทางพันธุกรรมในลักษณะการถ่ายทอดแบบยีนเด่นของโครโมโซมร่างกาย (autosomal dominant inheritance) มากที่สุดจากที่มีลักษณะที่พบอาการในทุกรุ่น ทุกเพศของครอบครัว รวมถึงลักษณะแอนติซิเพชัน (anticipation) หรือปรากฏการณ์ที่ลักษณะอาการของโรคทางพันธุกรรมจะเพิ่มมากขึ้น และอายุน้อยลงในรุ่นถัดไป ประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปควรให้การวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม SCA 2 หรือ 3 ซึ่งพบพยาธิสภาพของการเคลื่อนไหวของตาได้บ่อย โดยมีรายงาน slow saccade ใน SCA 2 มากที่สุด อย่างไรก็ตาม slow saccade สามารถพบได้ใน SCA ชนิดอื่นเช่นกัน¹ จากผลการยืนยันทางพันธุกรรมในผู้ป่วยรายนี้คือ SCA 3

SCA ถือเป็นโรคในกลุ่มโรคทางพันธุกรรมในกลุ่มอาการที่สูญเสียการทรงตัวของสมองน้อย (cerebellar ataxia) มีลักษณะอาการและอาการแสดงทั้งอาการสูญเสียการทรงตัว (cerebellar ataxia) และอาการอื่นๆ (non-ataxia) ประกอบไปด้วย saccadic abnormalities, ophthalmoplegia, extrapyramidal features หรือ ความผิดปกติทางด้านความจำและพุทธิปัญญา SCA เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ทั่วโลก 2.7-5.6 รายต่อ 100,000 ประชากร¹⁻⁴ อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่เป็นชาวเอเชียประมาณร้อยละ 60 ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่นของ

โครโมโซมร่างกาย (autosomal dominant inheritance) เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้บ่อยในชาวเอเชีย จึงเป็นโรคที่ประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปควรให้ความสำคัญ ด้วยอาการของโรคที่หลากหลายทำให้บางครั้งเกิดความสับสนในการวินิจฉัยสำหรับประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป นอกจากนี้โรงพยาบาลในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในการส่งตรวจทางพันธุกรรม ทั้งการขาดแคลนห้องปฏิบัติการและบุคลากรสำหรับการส่งตรวจในต่างจังหวัด การขาดแคลนความรู้ในข้อบ่งชี้การส่งตรวจ รวมถึงปัญหาด้านการเงินในการส่งตรวจของผู้ป่วย ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นผลจากนโยบายทางสาธารณสุขที่ยังไม่สนับสนุนการส่งตรวจทางพันธุกรรม ทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือการยืนยันการวินิจฉัยที่ชัดเจน

SCA ในประเทศแถบเอเชียมีลักษณะอาการที่หลากหลายและมีอุบัติการณ์แตกต่างกันตามแต่ละประเทศที่พบ เช่น SCA 36 จะมีความเสื่อมอย่างต่อเนื่องของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neuron disease) SCA 12 จะมีอาการสั่นที่พบในระยะแรก เป็นต้น² ในประเทศไทย SCA 3 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด ชนิดที่พบได้บ่อยรองลงมา ได้แก่ Spinocerebellar ataxia 1, 2 และ 6 ตามลำดับ¹

SCA 3 มีอาการแสดงที่สำคัญ ได้แก่ cock walk gait, staring eye และสามารถตรวจพบ slow saccade ได้ แต่ไม่พบบ่อยเช่นเดียวกับ SCA 2 อย่างไรก็ตาม การตรวจพบ slow saccade ในผู้ป่วยไทยไม่ได้จำเพาะกับ SCA 2 แต่สามารถพบได้ใน SCA หลายชนิด (ตารางที่ 1 สรุป SCA ที่พบได้บ่อยในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชีย)²

ในปัจจุบันโรค SCA ในประเทศไทยและประเทศในภูมิภาคเอเชียยังเป็นโรคที่ขาดข้อมูลทั้งในแง่อุบัติการณ์ การเกิดโรค รวมถึงอาการและอาการแสดงในแต่ละชนิดจากสาเหตุ 2 ปัจจัย ได้แก่ ข้อจำกัดในการส่งตรวจทางพันธุกรรม ทั้งจากปัญหาทางค่าใช้จ่าย การตระหนักถึงตัวโรค และจากการขาดการรายงานผู้ป่วย² ผู้เขียนจึงได้รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย เพื่อเผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับอาการของโรค SCA และ ส่งเสริมการส่งตรวจทาง

พันธุกรรมในโรงพยาบาลต่างจังหวัดให้แพร่หลายมากขึ้น อันจะนำไปสู่การสนับสนุนนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขในการส่งตรวจทางพันธุกรรมและการรักษาผู้ป่วยทางพันธุกรรมในอนาคต

การรักษา SCA ประกอบด้วย การรักษาโดยใช้ยา ได้แก่ Riluzole, Valproic acid, Branched-chain amino acid (BCAA) รวมถึง Varenicline เป็นต้น และการรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การกายภาพบำบัด (neuromodulation) รวมถึงการผ่าตัดกระตุ้นสมองส่วนลึกด้วยไฟฟ้า (ตารางที่ 2 สรุปการรักษาทางยาและการกายภาพบำบัด) ซึ่งการรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการกายภาพบำบัด สำหรับผู้ป่วยในกรณีศึกษาที่ได้รับ การรักษาโดยด้วยการทำกายภาพบำบัด ร่วมกับพิจารณาให้รับยา Varenicline แต่เนื่องจากเป็นช่วงที่ยาหมด จึงได้รับการทำกายภาพบำบัดเพียงอย่างเดียว และนัดมาติดตามอาการอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับโอกาสการเกิดโรคของญาติสายตรงในครอบครัวรายอื่น ซึ่งมีโอกาสเกิดโรค SCA 3 ได้ร้อยละ 75 ตามหลัก autosomal dominant inheritance

การส่งตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วย SCA ในประเทศไทยปัจจุบันสามารถส่งตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยได้ที่โรงพยาบาลศิริราช เป็นการส่งตรวจเพื่อหา SCA 1,2,3,6,7,12 และ 17 ซึ่งหากประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปสงสัยโรคทางพันธุกรรมสามารถติดต่อมาที่โรงพยาบาลดังกล่าวเพื่อส่งตรวจทางพันธุกรรมเพิ่มเติม

จะเห็นได้ว่าโรค SCA เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์การเกิดทั่วโลกไม่สูง แต่พบเป็นส่วนใหญ่ในประชากรเอเชีย อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรเอเชีย และยังเป็นโรคที่ไม่มีการรักษาเพื่อให้หายขาดได้ ดังนั้นหากประสาทแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปทราบลักษณะอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรคนี้ ร่วมกับให้ความสำคัญกับการส่งตรวจทางพันธุกรรม จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง เป็นประโยชน์ต่อการรักษาเพิ่มเติมทั้งในแง่อุบัติการณ์ และการพัฒนาแนวทางการรักษาเพิ่มเติมในอนาคต

ตารางที่ 1 สรุป SCA ที่พบได้บ่อยในประเทศไทยและภูมิภาคเอเชีย²

ประเทศ	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA7	SCA12	SCA17	SCA31	DRPLA	Unknown
จีน	6.3%	6.5%	50.1%	1.9%	1.3%					33.3%
อินเดีย	14.3%	25.1%	6.5%	0.3%		3.7%				38.5%
ญี่ปุ่น	5.5%	2.0%	24.9%	26.0%				8.8%	7.0%	23.4%
สิงคโปร์	3.5%	19.4%	52.9%	2.6%					3.4%	
เกาหลีใต้	7.3%	29.6%	25.6%	17%	7.6%		5.1%			30.5%
ไต้หวัน	3.3%	10.9%	39.7%	5.4%	2%					38%
ไทย	12%	10%	19%	2%						57%

ตารางที่ 2 สรุปการรักษาทางยาและการกายภาพบำบัดในผู้ป่วย SCA⁵

ชนิดการรักษา	ขนาดและวิธีการ	กลุ่มเป้าหมาย	ระดับคำแนะนำ	คุณภาพของหลักฐานสนับสนุน
ยา				
Riluzole	50 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 12 เดือน	SCA	I	A
Valproic acid	1,200 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 12 สัปดาห์	SCA3	II	B
BCAA	1.5 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละครั้ง ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA3	II	B
Trehalose แบบฉีด	15-30 กรัม, 10%, สัปดาห์ละครั้ง ระยะเวลา 24 สัปดาห์	SCA3	II	B
Varenicline	1 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA3	II	-*
แบบไม่ใช้ยา				
การฟื้นฟูสมรรถภาพ				
Neurorehabitation	ครั้งละ 6 ชั่วโมง 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 24 สัปดาห์	SCA2	II	B
Neurorehabitation	ครั้งละ 2 ชั่วโมง 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 24 สัปดาห์	SCA7	II	B
Immediate in-patient neurorehabitation	ครั้งละ 2 ชั่วโมงในวันธรรมดา 1 ชั่วโมงในวันหยุด ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA6	I	A
Videogame-adapted balance exercises	ครั้งละ 40 นาที 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA31	II	B
Home-based cycling regimen	ครั้งละ 15 นาที 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 4 สัปดาห์	SCA	II	B

*Varenicline ช่วยลดอาการในบางส่วนของตัวชี้วัดในเรื่องการสูญเสียการทรงตัว (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia: SARA) ได้แก่ gait, stance และ fast alternating hand movement แต่ไม่ใช่ทั้งหมด

References

- Boonkongchuen P, Pongpakdee S, Jindahra P, et al. Clinical analysis of adult-onset spinocerebellar ataxias in Thailand. BMC Neurol 2014;14:75.
- Teije van Prooijje, Ibrahim NM, Azmin S, et al. Spinocerebellar ataxias in Asia: Prevalence, phenotypes and management. Parkinsonism & Related Disorders 2021;92:112-8.
- Sura T, Eu-ahsunthornwattana J, Youngcharoen S, et al. Frequencies of spinocerebellar ataxia subtypes in Thailand: window to the population history?. J Hum Genet 2009;54:284-8.
- Choubtum L, Witoonpanich P, Hanchaiphoboonkul S, et al. Analysis of SCA8, SCA10, SCA12, SCA17 and SCA19 in patients with unknown spinocerebellar ataxia: A Thai multicentre study. BMC Neurol 2015;15:166.
- Yap KH, Azmin S, Hamzah JC, et al. Pharmacological and non-pharmacological management of spinocerebellar ataxia: A systematic review. J Neurol 2022;269:2315-37.



พิมพ์ที่ : โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา 232/199 ถ.ศรีจันทร์ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000
Tel. 043-466444, 081-7174207 Fax. 043-466863 E-mail : klungpress@hotmail.com 2565