



วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Journal of Neurology
www.thaijoneuro.com

ศูนย์ประสาทวิทยาและประสาทศัลยศาสตร์

Thai Journal of Neurology



Thai Journal of Neurology
Volume 39 No. 3 July - September 2023

ISSN : 2228 - 9801

วารสาร

ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 กรกฎาคม - กันยายน 2566

ประสาทวิทยา

แห่งประเทศไทย

TOPIC REVIEW

- ยา Nootropic ในประเทศไทย 1

ORIGINAL ARTICLE

- Role of Etifoxine as an Adjunctive Treatment in Patients with Drug-Resistant Epilepsy with Comorbid Anxiety Symptoms 12
- การบริการผู้ป่วยนอก โรคระบบประสาท 24
- The Mortality of Tuberculous Meningitis in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital 30

นานาชาติ:

- โรคหลอดเลือดสมอง อดีต ปัจจุบัน และอนาคต 38
- COVID-19: Crisis to Chance 43

บทคัดย่อ

- งานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ต่อยอด สาขาประสาทวิทยา ที่จบการศึกษาในปี 2564 46
- งานวิจัยในการประชุมวิชาการ ประจำปี 2566 ครั้งที่ 12 สมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย ระหว่างวันที่ 16-18 กุมภาพันธ์ 2566 94

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



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

คณะบรรณาธิการของวารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย

บรรณาธิการหลัก

ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

อนุสาขาวิชาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บรรณาธิการร่วม

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1. นพ.เมธา อภิวัฒน์นากุล | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 2. พญ.ชวัลรัตน์ หวังพลพัฒน์ศิริ | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 3. นพ.สุรศักดิ์ โกมลจันทร์ | กลุ่มงานประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา |
| 4. นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| 5. รศ.นพ.พรชัย สกิตร์ปัญญา | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ |
| 6. พอ.(พิเศษ) โยธิน ชินวลัญช์ | แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า |
| 7. พอ.(พิเศษ) เฉษฐา อุดมมงคล | แผนกประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า |
| 8. พศ.นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มภัย | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 9. นพ.ดำรงวิทย์ สุขจินตนากาญจน์ | กลุ่มงานประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี |
| 10. พญ.สิริภัสรา พูลพล | กลุ่มงานประสาทวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี |
| 11. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุลทักันทรากร | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 12. รศ.นพ.สมบัติ นุ่มทวีพงษ์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ |
| 13. พศ.นพ.ณรงค์เกียรติ เกษมทรัพย์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น |
| 14. ศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 15. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์ | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล |
| 16. พศ.นพ.สุพจน์ ตูลยาเดชาเนก | สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี |

คณะบรรณาธิการ

ประธานวิชาการสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการสมาคมหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการสมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการชมรมโรคพาร์กินสันแห่งประเทศไทย

ประธานวิชาการชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะ

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. 2566-2568

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 1. พญ.ทัศนีย์ ตันตฤทธิศักดิ์ | นายกสมาคม |
| 2. ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า | อุปนายก คนที่ 1 และบรรณาธิการวารสาร |
| 3. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุณทัณฑ์กรากร | อุปนายก คนที่ 2 |
| 4. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์ | เลขาธิการ และประธานฝ่ายพัฒนาหลักสูตรและกระบวนการ
ฝึกอบรมและสอบแพทย์ประจำบ้าน สาขาประสาทวิทยา |
| 5. นพ.เมธา อภิวัฒน์กุล | เทรียนูญิก และรองเลขาธิการ |
| 6. พศ.ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร | ประธานฝ่ายวิชาการ |
| 7. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ | ประธานฝ่ายวิจัย และวิเทศสัมพันธ์ |
| 8. พ.อ.นพ.เจษฎา อุดมมงคล | ปฏิคม และประชาสัมพันธ์ |
| 9. พศ.นพ.สุรัตน์ ตันประเวช | นายทะเบียน และเว็บไซต์ |
| 10. รศ.นพ.สมบัติ ช่มุ่งทวีพงษา | กรรมการกลาง และฝ่ายจริยธรรม |
| 11. พ.อ.พญ.พาสิริ สุทธินามสุวรรณ | กรรมการกลาง และรองเลขาธิการ และผู้ช่วยปฏิคม |
| 12. รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์ | กรรมการกลาง และฝ่ายประสานงานกับสมาคมโรคสมองเสื่อมฯ |
| 13. พศ.นพ.สุวัฒน์ ศรีสุวรรณานุกร | กรรมการกลาง และผู้ช่วยฝ่ายจริยธรรม |
| 14. รศ.พญ.อรอุมา ชุตินทร | กรรมการกลาง |
| 15. พศ.พญ.สุวรรณา เศรษฐวัชรานิช | กรรมการกลาง และผู้แทนภาคใต้ |

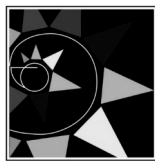
รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคมาร์กินสันไทย และคณะกรรมการที่ปรึกษา

สมัยวาระ พ.ศ. 2566-2568

- | | |
|--|---------------------------|
| 1. รศ.นพ.ประวีณ ไส่หิเลขา | ประธานชมรม |
| 2. พญ.ณัฐดา ลิ้มภัย | รองประธานชมรม |
| 3. พศ. (พิเศษ) ดร.พญ.อรอนงค์ โพธิ์แก้วรวงกุล | ฝ่ายประสานงาน และเทรียนิก |
| 4. พศ.พญ.พัทธมน ปัญญาแก้ว | ประธานฝ่ายวิชาการ |
| 5. พันเอก นพ.ปานศิริ ไชยรังษฤกษ์ | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 6. นพ.อักรวุฒิ วิริยเวชกุล | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 7. ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 8. นพ.อภิชาติ พิศาลพงศ์ | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 9. นพ.ไพโรจน์ บุญคงชื่น | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 10. พศ.พญ.สุวรรณา เศรษฐวัชรานิช | ที่ปรึกษาคณะกรรมการบริหาร |
| 11. พศ.นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช | กรรมการ |
| 12. นพ.สุรัตน์ สิงห์มณีสกุลชัย | กรรมการ |
| 13. พญ.ปรียา จาโกดำ | กรรมการ |
| 14. นพ.สิทธิ เพชรรัชตะชาติ | กรรมการ |
| 15. พศ.นพ.ปรัชญา ศรีวานิชภูมิ | กรรมการ |
| 16. รศ.นพ.พิเชฐ เต็มสารทรัพย์ | กรรมการ |
| 17. ดร.พญ.จิรดา ศรีเงิน | กรรมการ |
| 18. นพ.ชยุตม์ เกษมศุข | กรรมการ |
| 19. พญ.ยุวดี พิทักษ์ปฐพี | กรรมการ |
| 20. พศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์ | กรรมการ |
| 21. นพ.ชญาศักดิ์ วันกนียวงศ์ | กรรมการ |
| 22. นพ.วัชร รัตนชัยสิทธิ์ | กรรมการ |
| 23. นพ.วีรวัฒน์ แสงภัทราชัย | กรรมการ |
| 24. นพ.ธนทัศน์ บุญมงคล | กรรมการ |
| 25. พญ.ยุวดี ทองเชื่อม | กรรมการ |
| 26. พญ.กิตญา ประเสริฐนีน | กรรมการ |

คณะกรรมการที่ปรึกษา

1. พลตรีหญิง ศ.คลินิก พญ.จิตถนอม สุวรรณเดบิย์
2. ศ.พญ.รวิพรรณ วิฑูรณชัย
3. รศ.พญ.ศิวาพร จันทร์กระจ่าง
4. นพ.สมศักดิ์ ลัทธิกุลธรรม
5. ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
6. นพ.สมชาย ไทวณะบุตร
7. รศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์
8. ศ.พญ.นิจศรี ชาญนรงค์
9. พญ.กัศนีย์ ต้นตฤทธิศักดิ์



ชมรมศึกษาโรคปอดศีรษะ

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรมโรคปอดศีรษะ
สมัยวาระ พ.ศ. 2566-2568

1. ศ.กิตติคุณ นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา	ที่ปรึกษา
2. รศ.พญ.ศิวาพร จันท์กระจ่าง	ที่ปรึกษา
3. รศ.ดร.ภญ.จุฑามณี สุทธิสีสังข์	ที่ปรึกษา
4. ศ.นพ.อนันต์ ศรีเกียรติขจร	ที่ปรึกษา
5. รศ.ดร.นพ.ธนิษร์ อัครวิเชียรจินดา	ที่ปรึกษา
6. พศ.นพ.สุรัตน์ ต้นประเวช	ประธานชมรม และฝ่ายพัฒนานาบริการ
7. นพ.กัศัตกร ว่องไววานิชย์	รองประธานชมรม
8. พศ.นพ.เสกข์ แทนประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิจัย
9. นพ.ประทีป อนุกุลวิทยา	ประธานฝ่ายพัฒนาการศึกษา
10. พศ.ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร	ประธานฝ่ายกิจกรรมวิชาการ
11. พญ.กนกรัตน์ สุวรรณละออง	กรรมการและตัวแทนภาคใต้
12. รศ.พญ.กรรณิการ์ คงบุญเกียรติ	กรรมการ และตัวแทนภาคตะวันออกเฉียงเหนือ
13. นพ.นพดนัย ศิริมหาราช	กรรมการ และตัวแทนภาคเหนือ
14. นพ.สุรศักดิ์ โกมลจันทร์	กรรมการ
15. รศ.นพ.วัฒน์ชัย โชติชัยวัตรกุล	กรรมการ
16. พญ.เพชรรัตน์ ดุสิตานนท์	กรรมการ
17. พญ.จุฑาทิพย์ รัตนพันธ์	กรรมการ
18. พญ.ธนิษจitra พูลเพชรพันธุ์	กรรมการ
19. นพ.วนกร รัตนวงษ์	กรรมการ
20. นพ.ชุตินเทพ กัมพูทวี	กรรมการ



รายนามคณะกรรมการชมรมโรคเส้นประสาทร่วมกล้ามเนื้อ และเวชศาสตร์ไฟฟ้าวิจัย
สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

1. ศ.พญ.รวิพรรณ วิฑูรพณิชย์	ที่ปรึกษา
2. ดร.นพ.จรุงไทย เดชเทวพร	ประธาน
3. ศ.นพ.ก้องเกียรติ กุณฑกักราก	รองประธาน 1
4. รศ.พญ.กนกวรรณ บุญญพิสิฏฐ์	รองประธาน 2
5. นพ.นฤพัชร์ สอนประเสริฐ	เลขานุการ
6. รศ.นพ.ชัยยศ คงคศิริธรรม	เหรัญญิก
7. พญ.อารดา โรจนอุดมศาสตร์	ประธานวิชาการ
8. พญ.ธนันทน์ 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.สิญจสมัย พงษ์ภักดี	กรรมการ
14. พศ.นพ.ณัฐ พสุธารชาติ	กรรมการ
15. พศ.พญ.อรณี แสนมณีชัย	กรรมการ
16. พศ.พญ.จริยา ไชยสารัทธ์	กรรมการ
17. พญ.จันทิมา แทนบุญ	กรรมการ

รายนามคณะกรรมการบริหารชมรม MS

สมัยวาระ พ.ศ. 2564-2566

1. ศ.พญ.นาราพร ประยูรวิวัฒน์	ที่ปรึกษาชมรม
2. พญ.สสิธร ศรีโท	ประธานชมรม
3. นพ.เมธา อภิวัฒน์นากุล	รองประธาน
4. นพ.สหรัฐ อังศุมาศ	เหรัญญิก
5. ดร.นพจรงค์ไทย จรุงไทย	ประธานวิชาการ
6. นพ.ณัฐพล รัตนธรรมสกุล	เลขานุการ
7. ศ.นพ.ธนิษทร์ อัศววิเชียรจินดา	กรรมการ
8. พญ.พกามาศ พสกภักดี	กรรมการ
9. พญ.จันจิรา สาธุกิจชัย	กรรมการ
10. พญ.จิราพร จิตประไพกุลศาล	กรรมการ
11. พศ.นพ.นรงค์ฤทธิ์ เกษมทรัพย์	กรรมการ
12. พศ.นพ.เพ็ญรัตน์ ก่อรัตนคุณ	กรรมการ

บทบรรณาธิการ

สวัสดีครับท่านสมาชิกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทยทุกท่าน และผู้สนใจที่ติดตามบทความของวารสารมาอย่างต่อเนื่อง วารสารฉบับนี้เป็นเล่มที่ 3 ของปี 2566 ซึ่งกองบรรณาธิการพยายามจัดทำให้ได้เผยแพร่ผลงานทางวิชาการได้ตรงเวลาของวารสารที่มีกำหนดออกทุก 3 เดือน บทความที่น่าสนใจในวารสารเล่มนี้มีหลายเรื่องอาทิ บทความเรื่อง nootropic drug ซึ่งเป็นยาที่มีการใช้อย่างกว้างขวางแต่ไม่ค่อยมีบทความที่ทบทวนข้อมูลทางวิชาการมากนัก ยังมีเรื่องผลการรักษาผู้ป่วย TB meningitis ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยมาก น่าจะเป็นประโยชน์กับผู้อ่านอย่างมาก และยังมีผลการศึกษาโรคที่พบบ่อยในคลินิกระบบประสาทของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นที่พบว่าผู้ป่วยจำนวนมาก การตรวจผู้ป่วยแต่ละรายใช้เวลาประมาณ 5.5 นาที เพื่อเป็นข้อมูลให้อายุรแพทย์ระบบประสาทในโรงพยาบาลจังหวัดทั่วประเทศได้ศึกษา เพื่อนำไปประยุกต์ให้เข้ากับการบริการของแต่ละโรงพยาบาล

นอกจากนี้ยังมีบทความวิจัยของแพทย์ประจำบ้าน แพทย์ต่อยอดสาขาประสาทวิทยา ที่จบการฝึกอบรมในปี 2564 (เนื่องจากบทความดังกล่าวยังไม่ได้นำมาเผยแพร่ในวารสาร) ซึ่งมีเรื่องที่น่าสนใจจำนวนมาก และบทความของการประชุมวิชาการสมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย เพื่อให้ท่านสมาชิกที่ไม่ได้เข้าร่วมฟังการนำเสนอผลงานวิจัยดังกล่าว และจะได้มีนำไปใช้อ้างอิงในบทความที่เกี่ยวข้องต่อไป

ศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

บรรณาธิการหลัก

คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์ในการส่งบทความทางวิชาการ 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) เป็นบทความสั้น ๆ 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 นิพจน์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหา 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 จะมอบค่าเผยแพร่ผลงานวิจัยนิพนธ์ต้นฉบับกรณีผู้รับผิดชอบบทความหรือผู้พิมพ์หลักเป็นแพทย์ประจำบ้านหรือแพทย์ต่อยอดประสาทวิทยา

สารบัญ

TOPIC REVIEW

- ยา Nootropic ในประเทศไทย 1

ORIGINAL ARTICLE

- Role of Etifoxine as an Adjunctive Treatment in Patients with Drug-Resistant Epilepsy with Comorbid Anxiety Symptoms 12
- การบริการผู้ป่วยนอก โรคระบบประสาท 24
- The Mortality of Tuberculous Meningitis in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital 30

นานาสาระ:

- โรคหลอดเลือดสมอง อดีต ปัจจุบัน และอนาคต 38
- COVID-19: Crisis to Chance 43

บทคัดย่อ

- งานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ต่อยอด สาขาประสาทวิทยา ที่จบการศึกษาในปี 2564 46
- งานวิจัยในการประชุมวิชาการ ประจำปี 2566 ครั้งที่ 12 สมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย ระหว่างวันที่ 16-18 กุมภาพันธ์ 2566 94

โรคอัลไซเมอร์ เป็นหนึ่งในภาวะสมองเสื่อม (dementia) เป็นความผิดปกติของสมองที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ โดยผู้ป่วยมีความบกพร่องในด้านความจำ (memory) และการรู้คิด (cognition) เช่น ทักษะการใช้ชีวิตประจำวัน การรับรู้สิ่งแวดล้อมต่างๆ ซึ่งกลไกการเกิดโรคมีได้จากหลายสาเหตุ แม้ว่าโรคนี้จะไม่สามารถป้องกันและไม่สามารถรักษาได้ แต่ในช่วงไม่กี่ทศวรรษที่ผ่านมา มีแนวโน้มการใช้ยาที่ช่วยออกฤทธิ์เพิ่มความจำเพิ่มมากขึ้น ยาที่เพิ่มความจำนี้อาจรู้จักได้ในชื่อ ยา nootropic

คำว่า nootropic ถูกกล่าวขึ้นครั้งแรกโดย Cornelia Giurigea ในปี ค.ศ. 1972 โดยคำว่า nootropic มาจากภาษากรีก โดยคำว่า noos หมายถึงจิต (mind) และ tropeins หมายถึง ข้างหน้า (forward)¹⁻³ nootropic นอกจากนี้ยังถูกเรียกได้อีกหลายชื่อ ได้แก่ smart drugs หรือ cognitive enhancer หรือ brain boosters^{4,5} หรือ ยาบำรุงสมอง เป็นต้น

Nootropic อาจจัดประเภทได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ กลุ่มยาที่ได้จากการสังเคราะห์ และกลุ่มยาที่ได้จากธรรมชาติ⁶ ซึ่งจากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันเชื่อว่า ยาสามารถเพิ่มความจำได้ผ่านกลไกเช่น cholinergic system, glutaminergic signaling, amyloid precursor protein, secondary messenger⁷ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จึงเป็นยาที่มีฤทธิ์ในการเพิ่มการทำงานของสมอง ทั้งในด้านการเรียนรู้ ความจำ สติปัญญา แรงจูงใจ และความตื่นตัว ปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้นอาจเนื่องจากประเทศไทยกำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ โดยประชาชนเริ่มหันมาดูแลรักษาสุขภาพซึ่งเน้นไปในการป้องกันการเกิดโรคมากขึ้น ทำให้มีการค้นหาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ช่วยในการบำรุง ป้องกันหรือรักษาภาวะต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคในผู้สูงอายุ เช่น โรคสมองเสื่อม เป็นต้น อย่างไรก็ตาม nootropic มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จึงควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในระหว่างการใช้ยา

กลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องของยา nootropic

1. Neurotransmitter modulation

• Cholinergic system

Cholinergic system เป็นระบบศูนย์กลางของความจำของมนุษย์⁸ nootropic drugs มีกลไกที่เกี่ยวข้อง

ยา Nootropic ในประเทศไทย

ณัฐนิชา พลประเสริฐ,
ฉัตรชัย วราฤทธิ์

ณัฐนิชา พลประเสริฐ¹, ฉัตรชัย วราฤทธิ์²

¹หน่วยพยาธิ พยาธิศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

²หน่วยบริการด้านอายุเวช พยาธิศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

ผู้รับผิดชอบบทความ:

ฉัตรชัย วราฤทธิ์

หน่วยบริการด้านอายุเวช พยาธิศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

บางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร

E-mail: chatchai.war@mahidol.edu

กับ cholinergic system มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบ การเพิ่มของระดับ acetylcholine⁹ ออกฤทธิ์ต่อ nicotinic acetylcholine receptors¹⁰ เพิ่มการกระตุ้น cholinergic pathways ที่สมองส่วน hippocampus¹¹ เพิ่มความหนาแน่นของ muscarinic cholinergic receptor ที่สมองส่วน frontal cortex¹² เพิ่มการ uptake ของ choline ซึ่งเป็นสารสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์ของ acetylcholine ที่สมองส่วน hippocampus เป็นต้น¹²

• Glutaminergic signaling

สารกลูตาเมตเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งของกระบวนการรับรู้¹³ และยังเกี่ยวข้องกับการเกิด long-term potentiation โดยกลไกเชื่อว่าผ่านทางตัวรับชนิด N-methyl-D-aspartate (NMDA) และ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)¹⁴ การปลดปล่อยกลูตาเมตจะไปกระตุ้นตัวรับชนิด NMDA และ AMPA โดยที่ตัวรับชนิด AMPA จะเกี่ยวข้องกับการส่งผ่านสารสื่อประสาท ในขณะที่ตัวรับ NMDA จะเกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำ¹⁵ ตัวรับชนิด NMDA ยังทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการอุดรูของเซลล์ประสาท โดยหากเกิดการกระตุ้นตัวรับตำแหน่ง synaptic NMDA ส่งผลให้เกิด neuroprotective pathways ช่วยให้เซลล์ประสาทอุดรูได้ แต่ในกรณีกระตุ้นตัวรับตำแหน่ง extrasynaptic NMDA ทำให้เกิด cell death pathways และกระตุ้นกระบวนการเสื่อมของระบบประสาท (exacerbates neurodegenerative processes) ส่งผลให้ลดการอุดรูของเซลล์ประสาท¹⁶

2. Secondary messenger modulation

Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) เป็น secondary messenger ที่สำคัญของกระบวนการความจำ (cognitive)¹⁷ โดยมีเอนไซม์ phosphodiesterases (PDEs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่สลาย (hydrolyze) cAMP โดยการศึกษพบว่าหากยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterases โดยใช้ PDE inhibitors ส่งผลให้เกิดการเพิ่มความจำ (cognition-enhancing effects) ซึ่งสัมพันธ์กับการกระตุ้นของ cAMP¹⁸

3. Amyloid precursor protein

Amyloid precursor protein (APP) เป็นโปรตีนชนิดที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane-bound) เชื่อว่า

ในโรคที่มีการเสื่อมของระบบประสาท เช่น โรคอัลไซเมอร์ มีการสร้าง APP ในปริมาณมากกว่าปกติ ภายหลังถูกเปลี่ยนเป็น amyloid plaques ซึ่งทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาท¹⁹ การศึกษาในหลอดทดลองยังพบว่า nootropic บางชนิดมีฤทธิ์ neuroprotective effects ช่วยลดความเป็นพิษของ β -amyloid²⁰ เช่น nicergoline ช่วยเพิ่มระดับ transforming-growth factor- β และ glial-derived neurotrophic factor ช่วยป้องกันความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาทจาก β -amyloid นอกจากนี้ใน memantine ยังลดการสร้าง β -amyloid ผ่านกระบวนการภายในเซลล์ (intracellular trafficking of APP)²¹

4. Cell membrane formation

นอกจากนี้ยาในกลุ่ม nootropic เชื่อว่ามีคุณสมบัติสามารถช่วยเพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทได้ (brain regenerators) โดยทั่วไปเกิดจะผ่านการส่งเสริมหรือปรับปรุง nerve growth factors (NGF) และ brain-derived neurotrophic factors (BDNF) ซึ่งส่งผลในการปรับปรุงความรู้ความเข้าใจที่เสียหายในผู้ป่วย และในขณะเดียวกันจากคุณสมบัตินี้ทำให้อาจปกป้องความเสียหายในภายหลังที่อาจเกิดต่อความรู้ ความเข้าใจของผู้ป่วยได้ ทำให้สามารถเพิ่มระดับการทำงานของสมองได้²²

5. Oxidative stress

ยาในกลุ่ม nootropic บางชนิดถูกพบว่าสามารถกำจัดอนุมูลอิสระของออกซิเจน มีฤทธิ์ต้านการรวมตัว และสามารถปรับปรุงสภาพของเม็ดเลือดแดงได้ ซึ่งสิ่งเหล่านี้ช่วยในการปรับปรุงคุณสมบัติการไหลเวียนของเลือดและเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปยังสมอง^{23,24} ที่อาจส่งผลต่อความจำได้

รายการยา nootropic ที่มีการใช้ในประเทศไทย

Acetylcholinesterase inhibitors

ยาในกลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors เช่น donepezil, galantamine, rivastigmine มีข้อบ่งใช้ในโรค Alzheimer's disease กลไกการออกฤทธิ์ของยาจะเข้ายับยั้ง acetylcholinesterase ทำให้เพิ่มระดับของสารสื่อประสาท acetylcholine โดยยา donepezil เป็นยาหลักใช้ในการรักษากลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อย, ปานกลาง และระดับรุนแรง²⁵ และยังมีการศึกษาในกลุ่ม

ประชากรสุขภาพดีกลุ่มเล็ก พบว่ายาสามารถเพิ่มความจำได้ชั่วคราวเพียงระยะสั้นที่ 7 วัน และผลไม่สามารถคงอยู่ได้ถึง 14 วัน²⁶ อย่างไรก็ตาม การศึกษา donepezil รูปแบบสู่มในระยะเวลา 30 วัน พบว่ายาสามารถเพิ่ม pilot performance ได้²⁶ ส่วน rivastigmine จากการศึกษาในรูปแบบสู่ม²⁷ พบว่ายาสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ สามารถช่วยเพิ่มความรู้ความเข้าใจ และการมีส่วนร่วมในกิจกรรมในชีวิตประจำวันในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลางได้ ส่วนการศึกษา rivastigmine ในกลุ่มผู้สูงอายุสุขภาพดี ในระยะสั้น (7 วัน) พบว่ายาไม่มีผลต่อ working memory และยา galantamine ยานี้มีกลไกสามารถยับยั้ง presynaptic nicotinic modulator ได้ ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในการใช้รักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงปานกลางแต่ยังไม่มีการศึกษาในประชากรสุขภาพดี ซึ่งจะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors ยังต้องการการศึกษายืนยันประสิทธิภาพว่าสามารถช่วยเพิ่มความจำในประชากรสุขภาพดี²⁸

Memantine

Memantine มีกลไกการออกฤทธิ์ในการออกฤทธิ์ปิดกั้น N-methyl-D-aspartate (NMDA) ซึ่งเป็น receptor subtype หนึ่งของ glutamate receptor โดยมีผลในการป้องกันการเกิด over-activation ของ NMDA receptor²⁹ ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ได้ นอกจากนี้ยังเชื่อว่า NMDA receptor มีผลต่อการอยู่รอดของเซลล์ประสาท (neuronal survival) โดยผลของการยับยั้ง extrasynaptic NMDA receptor ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง synaptic damage และ neuronal death แต่ในทางตรงกันข้ามหากกระตุ้น extrasynaptic NMDA receptor ทำให้เกิดการกระตุ้น pro-apoptotic signaling ส่งผลให้เกิด synaptic damage และ neuronal death ตามมา³⁰

Memantine เป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา³¹ สำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์ ระยะปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากมีการศึกษาหลายการศึกษา เช่น การศึกษาของ Barry และคณะ³² ที่พบว่ายาที่ได้รับยา memantine รับประทานวันละครั้งติดต่อกันนาน 28 สัปดาห์มีประสิทธิภาพในการ

รักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะปานกลางถึงรุนแรง นอกจากนี้ยังมีการนำยา memantine ใช้ในกรณีอื่นๆ เช่น Parkinson's disease dementia, dementia with lewy bodies^{33,34} หรือ mild to moderate vascular dementia³⁵ และยังใช้ลดผลข้างเคียงด้าน neurocognitive function ในคนไข้ที่มีภาวะโรคมะเร็งแพร่กระจายมายังสมองระหว่างที่ได้รับการฉายรังสีทั้งสมอง (whole brain radiotherapy)³⁶ หรือใช้บรรเทาปวดแบบเรื้อรัง (chronic pain)³⁷

นอกจากนี้ในภายหลังยังมีการศึกษา memantine ที่ใช้ร่วมกับยาในกลุ่มอื่นๆ เช่น ในการศึกษาของ Anton และคณะ³⁸ ที่ศึกษาการใช้ยา memantine ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะเล็กน้อยถึงปานกลางที่ได้รับยา cholinesterase Inhibitors (ChEIs) (donepezil, rivastigmine, galantamine) พบว่า memantine มีประสิทธิภาพเมื่อใช้ร่วมกับผู้ป่วยที่ได้รับ ChEIs ส่วนในการศึกษาในประชากรสุขภาพดีมีการศึกษาการใช้ memantine เทียบกับยาหลอก ในอาสาสมัครชายสุขภาพดี พบว่า memantine ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่ออารมณ์ ความสนใจ หรือการรับรู้ทางด้านเวลาและความจำเกี่ยวกับระยะและทิศทางรูปแบบทันทีและล่าช้าของผู้ป่วย³⁹ ซึ่งจะเห็นว่าหลักฐานสนับสนุนการใช้ memantine ในประชากรสุขภาพดีข้อมูลยังมีจำกัด ต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม

Methylphenidate

Methylphenidate เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ผ่านระบบ noradrenergic และ dopaminergic system โดยยับยั้งการ reuptake ของสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับ attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) ใช้ในโรคหลับ (narcolepsy)⁴⁰ ใช้ร่วมกับยาด้านเศร้าเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ (augmentation) การรักษาในโรคซึมเศร้า (major depressive disorder)⁴¹ ใช้ในคนไข้ Alzheimer disease เพื่อรักษาอาการ apathy^{42,43} และนอกจากนี้ยังใช้ในคนไข้โรคมะเร็งเพื่อบรรเทาอาการเหนื่อยที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง (cancer-related fatigue)⁴⁴ จากการศึกษาแบบปิด (double-blind, placebo-controlled cross-over design) การให้ methylphenidate แบบครั้งเดียวช่วย

เพิ่ม working memory, speed of processing ในประชากรสุขภาพดีได้⁴⁵ จึงมีแนวโน้มที่อาจเป็นยาช่วยเพิ่มความจำได้

Modafinil

Modafinil เป็นยาในกลุ่ม stimulant drugs มีข้อบ่งใช้ในโรคหลับ (narcolepsy) ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) และภาวะความผิดปกติด้านการนอนที่เกิดจากการมีเวลาทำงานที่ไม่ปกติ (shift work sleep disorder) ยังใช้บรรเทาอาการ severe fatigue ในคนไข้โรคซึมเศร้า⁴⁶ ใช้ร่วมกับยาด้านเศร้าเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ (augmentation) การรักษาในโรคซึมเศร้า (major depressive disorder)⁴⁷ และใช้ในผู้ป่วย Parkinson's disease ที่มีอาการ daytime sleepiness⁴⁸ โดยยามักกลไกการออกฤทธิ์โดยตรงในการยับยั้ง uptake transporter ของ dopamine และ norepinephrine การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review)⁴⁹ พบว่ายาไม่มีผลต่อความจำในขณะทำงาน (attention working memory) และการคิดยืดหยุ่น (cognitive flexibility) ส่วนในด้านการเรียนรู้และความจำยังไม่ชัดเจน

Armodafinil

Armodafinil เป็นยาในกลุ่ม stimulant drugs กลไกการออกฤทธิ์ของ armodafinil จะช่วยเพิ่มระดับของสารสื่อประสาท dopamine ผ่านการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท⁵¹ armodafinil มีคุณสมบัติเป็น (R)-enantiomer ของ modafinil ซึ่ง modafinil อยู่ในรูปสารผสมราซีมิก (racemic mixture) จากคุณสมบัติดังกล่าวทำให้ยานี้มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกัน โดยพบว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ (R)-enantiomer มีค่าประมาณ 15 ชั่วโมงซึ่งมากกว่า (S)-enantiomer ที่มีค่า 4-5 ชั่วโมง⁵⁰ ยังพบว่า armodafinil มีระดับยาในเลือดได้ถึง 6-14 ชั่วโมงซึ่งเป็นระยะเวลาที่นานกว่าเมื่อเทียบกับ modafinil ทำให้ผู้ที่ใช้ armodafinil เกิดฤทธิ์ความตื่นตัว (wakefulness) ได้ยาวนานกว่า modafinil armodafinil ถูกใช้ในผู้ที่มีความผิดปกติด้านการนอนที่เกิดจากการมีเวลาทำงานที่ไม่ปกติ (shift work sleep disorder)^{50,52,53} ใช้ในภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea)⁵⁴ และใช้ในการรักษา

โรคหลับ (narcolepsy)⁵⁵ พบผลการรักษาในการเพิ่มความจำพบว่าเมื่อใช้ armodafinil แบบเสริมการรักษา (adjunct treatment)⁵⁶ และยังพบว่าช่วยเพิ่มความจำได้ในการรักษาคนไข้ narcolepsy⁵⁵ จึงอาจมีแนวโน้มที่อาจเป็นยาช่วยเพิ่มความจำได้

Piracetam

Piracetam เป็นอนุพันธ์ของ pyrrolidone ซึ่งเป็นยาสังเคราะห์ต้นแบบรุ่นแรกของยาในกลุ่ม nootropics ที่มีการค้นพบโดยบังเอิญในปี ค.ศ. 1964 โดยนักวิทยาศาสตร์ในบริษัทยาในประเทศเบลเยียม จากการศึกษาของ Brown และคณะ⁵⁷ เป็นการศึกษาผลของ piracetam เปรียบเทียบกับยาหลอกในกลุ่มประชากร 21 รายที่มี disabling spontaneous, reflex หรือ action myoclonus ที่มีสาเหตุจากหลายสาเหตุ พบว่า piracetam สามารถออกฤทธิ์ต้านการชักได้ โดย piracetam มักใช้ร่วมกับยากันชักอื่นๆ ในการรักษาอาการชักที่มีจุดเริ่มต้นจากสมองส่วน cortical

ในปี ค.ศ. 1994 ได้มีการค้นพบยาอื่นๆ ในกลุ่ม nootropics⁵⁸ ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ piracetam (piracetam-like nootropics) ได้แก่ oxiracetam, pramiracetam, etiracetam, nefiracetam, aniracetam และ rolziracetam ซึ่งยาในกลุ่มนี้พบว่าสามารถเปลี่ยนแปลงภาวะความจำเสื่อมที่เกิดจากการได้รับยาสงบประสาท (scopolamine), การบำบัดด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive shock) และภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ได้ในสัตว์ทดลอง โดยการเพิ่มการเรียนรู้และเร่งการกลับมาของ electroencephalogram (EEG) ให้เป็นปกติในสัตว์ที่มีภาวะพร่องออกซิเจน นอกจากนี้ยากลุ่มนี้ยังสามารถป้องกันอาการพิษจากกลุ่มยานอนหลับและคลายกังวล (barbiturate intoxication) และในการศึกษาทางคลินิกยังพบว่ายังมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่เป็นโรคสมองเสื่อมในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง โดยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความจำยังไม่ทราบชัดเจนมากนัก⁵⁹ แต่เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท cholinergic

Nicergoline

Nicergoline มีโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ ergoline ที่มีฤทธิ์ alpha-1 adrenergic blocking activity⁶⁰

นอกจากนี้ยังมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับระบบ cholinergic โดยจากการศึกษา หลังรับประทาน nicergoline ในระยะยาว⁶¹ พบว่าสามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ choline-acetyltransferase และเพิ่มความหนาแน่นของ muscarinic receptor และจากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและภายในร่างกายยังพบว่า nicergoline สามารถลดการทำงานของ acetylcholinesterase ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ⁶¹ นอกจากนี้ nicergoline ยังสามารถบรรเทาความบกพร่องทางการรับรู้และเข้าใจของสัตว์ซึ่งเกิดจากสาเหตุต่างๆ กัน (ภาวะพร่องออกซิเจน, การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) การให้ nicergoline ชนิดรับประทาน ในขนาดยาคต่ำ สามารถเพิ่ม dopamine turnover ในสัตว์ที่มีอายุมากได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสมองส่วน mesolimbic area ซึ่งน่าจะเกิดจากผลต่อ dopaminergic receptors นอกจากนี้ nicergoline ยังเพิ่มการทำงานและการเคลื่อนย้ายไปยังเยื่อหุ้มเซลล์ของ Ca-dependent PKC isoforms มีบทบาทในกลไกการขับ soluble amyloid precursor protein (APP) ที่ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของการปลดปล่อยและการลดลงของการผลิต β -amyloid ฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์กำจัดของเสียต่างๆ ทำให้ nicergoline สามารถป้องกันเซลล์ประสาทจากการเสื่อมที่มีสาเหตุมาจากอนุมูลอิสระ (oxidative stress) และจากการตายของเซลล์ (apoptosis) ได้⁶² นอกจากนี้จากการศึกษาทางคลินิกแบบปกปิดข้อมูลสองทางควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม (ภาวะสมองเสื่อมประเภทอัลไซเมอร์ ภาวะสมองเสื่อมเหตุสมองขาดเลือด และ หลายประเภทรวมกัน) มากกว่า 1,500 ราย ซึ่งได้รับ nicergoline เปรียบเทียบกับยาหลอก⁶³ หลังจากรักษาด้วย nicergoline ระยะยาว พบว่าความบกพร่องทางการรับรู้และเข้าใจและความบกพร่องทางพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะสมองเสื่อมกระเตื้องขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเริ่มสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงหลังจากรับการรักษาไปแล้ว 2 เดือน และพบการเปลี่ยนแปลงถาวรตลอดช่วงการรักษานานหนึ่งปี

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba หรือ แป๊ะก๊วย เป็นพืชสมุนไพรที่ได้ ได้รับความนิยมน้อยอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีการนำไปใช้

ประโยชน์ในด้านความจำและความรู้ความเข้าใจ ใบของ แป๊ะก๊วยมักเป็นที่รู้จักในการใช้รักษาโรคความดันสูง⁶⁴, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด⁶⁵ และภาวะสมองขาดเลือดเฉพะที่⁶⁶ ซึ่งสารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย (EGb) พบว่าสามารถช่วยลดความเสี่ยงของระบบประสาทในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองได้^{66,67} โดยองค์ประกอบหลักที่ต้องมีในสาร EGb ได้แก่ สารออกฤทธิ์กลุ่มฟลาโวนไกลโคไซด์ (flavone glycosides) ร้อยละ 22-27 สารกิงโกไลด์ เอ บี และซี (ginkgolide) ร้อยละ 2.8-3.4 สารกลุ่มบิลบาไลด์ (bilobalide) ร้อยละ 2.6-3.2 และต้องมีกรดกิงโกลิก (ginkgolic acids) ไม่นเกิน 5 ส่วนในล้านส่วน (5 ppm)⁶⁸

นอกจากนี้การศึกษาทางเภสัชวิทยาในปัจจุบัน ยังพบว่า การใช้สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยร่วมกับยา donepezil อาจมีประโยชน์ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ในสัตว์ทดลอง⁶⁵ และยังมีรายงานว่าสารกิงโกไลด์ บี (ginkgolide B) สามารถยับยั้งความเป็นพิษต่อระบบประสาทที่เกิดจาก β -amyloid ได้⁶⁹

แม้ว่าจะมีการศึกษาในประชากรกลุ่มใหญ่บางส่วนที่พบว่าสารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยมีประสิทธิภาพในการชะลอภาวะสมองเสื่อม แต่ยังมีข้อโต้แย้งว่าสารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยสามารถเพิ่มประสิทธิภาพด้านความจำได้หรือไม่ ดังเช่นในการศึกษาของ Kaschel และคณะ⁷⁰ พบว่า มีการใช้สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย (EGb 761) ในประชากรที่มี ภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment หรือ MCI) และในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม (dementia) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประชากรสุขภาพดีวัยกลางคน โดยใช้สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย (EGb 761) เทียบกับยาหลอกในระยะเวลาของการศึกษา 6 สัปดาห์ พบว่า สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย (EGb 761) ช่วยเพิ่มความสามารถในการจำ (quantity of recall) ได้อย่างมีนัยสำคัญ^{71,72}

Melatonin

Melatonin เป็นฮอร์โมนที่หลั่งจาก pineal gland ทำหน้าที่ในการควบคุม circadian rhythm มีการใช้เป็นยาเสริมการรักษา (adjunctive) ใน chronic migraine with or without aura⁷³ ใช้ในการรักษาอาการนอนไม่หลับ ซึ่งเป็น non-motor symptoms ในโรค Parkinson

disease⁷⁴ ใช้ใน nonalcoholic steatohepatitis⁷⁵ ใน Alzheimer's disease พบว่าระดับของ melatonin ที่ลดลงนั้นควบคู่ขนานไปพร้อมกับการดำเนินของโรค (progression) เชื่อว่า melatonin มีบทบาทในการปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotective effect) โดยพบ

ว่ากลไกผ่านตัวรับ melatonin subtype MT1 และ MT2 ส่งผ่านไปยัง signaling pathway หลายกลไกส่งผลให้ลดการสร้าง A β และการรวมตัว (assembly) เพิ่มการจับ A β ⁷⁶ นอกจากนี้ยังช่วยลดอนุมูลอิสระ (free radical) ได้⁷⁷

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ของ Nootropic drugs ที่มีการใช้ในประเทศไทย

ลำดับ	รายการยา	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา				
		ความถี่				
		พบบ่อยมาก	พบบ่อย	พบน้อย	พบน้อยมาก	
1.	donepezil ⁸⁰	diarrhea, nausea, insomnia, accidental injury	chest pain, hypertension, syncope, ecchymosis, eczema, hyperlipidemia, weight loss, anorexia, gastrointestinal hemorrhage, vomiting, urinary frequency, urinary incontinence, bruise, hemorrhage, abnormal dreams, confusion, depression, dizziness, drowsiness, emotional lability, fatigue, hallucination, headache, hostility, nervousness, pain, personality disorder, arthritis, asthenia, back pain, increased creatine phosphokinase in blood specimen, muscle cramps, fever	peptic ulcer	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่
2.	rivastigmine ⁸²	weight loss, abdominal pain, anorexia, diarrhea, nausea, vomiting, application site erythema (transdermal), agitation, dizziness, headache, falling, tremor	bradycardia, hypertension, syncope, diaphoresis, dehydration, decreased appetite, dyspepsia, upper abdominal pain, urinary incontinence, urinary tract infection, application site irritation (transdermal), application site pruritus/rash (transdermal), abnormal gait, aggressive behavior, anxiety, cogwheel rigidity, confusion, depression, drowsiness, drug-induced Parkinson disease, exacerbation of Parkinson disease, fatigue, hallucination, insomnia, malaise, parkinsonism, psychomotor agitation, restlessness, asthenia, bradykinesia, dyskinesia, hypokinesia	atrial fibrillation, atrioventricular block, dystonia, tachycardia, allergic dermatitis (including disseminated allergic dermatitis), skin blister, Stevens-Johnson syndrome, urticarial, severe vomiting (with esophageal rupture; following inappropriate reinstitution of dose), abnormal hepatic function tests, hepatitis, application site reaction (hypersensitivity reaction), nightmares, seizure	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่
3.	galantamine ⁸¹	nausea, vomiting	bradycardia, syncope, weight loss, abdominal distress, abdominal pain, decreased appetite, diarrhea, dyspepsia, depression, dizziness, drowsiness, falling, fatigue, headache, lethargy, malaise, muscle spasm, tremor, laceration	first degree atrioventricular block, flushing, hypotension, palpitations, sinus bradycardia, supraventricular extrasystole, hyperhidrosis, dehydration, dysgeusia, retching, hypersomnia, myasthenia, paresthesia, blurred vision	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่
4.	memantine ³¹	ไม่ได้ระบุความถี่	hypertension, hypotension, weight gain, abdominal pain, constipation, diarrhea, vomiting, urinary incontinence, aggressive behavior, anxiety, confusion, depression, dizziness, drowsiness, fatigue, hallucination, headache, pain, back pain, cough, dyspnea	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุความถี่

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ของ Nootropic drugs ที่มีการใช้ในประเทศไทย

ลำดับ	รายการยา	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา				
		ความถี่				
		พบบ่อยมาก	พบบ่อย	พบน้อย	พบน้อยมาก	ไม่ได้ระบุ
5.	methylpheni- date ⁷⁸	decreased appetite, nausea, xerostomia, headache, insomnia, irritability	Increased blood pressure, increased heart rate, palpitations, tachycardia, hyperhidrosis, decreased libido, weight loss, abdominal pain, anorexia, bruxism, constipation, dysmenorrhea, agitation, anxiety, confusion, depressed mood	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่
6.	modafinil ⁷⁹	headache, decreased appetite, abdominal pain, nausea	chest pain, hypertension, palpitations, tachycardia, vasodilation, edema, nervousness, anxiety, dizziness, insomnia, depression, drowsiness, paresthesia, agitation, chills, confusion, emotional lability, hypertonia, vertigo, diaphoresis, Weight loss, increased thirst, diarrhea, dyspepsia, xerostomia, anorexia, constipation, dyspepsia, flatulence, oral mucosa ulcer, eosinophilia, hepatic insufficiency, back pain, dyskinesia, hyperkinesia, tremor, visual disturbance, rhinitis, pharyngitis, asthma, epistaxis	aggressive behavior, agranulocytosis, anaphylaxis, angioedema, asystole, cerebrovascular accident, delusions, DRESS syndrome, erythema multiforme (pediatric patients), hallucination, hypersensitivity reaction, mania, multiorgan hypersensitivity, psychomotor agitation, psychosis, skin rash, Stevens-Johnson syndrome, suicidal ideation, toxic epidermal necrolysis	ไม่ได้ระบุ ความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่
7.	armodafinil ⁸⁷	headache	palpitations, increased heart rate, insomnia	dizziness, anxiety, fatigue, agitation, depressed mood, migraine, lack of concentration, nervousness, pain, paresthesia, skin rash, contact dermatitis, increased thirst nausea, xerostomia, diarrhea, dyspepsia, upper abdominal pain, anorexia, constipation, decreased appetite, loose stools, vomiting, seasonal allergy, tremor, polyuria, dyspnea, flu-like symptoms, fever	ไม่ได้ระบุ ความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่
8.	piracetam ⁸³	ไม่ได้ระบุความถี่	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ ได้แก่ allergic reaction, experience difficulty breathing, swelling, fever, spontaneous bleeding, worse fits, hallucinations, difficulty balancing and unsteadiness when standing, anxiety and agitation, confusion, restlessness, nervousness, sleepiness, depression, weakness, weight increase, stomach pain, diarrhea, feeling or being sick, headache, being unable to sleep, swelling of the skin, particularly around the face, skin rash and itching			
9.	nicergoline ⁸⁴	ไม่ได้ระบุความถี่	abdominal discomfort	restless, insomnia, dizziness, headache, hypotension, flushing, nausea, vomiting, constipation, hyperuricemia, Itching	ไม่ได้ระบุ ความถี่	abdominal discomfort
10.	Ginkgo biloba (EGb 761) ⁸⁵	ไม่ได้ระบุความถี่	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ ได้แก่ mild gastro-intestinal disorders, headache, allergic skin reactions (reddening, swelling, itching), bleeding from organs has been reported			
11.	melatonin ⁸⁶	ไม่ได้ระบุความถี่	nightmares, dizziness, daytime sleepiness, headache, short-term feelings of depression, irritability, stomach cramps	ไม่ได้ระบุความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่	ไม่ได้ระบุ ความถี่

บทสรุป

ยา nootropic เป็นยาที่ได้รับความสนใจเนื่องจากเชื่อว่ายาสามารถเพิ่มความจำได้ มีแนวโน้มทำให้ประชาชนเริ่มให้ความสนใจและเข้าถึงยาได้มากขึ้น การที่ยาสามารถเพิ่มความจำได้เชื่อว่ามาจากหลากหลายกลไกภายในร่างกาย อย่างไรก็ตามยังคงต้องการศึกษาประสิทธิภาพเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพ ส่วนในด้านความปลอดภัยยังคงต้องใช้อย่างระมัดระวังเนื่องจากมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ และควรใช้ยาภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญ

กิตติกรรมประกาศ

บทความฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดีเนื่องจากความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก นายแพทย์ วิกรม วรรณวงษ์ ศาखाอายุรศาสตร์ระบบประสาท โรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์ที่ท่านได้เสียสละเวลาอันมีค่าในการให้คำปรึกษาและให้คำแนะนำในการเขียนบทความตั้งแต่เริ่มดำเนินการจนกระทั่งดำเนินการเสร็จสมบูรณ์ ทางผู้พิมพ์จึงขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Waters C. Cognitive enhancing agents: current status in the treatment of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 1988;15:249-56.
2. Giurgea CE. The nootropic concept and its prospective implications. *Drug Dev Res* 1982;2:441-6.
3. Poschel BPH. New Pharmacological Perspectives on Nootropic Drugs [Internet]. *Handbook of Psychopharmacology*. Springer US; 1988. p. 437-69. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4613-0933-8_11
4. Froestl W, Muhs A, Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). part 1: drugs interacting with receptors. *J Alzheimers Dis* 2012;32:793-887.
5. Getting smart to cognitive enhancers. *EClinicalMedicine* 2019;11:1-2.
6. Saiz Garcia H, Montes Reula L, Portilla Fernandez A, Pereira Sanchez V, Olmo Lopez N, Mancha Heredero E, et al. Nootropics: emergents drugs associated with new clinical challenges 2017;41;S877-8.
7. Suliman NA, Mat Taib CN, Mohd Moklas MA, Adenan MI, Hidayat Baharudin MT, Basir R. Establishing natural nootropics: recent molecular enhancement influenced by natural nootropic. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:4391375.
8. Eriksson M, Mitra S. Gene and cell therapy for the nucleus basalis of Meynert with NGF in Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol* 2021;179:219-29.
9. Pugsley TA, Shih YH, Coughenour L, Stewart SF. Some neurochemical properties of pramiracetam (CI-879), a new cognition-enhancing agent [Internet]. Vol. 3, *Drug Development Research*. Wiley; 1983. p. 407-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.430030503>
10. Wang J, Zhang HY, Tang XC. Cholinergic deficiency involved in vascular dementia: possible mechanism and strategy of treatment. *Acta Pharmacol Sin* 2009;30:879-88.
11. Giovannini MG, Rodinò P, Mutolo D, Pepeu G. Oxiracetam and aniracetam increase acetylcholine release from the rat hippocampus in vivo 2004;28;503-9.
12. Mondadori C. The pharmacology of the nootropics; new insights and new questions. *Behav Brain Res* 1993 Dec 31;59(1-2):1-9.
13. Amadio M, Govoni S, Alkon DL, Pascale A. Emerging targets for the pharmacology of learning and memory. *Pharmacol Res* 2004;50:111-22.
14. Sumi T, Harada K. Mechanism underlying hippocampal long-term potentiation and depression based on competition between endocytosis and exocytosis of AMPA receptors. *Sci Rep* 2020;10:14711.
15. Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res* 2003; 140(1-2):1-47.
16. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11:682-96.
17. Rose G, Hopper A, De Vivo M, Tehim A. Phosphodiesterase inhibitors for cognitive enhancement. *Curr Pharm Des* 2005;11:3329-34.
18. Bollen E, Puzzo D, Rutten K, Privitera L, De Vry J, Vanmierlo T, et al. Improved long-term memory via enhancing cGMP-PKG signaling requires cAMP-PKA signaling. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2497-505.
19. Ritter JM. Drugs for Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:501-3.

20. Gao X, Zheng CY, Qin GW, Tang XC, Zhang HY. S-52, a novel nootropic compound, protects against β -amyloid induced neuronal injury by attenuating mitochondrial dysfunction. *J Neurosci Res* 2012;90:1981-8.
21. Ito K, Tatebe T, Suzuki K, Hirayama T, Hayakawa M, Kubo H, Tomita T, Makino M. Memantine reduces the production of amyloid- β peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking. *Eur J Pharmacol* 2017;798:16-25.
22. Pro M. How to grow brain cells with nootropics for neurogenesis [Internet]. Mind Lab Pro®. Available from: <https://www.mindlabpro.com/blogs/nootropics/grow-brain-cells-nootropics-neurogenesis>
23. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke* 2000;31:2112-6.
24. Malik M, Tlustoš P. Nootropics as cognitive enhancers: types, dosage and side effects of smart drugs. *Nutrients* 2022;14:3367.
25. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* 2019;14:5541-54.
26. Wezenberg E, Verkes RJ, Sabbe BGC, Ruigt GSF, Hulstijn W. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharmacology* 2005;181: 582-94.
27. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stähelin HB, Hartman R, Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318(7184):633-8.
28. Mumenthaler MS, Yesavage JA, Taylor JL, O'Hara R, Friedman L, Lee H, Kraemer HC. Psychoactive drugs and pilot performance: a comparison of nicotine, donepezil, and alcohol effects. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1366-73.
29. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003;9:275-308.
30. Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;57:1041-8.
31. Namenda® (memantine) [package insert]. Madison, NJ: Allergan USA Inc; November 2018.
32. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
33. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:969-77.
34. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613-8.
35. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:297-305.
36. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15:1429-37.
37. Shanthanna H. Memantine: features and application in the management of chronic pain [Internet]. *Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics*. Elsevier; 2022. p. 121-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-820237-1.00013-2>
38. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83-9.
39. Schugens MM, Egerter R, Daum I, Schepelmann K, Klockgether T, Löschnann PA. The NMDA antagonist memantine impairs classical eyeblink conditioning in humans. *Neurosci Lett* 1997;224:57-60.
40. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreu M, Balain E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 2021;28:2815-30.
41. American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder 2010; Available from: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890423387.654001>
42. Mintzer J, Lanctôt KL, Scherer RW, Rosenberg PB, Herrmann N, van Dyck CH, et al. Effect of methylphenidate on apathy in patients With alzheimer disease: The AD-MET 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78:1324-32.

43. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, Ramirez D, Monga V, Bopp MM, et al. Methylphenidate for apathy in community-dwelling older veterans with mild alzheimer's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:159-68.
44. Belloni S, Arrigoni C, de Sanctis R, Arcidiacono MA, Dellafiore F, Caruso R. A systematic review of systematic reviews and pooled meta-analysis on pharmacological interventions to improve cancer-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;166:103373.
45. Linssen AM, Sambeth A, Vuurman EF, Riedel WJ. Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:961-77.
46. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelsins M, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* 2010;116:3513-20.
47. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;302:385-400.
48. Högl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002;25:905-9.
49. Müller U, Rowe JB, Rittman T, Lewis C, Robbins TW, Sahakian BJ. Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers. *Neuropharmacology* 2013;64:490-5.
50. Tembe DV, Dhavale A, Desai H, Mane DN, Raut SK, Dhingra G, et al. Armodafinil versus Modafinil in patients of excessive sleepiness associated with shift work sleep disorder: a randomized double blind multicentric clinical trial. *Neurol Res Int* 2011;514351.
51. Daley JT. (2020). Sleep disorders. Amthor FR, & Theibert AB, & Standaert DG, & Roberson ED.(Eds.), *Essentials of Modern Neuroscience*. McGraw Hill. Available from: <https://accessmedicine-mhmedical-com.ejournal.mahidol.ac.th/content.aspx?bookid=2938§ionid=247992885>
52. Darwish M, Kirby M, Hellriegel ET, Robertson P Jr. Armodafinil and modafinil have substantially different pharmacokinetic profiles despite having the same terminal half-lives: analysis of data from three randomized, single-dose, pharmacokinetic studies. *Clin Drug Investig* 2009;29:613-23.
53. Drake C, Gumenyuk V, Roth T, Howard R. Effects of armodafinil on simulated driving and alertness in shift work disorder. *Sleep* 2014;37:1987-94.
54. Kuan YC, Wu D, Huang KW, Chi NF, Hu CJ, Chung CC, et al. Effects of Modafinil and Armodafinil in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 2016;38:874-88.
55. Harsh JR, Hayduk R, Rosenberg R, Wesnes KA, Walsh JK, Arora S, et al. The efficacy and safety of armodafinil as treatment for adults with excessive sleepiness associated with narcolepsy. *Curr Med Res Opin* 2006;22:761-74.
56. Hirshkowitz M, Black JE, Wesnes K, Niebler G, Arora S, Roth T. Adjunct armodafinil improves wakefulness and memory in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Respir Med* 2007;101:616-27.
57. Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Salama M, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord* 1993;8:63-8.
58. Gouliarov AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Res Brain Res Rev* 1994;19:180-222.
59. Mondadori C, Petschke F, Häusler A. The effects of nootropics on memory: new aspects for basic research. *Pharmacopsychiat* 1989;22:102-6.
60. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:9-17.
61. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008;28:533-52.
62. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K, Hirai S. Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neutrophils in rats. *Neurosci Lett* 1998;248:68-72.
63. Saletu B, Garg A, Shoeb A. Safety of Nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *BioMed Research International* 2014;1-6.

64. Abdel-Zaher AO, Farghaly HSM, El-Refaiy AEM, Abd-Eldayem AM. Protective effect of the standardized leaf extract of Ginkgo biloba (EGb761) against hypertension-induced renal injury in rats. *Clin Exp Hypertens* 2018;40:703-14.
65. Zhang J, Wang J, Zhou GS, Tan YJ, Tao HJ, Chen JQ, et al. Studies of the anti-amnesic effects and mechanisms of single and combined use of donepezil and ginkgo ketoester tablet on Scopolamine-induced memory impairment in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2019;8636835.
66. Zhou X, Qi Y, Chen T. Long-term pre-treatment of antioxidant Ginkgo biloba extract EGb-761 attenuates cerebral-ischemia-induced neuronal damage in aged mice. *Biomed Pharmacother* 2017;85:256-63.
67. Li ZY, Chung YH, Shin EJ, Dang DK, Jeong JH, Ko SK, et al. YY-1224, a terpene trilactone-strengthened Ginkgo biloba, attenuates neurodegenerative changes induced by β -amyloid (1-42) or double transgenic overexpression of APP and PS1 via inhibition of cyclooxygenase-2. *J Neuroinflammation* 2017;14:94.
68. Chávez-Morales RM, Jaramillo-Juárez F, Rodríguez-Vázquez ML, Martínez-Saldaña MC, Del Río FAP, Garfías-López JA. The Ginkgo biloba extract (GbE) protects the kidney from damage produced by a single and low dose of carbon tetrachloride in adult male rats. *Exp Toxicol Pathol* 2017;69:430-4.
69. Shi C, Zhao L, Zhu B, Li Q, Yew DT, Yao Z, et al. Protective effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) and its constituents quercetin and ginkgolide B against beta-amyloid peptide-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Chem Biol Interact* 2009;181:115-23.
70. Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers. *Phytomedicine* 2011;18:1202-7.
71. Yang X, Zheng T, Hong H, Cai N, Zhou X, Sun C, et al. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract and Ginkgolide B against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation and glucose injury in a new in vitro multicellular network model. *Frontiers of Medicine* 2017;12:307-18.
72. Liu H, Ye M, Guo H. An updated review of randomized clinical trials testing the improvement of cognitive function of Ginkgo biloba extract in healthy people and alzheimer's patients. *Front Pharmacol* 2020;10:1688.
73. Ebrahimi-Monfared M, Sharafkhan M, Abdolrazaghnejad A, Mohammadbeigi A, Faraji F. Use of melatonin versus valproic acid in prophylaxis of migraine patients: A double-blind randomized clinical trial. *Restor Neurol Neurosci* 2017;35:385-93.
74. Ma H, Yan J, Sun W, Jiang M, Zhang Y. Melatonin treatment for sleep disorders in parkinson's disease: a meta-analysis and systematic review. *Front Aging Neurosci* 2022;14:784314.
75. Akhavan Rezayat A, Ghasemi Nour M, Bondarsahebi Y, Hozhabrossadati SA, Amir Khanlou F, Akhavan Rezayat S, et al. The effects of melatonin therapy on the treatment of patients with Non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and Meta-analysis on clinical trial studies. *Eur J Pharmacol* 2021;905:174154.
76. Li Y, Zhang J, Wan J, Liu A, Sun J. Melatonin regulates A β production/clearance balance and A β neurotoxicity: A potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2020;132:110887.
77. Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, Reiter RJ, Satayavivad J. Mechanisms of melatonin in alleviating alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15:1010-31.
78. Ritalin[®] LA (methylphenidate) [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; June 2021.
79. Provigil[®] (modafinil) [package insert]. North Wales, PA: Teva Pharmaceuticals USA Inc; August 2021.
80. Donepezil hydrochloride extended release tablets [package insert]. Pulaski, TN: AvKARE Inc; March 2015.
81. Galantamine (galantamine tablets, USP) [package insert]. Weston, FL: Apotex Corp; October 2020.
82. Rivastigmine tartrate capsules (rivastigmine) [package insert]. Ahmedabad, Gujarat, India: Cadila Pharmaceuticals Limited; February 2021.
83. Nootropil[®] (piracetam) [package insert]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2990/smpc>.
84. Sermion[®]. [package insert]. Germany: : Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.; 2021.
85. Tebonin forte[®] [package insert]. Germany: : Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.; 2021.
86. Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK. Adverse events associated with melatonin for the treatment of primary or secondary sleep disorders: a systematic review. *CNS Drugs* 2019;33:1167-86.

Abstract

Objective: Drug-resistance epilepsy affects quality of life, researchers aimed to determine the role of etifoxine, a class of Benzoxazines (non-Benzodiazepines) GABA-A receptor agonist, as an adjunctive treatment in patients with drug-resistant epilepsy who had anxiety comorbidity.

Materials and Method: This was a randomized single-blind placebo-controlled study. Patients with drug resistant focal epilepsies treated at Phramongkutklao Hospital were invited to participate. The patients received etifoxine (50 mg) 2 capsules BID or matched placebo and follow up for 12 weeks. Questionnaires including 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) were completed at baseline, and subsequent visits. In addition, seizure diaries were collected in order to determine seizure frequency.

Result: Total of 40 patients met selection criteria: intervention group (n 20), and placebo group (n 20). Mean age of the etifoxine group was 35.06 years old, while the placebo group was 33.94 years old, *p*-value 0.666. Male in the etifoxine group was 9 (52.9 %), and the placebo group was 10 (58.8 %), *p*-value 0.730. In etifoxine group, HAM-A score was significantly reduced from 16.0 (baseline) to 12.2 (visit 5), *p*-value 0.009, while the score didn't reach statistically significant reduction in the placebo group, 13.2 (baseline) to 11.8 (visit 5), *p*-value 0.279. The anxiety reduction was significantly reduced in subgroup for fear for the etifoxine group, baseline 1.7 to 0.7, *p*-value 0.035. There was no significant difference for the improvement of

Role of Etifoxine as an Adjunctive Treatment in Patients with Drug-Resistant Epilepsy with Comorbid Anxiety Symptoms

Sittichoke Sirimontakan,
Siriphong Thanapatphakin,
Pasiri Sithinamsuwan,

Sittichoke Sirimontakan¹, Siriphong Thanapatphakin²,
Pasiri Sithinamsuwan¹

¹Division of Neurology, Department of Medicine,
Phramongkutklao Hospital, Bangkok, 10400, Thailand
²Faculty of Pharmaceutical Science, Burapha University,
Chonburi, 20131, Thailand

Corresponding author:
Sittichoke Sirimontakan

Division of Neurology, Department of Medicine,
Phramongkutklao Hospital, Bangkok, 10400, Thailand
E-mail: Super-engine@hotmail.com

depression, quality of life and seizure controls between the etifoxine group and the placebo groups. Etifoxine was safe in the epilepsy population.

Conclusion: Etifoxine for patients with drug-resistant epilepsy (DRE) reduced HAM-anxiety score over the study time, which the benefits appeared especially on fear and sleep subtypes of anxiety.

Keywords: drug resistance focal epilepsy, etifoxine, anxiety, HAM-A, PHQ9, QOLIE-10

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 studies^{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 percent⁹. 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}

Treatment-resistance epilepsy affects quality of life. Therefore, further medical studies are needed. Most of the patients experience anxiety

symptoms and this can aggravate seizures. Higher anxiety results in the decreased level of various neurotrophic factors and impaired production of proinflammatory cytokines. The anxiolytic etifoxine used to treat anxiety states and adjustment disorder, a class of Benzoxazines (non-Benzodiazepines), acts as a dual-mechanism against GABAergic transmission through activation of GABA-A at β_2/β_3 subunit position (positive allosteric modulation; PAM) and induces the creation of neuroactive steroid (NAS) such as allopregnanolone through activation of translocator protein (TSPO) at the cell membrane in the mitochondria, where the neuroactive steroid is also a positive allosteric modulation at the GABA-A receptor. From such a mechanism it is likely to be synergistic affects the function of the GABAergic neurotransmission system for better. Therefore, researchers aimed to study the role of this drug as the adjunctive treatment in drug-resistant focal epileptic patients with comorbid anxiety symptoms.

Materials and Methods

Primary objectives

1. To study the reduction of anxiety and depression scores using HAM-A

Secondary objectives

1. To study the improvement of depressive symptoms measuring by PHQ-9 and the quality of life of epilepsy patients by QOLIE-10 in Thai version
2. To determine seizure reduction and safety of the treatment

Study design and study period

This study is a randomized single-blind placebo controlled, conducted from July 2021 to December 2022. Patients with drug resistant focal epilepsies treated at Division of Neurology,

Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital were invited to participate.

Patient selection

Inclusion criteria

1. Age \geq 20 years old
2. Diagnosed with medically resistant “focal” epilepsy
 - Average seizure frequency \geq 3 times/month, determine from the past 3 months
 - Taking at least 2 antiepileptic drugs (AEDs) “or” expose to at least 2 sequential monotherapies, with proper dosage and good compliance
3. Comorbid mild-to-severe anxiety symptoms: defined as HAM-A score of 1-30
4. Can maintainable the same concomitant AEDs, other neuropsychiatric medications, and hormonal medications with stable dosage throughout the study from 1 month before the study to entire 3 months after the enrolment
5. In reproductive potential patients, must accept to use at least one method of birth control

Exclusion criteria

1. Any history or presence of hepatic diseases
2. Myasthenia gravis
3. Patients with congenital galactosemia, glucose and galactose malabsorption syndrome or lactase deficit
4. Inability or difficulty swallowing whole capsule
5. History of alcohol abuse
6. Pregnancy, lactation, and plan to conceive
7. Simultaneous participant to a clinical trial or in exclusion period of a previous clinical trial

8. Any conditions or personal circumstances that, in the opinion of investigator, renders the subject unlikely or unable to comply with the full study protocol

9. Currently taking \geq 2 antidepressants
 10. Currently taking “ONLY 1” benzodiazepine but the dosage is very high: alprazolam (10 mg/d), diazepam (40 mg/d), chlordiazepoxide (100 mg/d), clobazam (40 mg/d), clonazepam (40 mg/d), flunitrazepam (2 mg/d), lorazepam (10 mg/d), midazolam (20 mg/d)
 11. Currently taking morphine or its derivative, antipsychotic agents, recreational agents: CBD, etc., herbal medicines (Withdrawal period must be at least 3 months before screening.)
 12. History of poor medication adherence
 13. Advanced cancer or severe medical conditions
 14. Severe psychiatric illnesses and history of suicidal ideas or attempts
 15. History of status epilepticus within 1 previous year
 16. Currently taking etifoxine or progesterone therapy (wash out period of 60 days)
 17. Baseline GFR $<$ 30 ml/minute/1.73 m²)
 18. Previous history of allergic to etifoxine or progesterone
 19. Unsuitable veins for repeated vein puncture
- #### **Sample size**
- Total 40 patients for whole clinical study: intervention group (n 20), placebo group (n 20), Stratified by 1) gender and 2) taking enzyme inducer AEDs (Figure 1.)

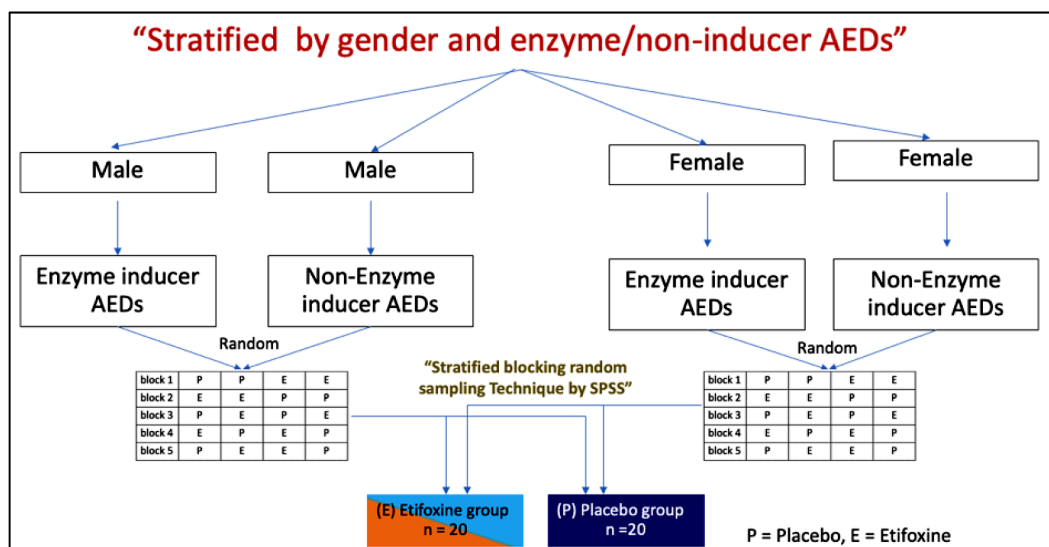


Figure 1 Stratify randomization

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

Study flow

Visit 1 (week -4)

- Patients are informed and sign consent to participate the trial.
- Demographic data including history of epilepsy are collected. Evaluate anxiety level using HAM-A score-Thai
- After screening period, the patients will be appointed in the next 4 weeks for the 2nd visit.

Visit 2 (week 0)

- Review seizure diary (check for eligibility, inclusion criteria if seizure frequency >3 times a month)
- Assess anxiety by HAM-A-Thai, depression by PHQ-9-Thai, Quality of life by QOLIE 10-Thai

- Blood test for renal and liver function, electrolyte, and complete blood count (baseline lab for safety analysis)

- Randomized patients into intervention group or placebo group as stratify and blocked randomizations (using gender and enzyme inducer AEDs)

- Intervention groups will be assigned to take etifoxine (50 mg/cap) 2 capsule q 12 hours (dispensed 140 capsules/month)

- Placebo: identical capsule, container and taking at the same dosage and time as original drugs in intervention groups (dispensed 140 capsules/month)

- Patients note in their seizure diary (monthly basis) for seizure events and adverse events from medications

- Pregnancy test for child bearing age female patient is done.

- Appointment for the next visit (4 weeks later)

Visit 3 (week 4)

- After taking medicine for 4 weeks, the patients return medicines for compliance check and seizure diaries are also collected.

- Evaluate anxiety, depression and quality of life using the same batteries (HAM-A-T, PHQ-9-T and QOLIE-10-T)

- Pregnancy test for child bearing age female patient

- Intervention groups take etifoxine (50 mg/ cap) 2 capsule q 12 hours (dispensed "2" sets of 140 capsules, total "280" capsules)

- Placebo: identical capsule, container and taking at the same dosage and time as original drugs in intervention groups (dispensed "2" sets of 140 capsules, total of "280" capsules)

- Patients note in the seizure diary (x2) for seizure events and also adverse events from medications

Visit 4 (week 8, telephone visit)

- To evaluate adverse events from medication and make sure that the patients have good compliance and note any events on the seizure diary

- Inform the patients to change the package of medicine and seizure diary and keep the old ones for researcher to review

Visit 5 (week 12)

- Return and review seizure diary, and adverse event from medications

- Pill counts for compliance check

- Evaluate anxiety, depression and quality of life using the same batteries (HAM-A-T, PHQ-9-T and QOLIE-10-T)

- Blood test for renal and liver function, electrolyte and complete blood count (baseline lab for safety analysis)

- Pregnancy test for child bearing age female patient

Visit 6 (week 16, telephone visit)

- Telephone interview after discontinuing medicine for 2 weeks: review for withdrawal symptoms

Table 1 Study timeline

Visit	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th
Week	-4	0	4	8	12	16
Action and Plan	Screening	Baseline	1 st month	Telephone visit	3 rd month	Telephone visit
Consent	x					
Inclusion/Exclusion		x				
Randomization		x				
Dispense medication E or P --> 2 cap. q 12 h (E; Etifoxine, P; Placebo)		x (for 4 weeks)	x (for 8 weeks)			E or P 1 cap. q 12 h (for 2 weeks)
Dispense seizure diary	x	x	x			
Return and review seizure diary		x	x		x	
HAM-A-T	x	x	x		x	
PHQ-9-T		x	x		x	
QOLIE-10-T		x	x		x	
Adverse event (clinical)		x (for con-Med)	x	x	x	x
Safety test (LFT, CBC, Electrolyte)		x			x	
Patient traveling expense	x	x	x		x	
Urine pregnancy test		x	x		x	
Withdrawal period						x

Statistical analysis and ethical consideration

This study (Q020h/63) was approved by our local IRB on February 25th, 2021. Continuous variables were presented as mean and standard deviation if normally distributed, or by median and interquartile range [IQR] if not. Categorical variables were presented as frequency and percentage. Chi-square or Fisher Exact test were used to determine difference of categorical variable between groups. Independent sample t-test or Mann Whitney U test were determined different of continuous variable between groups. Paired t-test, or Friedman test or Wilcoxon Signed Rank test were used to determine the difference within group. A P-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed in SPSS 26.0.

Result

1. Demographic characteristics

Sixty-six patients with drug-resistant epilepsy were invited to participate the study. There were 40 patients met selection criteria. In etifoxine group, initially there were 20 patients, but three patients were drop out before visit 8-week after randomization. Therefore, 17 patients in etifoxine group were finally analyzed for per protocol analysis. In placebo group, initially there were 20 patients, but three patients were drop out before visit 8-week after randomization. Therefore, 17 patients in placebo group were finally analyzed for per protocol analysis.

Mean age of etifoxine group was 35.06 years old, while placebo was 33.94 years old, p-value of 0.666. Male was 9 (52.9 %), 10 (58.8 %), in the etifoxine group and the placebo group, respectively, p-value 0.730. Demographic characteristics and concomitant medications were detailed in Table 2.

Table 2 Baseline characteristics

	Total (34) (mean±sd) Number (%)	Etifoxine (17) (mean±sd) Number (%)	Placebo (17) (mean±sd) Number (%)	p-value
Average age (year)	34.5±13.69	35.06±13.22	33.94±14.53	0.666 ^M
Male gender	19 (55.9)	9 (52.9)	10 (58.8)	0.730 ^C
Average epilepsy onset (years)	17.82±10.67	17.82±12.21	17.82±9.27	0.769 ^M
Average epilepsy duration (years)	15.94±11.83	17.29±9.83	14.59±13.72	0.195 ^M
Epilepsy etiology group				0.419 ^C
Cryptogenic focal epilepsy	26 (76.5)	12 (70.6)	14 (82.4)	
Symptomatic focal epilepsy	8 (23.5)	5 (29.4)	3 (17.6)	
Hypertension	0	0	0	NA
Dyslipidemia	1 (2.9)	0	1 (5.9)	NA
Diabetes mellitus	0	0	0	NA
Stroke	0	0	0	NA
History of major depressive disorder	3 (8.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	NA
Insomnia	1 (2.9)	1	0	NA
History of traumatic brain injury	1 (2.9)	1 (5.9)	0	NA
Mental retardation	0	0	0	NA
Hypothyroid	1 (2.9)	0	1 (5.9)	NA
Alcoholism	1 (2.9)	0	1 (5.9)	NA
Smoking	1 (2.9)	0	1 (5.9)	NA
Drug abuse	1 (2.9)	0	1 (5.9)	NA
Average Seizure frequency/month: at screening time	5.71±12.66	4±2.92	7.41±17.78	0.470 ^M

Table 2 Baseline characteristics (cont.)

	Total (34) (mean±sd) Number (%)	Etifoxine (17) (mean±sd) Number (%)	Placebo (17) (mean±sd) Number (%)	p-value
Report of stress: at screening time	29 (85.3)	14 (82.4)	15 (88.2)	1.000
Average HAM-A score: at screening time	14.91±8.16	16.24±9.05	13.59±7.19	0.448 ^M
Enzyme inducer medication use	22 (64.7)	14 (82.4)	8 (47.1)	0.031 ^C
On Brivaracetam (BRV)	16 (47.1)	10 (58.8)	6 (35.3)	0.169
Average BRV dose (mg)	146.87±46.44	145±43.78	150±54.77	0.048*
On Carbamazepine	9 (26.5)	6 (35.3)	3 (17.6)	0.438
Average Carbamazepine dose (mg)	822.22±438.11	1016.67±402.08	433.33±152.75	0.667
On Topiramate	6 (17.6)	5 (29.4)	1 (5.9)	0.175
Average Topiramate dose (mg)	183.33±116.9	200±122.47	100.0±0	0.690
On Phenytoin	10 (29.4)	5 (29.4)	5 (29.4)	1.000
Average Phenytoin dose (mg)	315±52.97	330±44.72	300±61.24	0.143
On Levetiracetam	9 (26.5)	3 (17.6)	6 (35.3)	0.438
Average Levetiracetam dose (mg)	1875±790.57	2500±866.03	1500±500	0.132
On Valproate	12 (35.3)	5 (29.4)	7 (41.2)	0.473
Average Valproate dose (mg)	1158.42±649.95	1416.83±860.87	900±167.33	0.786
On Clobazam	8 (23.5)	5 (29.4)	3 (17.6)	0.688
Average Clobazam dose (mg)	6.25±3.54	7±4.47	5±0	0.667
On Zonisamide	2 (5.9)	2 (11.8)	0	NA
Average Zonisamide dose (mg)	300±141.42	300±141.42	0	NA
On Perampanel	1 (2.9)	1 (5.9)	0	NA
Average Perampanel dose (mg)	8.0	8.0	0	NA
On Lamotrigine	3 (8.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	NA
Average Lamotrigine dose (mg)	150±139.19	212.5±123.74	25.0±0	NA
On Oxcarbazepine	1 (2.9)	0	1 (5.9)	NA
Average Oxcarbazepine dose (mg)	450	0	450±0	NA
On Lacosamide	1 (2.9)	1 (5.9)	0	NA
Average Lacosamide dose (mg)	100.0±0	100.0±0	0	NA
On Phenobarbital	2 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	NA
Average Phenobarbital dose	90±42.43	60.0±0	120.0	NA
On Diazepam	1 (2.9)	1 (5.9)	0	NA
Average Diazepam dose (mg)	5.0	5.0	0	NA
On Lorazepam	3 (8.8)	3 (17.6)	0	NA
Average Lorazepam dose (mg)	0.83±0.29	0.83±0.29	0	NA
On Clonazepam	2 (5.9)	2 (11.8)	0	NA
Average Clonazepam dose (mg)	1.25±1.06	1.25±1.06	0	NA
On Sertraline	5 (14.7)	4 (23.5)	1 (5.9)	NA
Average Sertraline dose (mg)	50.00±0.00	50.00±0.00	50.0	NA
On Olanzapine	1 (2.9)	1 (5.9)	0	NA
Average Olanzapine dose mg/day	10.0±0	10.0±0	0	NA
On Aripiprazole	0	0	0	NA
On Tricyclic antidepressant	0	0	0	NA
On Quetiapine	0	0	0	NA
On Fluoxetine	0	0	0	NA
On Escitalopram	0	0	0	NA
On Vortioxetine	0	0	0	NA

The reduction of anxiety score using HAM-A

The HAM-A score of the etifoxine group at baseline and each visit were not difference when compared to the placebo group. When compared within group of the etifoxine group, it was found that HAM-A score was significantly reduced from 16.0 (baseline) to 12.2 (at visit 5), p-value 0.009 Friedman Test, while the score didn't reach statistically significant reduction in the placebo group, 13.2 (baseline) to 11.8 (visit 5), p-value 0.279, Table 3.1.

The anxiety symptoms reduction was significantly reduced in subgroup for fear for the etifoxine group, baseline 1.7 to 0.7, p-value 0.035 by Wilcoxon Signed Rank test.

Subgroup analysis compared between using concomitant medications as enzyme inducer and no enzyme inducer, the reduction of HAM-A score more than 50% in patients without enzyme inducers was found more in the etifoxine group (33.3%) than the placebo group (22.2%), Table 3.2

Table 3.1 Anxiety assessment using HAM-A score

	Etifoxine			Placebo			p-value for * between group
	n	mean±sd	Median (min-max)	n	mean±sd	Median (min-max)	
Visit 2-HAM-A	17	16±7.91	14(6-37)	17	13.24±8.14	9(2-28)	0.178
Visit 3-HAM-A	17	15.29±7.74	13(1-28)	17	12.41±9.47	10(2-34)	0.248
Visit 5-HAM-A	17	12.24±8.18	13(1-29)	16	11.81±6.59	13.5(0-22)	0.957
Visit 2-3-HAM-A	17	0.71±6.56	1(-12-15)	17	0.82±7.15	1(-10-18)	0.972
Visit 2-5-HAM-A	17	3.76±6.69	4(-8-21) ^Ω	16	1.44±5.27	1(-7-11)	0.295
p-value for within group **			0.009 ** 0.011 Ω			0.729	
V2 HAM fear	17	1.29±1.31	2(0-4)	17	0.53±0.94	0(0-3)	0.064
V3 HAM fear	17	1.12±0.99	1(0-3)	17	0.71±1.1	0(0-3)	0.174
V5 HAM fear	17	0.65±1.22	0(0-4)	16	0.63±0.96	0(0-3)	0.747
V2-3 HAM fear	17	0.18±1.19	0(-2-3)	17	-0.18±0.95	0(-2-2)	0.414
V2-5 HAM fear	17	0.65±1.17	0(-1-3) ^Ω	16	-0.06±0.85	0(-2-2)	0.084
p-value for within group **			0.120 ** 0.035 Ω			0.687	
V2 HAM sleep	17	1.29±1.31	1(0-4)	17	0.94±1.2	1(0-4)	0.424
V3 HAM sleep	17	1.24±1.25	1(0-4)	17	0.82±0.95	1(0-3)	0.354
V5 HAM sleep	17	1.18±1.13	1(0-3)	16	0.87±0.89	1(0-3)	0.494
V2-3 HAM sleep	17	0.06±1.39	0(-3-3)	17	0.12±1.5	0(-3-3)	0.929
V2-5 HAM sleep	17	0.12±1.32	0(-3-2)	16	-0.06±1.57	0(-3-4)	0.564
p-value for within group **			0.775			0.846	
V2 HAM cognitive	17	2.24±0.97	2(1-4)	17	1.53±1.33	1(0-5)	0.054
V3 HAM cognitive	17	1.59±1.12	2(0-3)	17	1.24±0.9	1(0-3)	0.299
V5 HAM cognitive	17	1.82±0.88	2(0-3)	16	1.25±0.93	1(0-3)	0.092
V2-3 HAM cognitive	17	0.65±1.27	0(-1-3)	17	0.29±1.4	1(-3-3)	0.583
V2-5 HAM cognitive	17	0.41±0.94	0(-1-2)	16	0.25±1.39	0.5(-2-3)	0.822
p-value for within group **			0.255			0.511	
V2 HAM autonomic	17	1.65±1.87	1(0-5)	17	2.65±1.97	2(0-7)	0.090
V3 HAM autonomic	17	2±1.7	2(0-5)	17	2.12±1.73	1(0-6)	0.874
V5 HAM autonomic	17	1.24±1.09	1(0-3)	16	1.94±1.73	1.5(0-5)	0.283
V2-3 HAM autonomic	17	-0.35±1.87	0(-4-3)	17	0.53±1.42	1(-2-3)	0.080
V2-5 HAM autonomic	17	0.41±1.58	0(-2-4)	16	0.81±1.42	1(-2-3)	0.312
p-value for within group **			0.404			0.052	

* p-value for between group using Mann-Whitney U Test

** p-value for within group for visit 2,3 and 5 using Friedman Test

Ω p-value for within group for visit 2 and visit 5 using Wilcoxon Signed Rank test

Visit 2 = week-0, Visit 3 = week-4, Visit 5 = week

Table 3.2 HAM-A score: compare between enzyme inducer and non-enzyme inducer use

	Enzyme inducer does not use				Enzyme inducer use			
	Etifoxine (n=3)		Placebo (n=9)		Etifoxine (n=14)		Placebo (n=8)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
% Change Ham_V2_V3_50								
reduction <50%	2	66.7	7	77.8	13	92.9	5	62.5
reduction >50%	1	33.3	2	22.2	1	7.1	3	37.5
Ham_V2_V5_50								
reduction <50%	2	66.7	9	100.0	11	78.6	5	71.4
reduction >50%	1	33.3	0	0.0	3	21.4	2	28.6

Visit 2 = week-0, Visit 3 = week-4, Visit 5 = week 12

3. The reduction of depression scores using PHQ-9 and the quality of life using QOLIE-10

The assessment of depression and quality of life assessment were shown in Table 4. There was

no significant difference between the etifoxine group and the placebo group.

Table 4 Comparison of PHQ-9 between etifoxine and placebo

	Etifoxine			Placebo			p-value for between group*
	n	mean±sd	Median (min-max)	n	mean±sd	Median (min-max)	
Visit 2-PHQ-9	17	8.41±4.95	10(0-16)	17.000	7.35±4.46	8(1-21)	0.324
Visit 3-PHQ-9	17	9.24±5.17	10(1-19)	17.000	6.59±4.2	6(1-13)	0.178
Visit 5-PHQ-9	17	7.76±5.4	8(1-18)	16.000	5.25±3.55	5(1-11)	0.193
p-value for within group			0.117			0.229	
Visit 2-QOL	17	24.29±5.83	23(9-34)	17.000	21.47±5.5	22(12-29)	0.162
Visit 3-QOL	17	23.71±5.63	24(12-35)	17.000	20.76±6.33	21(11-33)	0.227
Visit 5-QOL	17	22.65±4.61	23(12-32)	16.000	19.44±4.79	19(12-28)	0.076
p-value for within group			0.528			0.175	

p-value for between group* using Mann-Whitney U Test

p-value for visit 2,3 and 5** using Friedman Test

Visit 2 = week-0, Visit 3 = week-4, Visit 5 = week 12

4. The reduction in seizure frequency after taking etifoxine and placebo

Our drug-resistant epilepsy was not difference in reduction of average seizure frequency after adding etifoxine, Table 5.1.

From incident rate ratio analysis for efficacy of etifoxine, it was found that using etifoxine (200) 2x2 oral pc provide benefit from previous antiseizure medications of 13.7% when compared to placebo, Table 5.2.

Table 5.1 Seizure frequency for the etifoxine group and the placebo group

Seizure frequency (SF)	Etifoxine			Placebo			p-value for between group*
	n	mean±sd	median(IQR)	n	mean±sd	median(IQR)	
Visit 2-total SF/month	16	3.88±3.26	3(3-4)	16	8.0±18.30	3(2-4.75)	0.863
Visit 3-total SF/month	16	6.31±6.25	4(1.5-8.5)	16	8.38±20.73	1.5(1-5)	0.266
Visit 4-total SF/month	16	6.25±6.54	3.5(2-12.75)	16	7.44±16.69	2(0.25-3.75)	0.151
Visit 5-total SF/month	16	5.56±6.54	3(0-12.5)	16	5.94±12.39	1.5(1-4.5)	0.789
p-value for visit 2,3, 4 and 5**			0.000**			0.000**	
Visit 2-SPS/month	16	1.00±1.46	0(0-2.75)	16	4.75±12.85	0.5(0-2.75)	0.466
Visit 3-SPS/month	16	2.00±3.50	0(0-3.5)	16	5.31±14.36	1(0-2.75)	0.589
Visit 4-SPS/month	16	1.50±2.73	0(0-2.5)	16	5.56±15.85	0(0-2.5)	0.963
Visit 5-SPS/month	16	1.38±2.96	0(0-2.25)	16	4.56±12.32	0.5(0-2.75)	0.250
p-value for visit 2,3, 4 and 5**			0.018**			0.002**	
Visit 2-CPS/month	16	0.69±1.40	0(0-1)	16	2.13±5.47	0(0-2.75)	0.765
Visit 3-CPS/month	16	2.75±5.31	0.5(0-2.75)	16	1.88±5.51	0(0-1)	0.243
Visit 4-CPS/month	16	2.25±4.75	0.5(0-2)	16	1.31±3.46	0(0-1)	0.415
Visit 5-CPS/month	16	1.94±4.86	0(0-0.75)	16	0.44±1.03	0(0-0.75)	0.823
p-value for visit 2,3, 4 and 5**			0.002**			0.007**	
Visit 2-SGTC/month	16	2.19±3.90	0(0-0)	16	1.13±1.62	0(0-2)	0.692
Visit 3- SGTC /month	16	1.56±2.58	0(0-2.75)	16	1.19±1.94	0(0-1)	0.983
Visit 4- SGTC /month	16	2.50±4.77	0(0-2.75)	16	0.56±1.15	0(0-0.75)	0.324
Visit 5- SGTC /month	16	2.25±4.32	0(0-2.75)	16	0.94±2.05	0(0-1)	0.373
p-value for visit 2,3, 4 and 5**			0.215**			0.028**	

Table 5.2 Incident rate ratio and efficacy of etifoxine for seizure control

	SZ frequency		Incidence rate	IRR (95%CI)	Efficacy(95%CI)
	SZ frequency	Follow-up time (month)			
Etifoxine	290	43.54	6.66	0.863	13.7% (-1.1-26.4)*
Placebo	348	45.11	7.71		

IRR – incidence rate ratio, * p-value=0.027, SZ – seizure

5. Safety analysis of etifoxine for patients with drug-resistant epilepsy

There were 3 patients per each group reporting adverse event and 4 patients per group were early discontinued, Table 6.

Table 6 Adverse event and early discontinuation in each group

After randomization	Etifoxine (n = 20)		Placebo (n = 20)	
	Adverse event	Early discontinuation	Adverse event	Early discontinuation
4-week	1 (drug rash)	1 (1 from AE)	1 (over sedated) 1 (aggressive behavior)	2 (2 from AE)
8-week (telephone)	1 (aggressive and PNES)	2 (1 from AE, 1 loss F/U unclear reason)	1 (PNES)	1 (1 from AE)
Before 12-week	1 (pregnancy)	1 (1 pregnancy)	1 (pregnancy)	1 (1 pregnancy)

PNES- psychogenic non-epileptic seizures

Discussion

Etifoxine in drug-resistant epilepsy (DRE) reduced HAM-anxiety score over the study time, the benefit appeared especially on subtypes of anxiety which were fear and sleep. In this study, etifoxine didn't reduced depression, quality of life and seizure frequency. The adding on efficacy of seizure reduction of etifoxine in DRE patients compared with placebo was 13.7%. Etifoxine was safe in DRE population.

Strength of the study: this was the first study of etifoxine as an adjunctive treatment in patients with drug-resistant focal epilepsy with comorbid anxiety symptoms. Weakness of the study: the study population of this study was small that would affect the result of the study for example the efficacy for seizure reduction was not achieve statistically significant difference. Also, the patients with drug-resistance epilepsy are always very difficult to treat which the dosage of etifoxine in this study (4 tablets a day) would be inadequate and that the higher dosage would be required. Moreover, this study was conducted during the COVID-19 pandemic which absolutely affected patients' physical and mental healths. Future direction: the further study should be increased for the sample size, study period, and higher dosages of etifoxine.

Conclusion

Etifoxine in drug-resistant epilepsy (DRE) reduced HAM-anxiety score over the study time, and the benefit appeared especially on fear and sleep subtypes of anxiety scores

Acknowledgement

This study was successfully completed thanks to the gratitude of the Division of Neurology,

Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital for providing me the opportunity as a Fellowship doctor, Division of Neurology, to conduct this beneficial study.

I'd like to express my gratitude to Colonel Pasiri Sithinamsuwan, Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital, for being a consultant providing good advice, assisting me in every aspect, and checking the accuracy throughout this study, resulting successfully completed study.

I'd like to express my gratitude to the patients for their cooperation and devoting time to participating in the study for the valuable body of knowledge.

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* 2005;7:161-71.
12. Phabphal K, Sattawatcharawanich S, Sathirapunya P, Limapichart K. Anxiety and depression in Thai epileptic patients. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2007;90 10:2010-5
13. Hingray C, McGonigal A, Kotwas I, Micoulaud Franchi J-A. The Relationship between epilepsy and anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports* 2019;21.
14. Nuss P, Ferreri F, Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:1781-95.
15. Biagini G, Panuccio G, Avoli M. Neurosteroids and epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2010;23:170-6.
16. Grosso S, Luisi S, Mostardini R, Farnetani M, Cobellis L, Morgese G, Balestri P, Petraglia F. Inter-ictal and post-ictal circulating levels of allopregnanolone, an anticonvulsant metabolite of progesterone, in epileptic children. *Epilepsy Res* 2003;54:29-34.

บทนำ

โรคระบบประสาทส่วนใหญ่มักเป็นโรคเรื้อรัง ผู้ป่วยเป็นทั้งผู้ป่วยนอก (out-patient) และผู้ป่วยใน (in-patient) ได้รับการตรวจรักษาจากอายุรแพทย์ระบบประสาท (neurologist) ปัจจุบันจากฐานข้อมูลจำนวนประชากรของกระทรวงมหาดไทยเมื่อวันที่ 30 มีนาคม 2566 ประชากรไทยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไปมีจำนวน 55,512,438 คน และจำนวนอายุรแพทย์ระบบประสาทที่ยังทำงานตรวจรักษาผู้ป่วยเป็นประจำมีจำนวนทั้งสิ้น 713 คน ปฏิบัติงานในกรุงเทพมหานครจำนวน 450 คน ปฏิบัติงานในต่างจังหวัดจำนวน 263 คน ซึ่งอยู่ในภาครัฐจำนวน 209 คน และภาคเอกชน 54 คน คิดเป็นค่าเฉลี่ยอายุรแพทย์ระบบประสาท 1 คนดูแลประชากรจำนวน 77,858 คน ถ้าจำนวนประชากรในกรุงเทพมหานครทั้งจำนวนประชากรจริงและประชากรแฝงรวมประมาณ 10 ล้านคน อัตราส่วนอายุรแพทย์ระบบประสาทต่อประชากรในกรุงเทพมหานครเท่ากับ 22,222 คน และถ้าคิดแยกอัตราส่วนประชากรต่ออายุรแพทย์ระบบประสาทในต่างจังหวัดจะเท่ากับ 217,763 ต่ออายุรแพทย์ระบบประสาท 1 คน

ผู้ป่วยโรคระบบประสาทที่รับไว้รักษาแบบผู้ป่วยในทุกคนเมื่อออกจากโรงพยาบาลก็ต้องมาตรวจรักษาติดตามแบบผู้ป่วยนอก อีกส่วนหนึ่งก็เป็นโรคที่เป็นผู้ป่วยนอกเป็นส่วนใหญ่มัก เช่น headache, epilepsy โรงพยาบาลศรีนครินทร์มีอายุรแพทย์ระบบประสาทจำนวน 3 คน เริ่มใช้ระบบสารสนเทศ โปรแกรม Health Object (HO) ในการตรวจผู้ป่วยนอกตั้งแต่ ธันวาคม 2557 ถึงปัจจุบัน มีคลินิกเฉพาะทาง 2 คลินิก คือ คลินิกโรคลมชัก คลินิกโบทูไลนุ่่มทอกซิน ในทุกสัปดาห์จะเปิดบริการคลินิกโรคลมชักในวันจันทร์เช้า เวลา 09.00-12.00 น. คลินิกโบทูไลนุ่่มทอกซินในวันจันทร์บ่าย เวลา 13.00-15.00 น. คลินิกระบบประสาททั่วไปในวันอังคารเช้า และพุธเช้า เวลา 09.00-12.00 น. รวมระยะเวลาที่ให้บริการ 11 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ ตั้งแต่เปิดระบบบริการรักษาผู้ป่วยโรคระบบประสาทมานั้น ยังไม่มีข้อมูลว่าอายุรแพทย์ระบบประสาทนั้นตรวจผู้ป่วยจำนวนกี่ครั้งต่อปี และโรคระบบประสาทที่พบบ่อยเป็นโรคอะไรบ้าง การศึกษา

การบริการผู้ป่วยนอก โรคระบบประสาท

สมศักดิ์ เกียมเก่า

สมศักดิ์ เกียมเก่า^{1,2}

¹อนุสาขาศรีษศาสตร์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
²กลุ่มวิจัยโรคสมองซีกแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ:

สมศักดิ์ เกียมเก่า
อนุสาขาศรีษศาสตร์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น
Email: somtia@kku.ac.th

นี้จึงต้องการศึกษาว่าแพทย์ 1 คนตรวจรักษาผู้ป่วย จำนวนเท่าไร และเป็นโรคอะไรบ้าง

วัตถุประสงค์การศึกษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลัก ได้แก่

1. ต้องการทราบว่าอายุรแพทย์ระบบประสาท 1 คน ตรวจผู้ป่วยนอกจำนวนกี่ครั้งใน 1 ปี

2. ต้องการทราบโรคระบบประสาทผู้ป่วยนอกที่ พบบ่อย

วัตถุประสงค์รอง ได้แก่

1. ต้องการทราบโรคร่วม (comorbidity disease) ที่พบในโรคระบบประสาท

2. ต้องการทราบระยะเวลาที่ตรวจผู้ป่วยในแต่ละ ครั้งใช้เวลาเฉลี่ยเท่าไร

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากระบบสารสนเทศ Health Object : HO ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยกำหนดชื่ออายุรแพทย์ระบบ

ประสาท สมศักดิ์ เทียมเก่า และคลินิกผู้ป่วยนอกระบบประสาทตั้งแต่เดือนธันวาคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2565 รวมระยะเวลา 97 เดือน เดือนละ 4 สัปดาห์ ในแต่ละ สัปดาห์ 4 ครั้ง รวม 11 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ ดังนั้นจำนวน การตรวจทั้งหมด 11 x 4 x 97 เท่ากับ 4,268 ชั่วโมง รวม ระยะเวลาทั้งหมด 4,268 x 60 เท่ากับ 256,080 นาที

ผลการศึกษา

ตลอดระยะเวลา 97 เดือน อายุรแพทย์ระบบประสาท 1 คนได้ตรวจผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 46,364 ครั้ง เฉลี่ย เดือนละ 478 ครั้ง สัปดาห์ละ 119.5 ครั้ง จำนวนผู้ป่วย รวม 9,278 คน ใช้เวลาตรวจผู้ป่วยแต่ละครั้งนาน 5.5 นาที โรคระบบประสาทที่พบบ่อยได้แก่ cerebral infarction, epilepsy, Parkinson's disease, hemifacial spasm และ dementia รายละเอียดดังตารางที่ 1

โรคที่พบร่วมกับผู้ป่วยโรคระบบประสาท ได้แก่ โรค hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, atrial fibrillation และ gout โดยพบโรคร่วมจำนวน 28,864 ครั้ง ร้อยละ 62.26 รายละเอียดดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 โรคระบบประสาทที่เข้ารับบริการคลินิกโรคระบบประสาท

โรค	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
Cerebral infarction	17555	37.87
Epilepsy	5179	11.17
Parkinson's disease	4859	10.48
Hemifacial spasm	2078	4.48
Dementia	1964	4.24
Migraine	1550	3.34
Dizziness, vertigo	1875	4.04
Myasthenia gravis	909	1.96
Neuralgia	851	1.84
Essential tremor	678	1.46
Myofascial pain	1353	2.92
Headache	1068	2.30
Obstructive sleep apnea	678	1.46
Carpal tunnel syndrome	326	0.70
Trigeminal neuralgia	342	0.74
Anxiety	344	0.74
Degenerative of spine	528	1.14
Movement disorder	1076	2.32

ตารางที่ 1 โรคระบบประสาทที่เข้ารับบริการคลินิกโรคระบบประสาท (ต่อ)

โรค	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
Intracerebral hemorrhage	302	0.65
Multiple sclerosis	194	0.42
Bell's palsy	175	0.38
Polyneuropathy	362	0.78
Cluster headache	116	0.25
Cranial nerve disorder	161	0.35
Delirium	138	0.30
Motor neuron disease	110	0.24
Encephalitis	97	0.21
Herpes Zoster	80	0.18
Traumatic brain injury	89	0.19
Neuromyelitis optica	76	0.16
Cerebellar ataxia	73	0.16
Syncope	69	0.15
Aphasia	55	0.12
Wilson's disease	54	0.12
Dysphagia	54	0.12
Cramp	51	0.11
Transient global amnesia	56	0.12
Polymyalgia rheumatica	56	0.12
Myelopathy	167	0.36
Acute disseminated encephalomyelitis	36	0.08
Brachial plexopathy	35	0.08
Optic neuritis	51	0.11
Visual disturbance	31	0.07
Ataxia	61	0.13
Multiple system atrophy	28	0.06
Syringomyelia	25	0.05
Ptosis	25	0.05
Subdural hematoma	31	0.07
Central nervous system infection	57	0.12
Guillain Barre' syndrome	23	0.05
Anoxic brain	21	0.05
Polymyositis	42	0.09
Drug induced parkinsonism	18	0.04
Arteriovenous malformation	15	0.03
Hydrocephalus	25	0.05
Giant cell arteritis	14	0.03
Dysarthria	26	0.06
Pseudotumor cerebri	5	0.01
Total	46,364	100.00

ตารางที่ 2 โรคร่วมที่พบในผู้ป่วยโรคระบบประสาท

โรค	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
Hypertension	11216	38.86
Dyslipidemia	8377	29.02
Diabetes mellitus	4836	16.75
Atrial fibrillation	1074	3.72
Gout	762	2.64
Chronic kidney disease	751	2.60
Benign prostatic hypertrophy	610	2.11
Allergic rhinitis	604	2.10
Gastroesophageal reflux	210	0.73
Systemic lupus erythematosus	154	0.53
Depression	63	0.22
Panic	58	0.20
Sensory neural hearing loss	58	0.20
Tinnitus	41	0.14
Palliative care	30	0.10
Human immunodeficiency virus	20	0.07
Total	28,864	100.00

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าอายุรแพทย์ระบบประสาทใช้เวลาในการตรวจผู้ป่วยโรคระบบประสาทแต่ละคนเฉลี่ย 5.5 นาที ซึ่งมีระยะเวลาที่สั้นกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ของ กรรณิการ์ คงบุญเกียรติ ที่พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในการตรวจผู้ป่วย 1 รายเท่ากับ 6.3 นาที¹ ซึ่งการศึกษานี้เป็นของอายุรแพทย์ระบบประสาทคนเดียว ส่วนการศึกษาของกรรณิการ์ คงบุญเกียรติเป็นค่าเฉลี่ยของอายุรแพทย์ระบบประสาท 4 คน และศึกษาในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน ซึ่งในช่วงเวลาปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น จึงใช้เวลาเฉลี่ยลดลงในผู้ป่วยแต่ละราย

โรคระบบประสาทที่พบบ่อยในการศึกษานี้ ได้แก่ cerebral infarction, epilepsy, Parkinson's disease, hemifacial spasm และ dementia แต่ถ้าวรวมโรคปวดศีรษะทุกชนิด (migraine headache, headache, cluster headache) โรคปวดศีรษะจะพบบ่อยเป็นอันดับ 4 ต่อจาก Parkinson's disease ซึ่งการศึกษานี้มีลักษณะสอดคล้องกับการศึกษาของกรรณิการ์ คงบุญเกียรติ¹ ที่พบบ่อยได้แก่ stroke, epilepsy, movement disorder

ที่ไม่ใช่ Parkinson's disease และ Parkinson's disease และ headache ตามลำดับ เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลเดียวกัน และผลการศึกษาคั้งนี้ยังมีความสอดคล้องกับการศึกษาผู้ป่วยโรคระบบประสาทของประเทศอังกฤษ² และประเทศกานา³ ซึ่งพบโรค stroke สูงเป็นอันดับหนึ่งติดตามมาเป็นลำดับที่ 2 คือ epilepsy เช่นเดียวกัน แต่มีความแตกต่างกับอีกการศึกษาของประเทศกานาในปี 2021⁴ ที่พบว่าโรคระบบประสาทที่พบบ่อยเป็นลำดับที่ 1 ได้แก่ epilepsy, peripheral neuropathy, movement disorder, stroke และ headache ตามลำดับ ส่วนการศึกษาจากประเทศแทนซาเนีย⁵ พบว่าโรคระบบประสาทที่พบบ่อยได้แก่ headache, peripheral nerve, epilepsy, stroke และ movement disorder ตามลำดับ

จากการศึกษานี้พบว่าระยะเวลาในการตรวจผู้ป่วยแต่ละรายนั้นใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 5.5 นาที ซึ่งถือว่าเป็นระยะเวลาที่สั้นมาก แต่เนื่องจากอายุรแพทย์ระบบประสาทนั้นมีประสบการณ์มากกว่า 30 ปี จึงสามารถให้การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างไม่มีปัญหา อย่างไรก็ตามถ้าเป็นอายุรแพทย์ระบบประสาทที่มีประสบการณ์ไม่มากอาจต้องใช้เวลา นานกว่านี้ ดังนั้นการลดจำนวน

ผู้ป่วยโดยการใส่ระบบจัดยาต่อเนื่อง (refilled) และนำส่งยาถึงบ้านผู้ป่วยกรณีผู้ป่วยอาการคงที่ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการเลยในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา และไม่มีภาวะแทรกซ้อนก็น่าจะสามารถใช้ระบบส่งยาถึงบ้านได้⁶ และถ้าผู้ป่วยต้องการพูดคุยกับแพทย์ก็สามารถใช้ระบบการตรวจแพทย์ทางไกล (telemedicine) ได้ ซึ่งปัจจุบันนั้นการตรวจด้วยระบบ telemedicine ถือว่าเป็นมาตรฐานในการตรวจผู้ป่วยโรคระบบประสาท โดยเฉพาะผู้ป่วยเก่าซึ่งไม่จำเป็นต้องตรวจร่างกายเพิ่มเติม^{7,8}

การศึกษาในปี 2561 โดย National Center for Health Workforce Analysis report ของประเทศสหรัฐอเมริกา⁹ พบว่าปัญหาการขาดแคลนอายุรแพทย์ระบบประสาทพบได้ทั่วโลก รวมทั้งประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น แคนาดา ไอร์แลนด์ อังกฤษ ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ และกลุ่มประเทศยุโรป เนื่องจากประชากรสูงอายุมีจำนวนมากขึ้น ส่งผลให้ประชากรเจ็บป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมอง สมองเสื่อม และโรคที่เกิดจากการเสื่อมของระบบประสาทจำนวนมากขึ้น นอกจากการขาดแคลนอายุรแพทย์ระบบประสาทแล้ว ความจำเป็นพื้นฐานในการตรวจรักษาก็ไม่เพียงพอเช่นเดียวกัน¹⁰ เช่น โรงพยาบาลเฉพาะทางระบบประสาท อุปกรณ์เครื่องมือทางการแพทย์ การศึกษาวิจัยโรคระบบประสาท เป็นต้น รัฐบาลต้องให้การสนับสนุนการตรวจรักษาโรคทางระบบประสาทอย่างเป็นระบบ เพื่อก่อให้เกิดความยั่งยืนในการตรวจรักษาผู้ป่วยโรคระบบประสาท ปัญหาการขาดแคลนอายุรแพทย์ระบบประสาทเป็นปัญหาใหญ่ในประเทศที่อยู่ในทวีปเอเชีย จะพบว่าจำนวนประชากรในทวีปเอเชียประมาณ ร้อยละ 60 ของประชากรทั่วโลก แต่มีอายุรแพทย์ระบบประสาทเพียง ร้อยละ 20 ของจำนวนอายุรแพทย์ระบบประสาททั้งหมดของโลกนี้ ในบางประเทศของทวีปเอเชียมีจำนวนอายุรแพทย์ระบบประสาทน้อยมาก โดยมีอัตราส่วนอายุรแพทย์ระบบประสาท 1 ต่อประชากรมากกว่า 1 ล้านคน¹¹ เช่น บังคลาเทศ กัมพูชา ติมอร์ตะวันออก อินเดี ลาว มัลดีฟท์ พม่า เนปาล เกาหลีเหนือ และปากีสถาน เป็นต้น ดังนั้นการกระจายตัวของอายุรแพทย์ระบบประสาทเป็นปัญหาทั่วทั้งโลกนี้ เช่นเดียวกับประเทศไทยที่อายุรแพทย์ระบบ

ประสาทเกือบร้อยละ 70 ของจำนวนทั้งหมดปฏิบัติงานในกรุงเทพมหานคร อัตราส่วนที่เหมาะสมของอายุรแพทย์ระบบประสาทต่อจำนวนประชากร คือประมาณ 1 ต่อ 1 แสนประชากร¹² ดังนั้นหน่วยงานของรัฐและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการฝึกอบรมต้องร่วมมือกันแก้ไขปัญหาการขาดแคลน และการกระจายตัวที่ไม่เหมาะสมของอายุรแพทย์ระบบประสาทอย่างเป็นระบบ ตั้งแต่การเรียนแพทย์ เช่น มีการส่งเสริมให้นักศึกษาแพทย์รู้จักโรคทางระบบประสาทมากขึ้น มีการเรียนการสอน การทำวิจัยของนักศึกษาแพทย์เกี่ยวกับโรคระบบประสาทมากขึ้น ก็จะเป็นส่วนหนึ่งของการสร้างโอกาสให้แพทย์เลือกเรียนเป็นผู้เชี่ยวชาญด้านระบบประสาทมากยิ่งขึ้น¹³

การแก้ไขปัญหาขาดแคลนอายุรแพทย์ระบบประสาทนั้นควรได้รับการแก้ไขอย่างเป็นระบบและรวดเร็ว เช่น การเพิ่มตำแหน่งอายุรแพทย์ระบบประสาทในโรงพยาบาลระดับต่างๆ ให้มากขึ้น ซึ่งประเทศไทยก็มีการเพิ่มจำนวนการฝึกอบรมอายุรแพทย์ระบบประสาทมากขึ้น ดังจะเห็นได้จากจำนวนแพทย์ที่ผ่านการฝึกอบรมมีจำนวนมากขึ้น ในช่วงปี 2514-2532 มีจำนวนเพียงปีละ 2-5 คน ในช่วงปี 2533- 2552 มีจำนวนปีละประมาณ 10-20 คน และในช่วงปี 2553 ถึงปัจจุบันเพิ่มขึ้นเป็นปีละ 30-40 คน นอกจากการเพิ่มจำนวนอายุรแพทย์ระบบประสาทแล้ว การพัฒนาทีมผู้เกี่ยวข้องกับการรักษา เช่น พยาบาล เกษัชกรให้มีความรู้ ความชำนาญในการดูแลผู้ป่วยโรคระบบประสาทก็สามารถลดขนาดของปัญหาการขาดแคลนอายุรแพทย์ระบบประสาทได้ เช่น ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะ โรคลมชัก และโรคหลอดเลือดสมองที่อาการคงที่อาจให้การตรวจรักษา กับทีมสหวิชาชีพได้¹⁴ ร่วมกับการพัฒนาระบบบริการแพทย์ทางไกลให้พร้อมในทุกโรงพยาบาลเพื่อใช้ในการตรวจรักษาผู้ป่วยเก่าโรคระบบประสาท โดยเฉพาะโรคพาร์กินสัน¹⁵ โรคปวดหัวและโรคลมชัก¹⁶

สรุป

อายุรแพทย์ระบบประสาทใช้เวลาตรวจผู้ป่วยโรคระบบประสาทเฉลี่ยรายละ 5.5 นาที โรคระบบประสาท

ที่พบบ่อยได้แก่ cerebral infarction, epilepsy, Parkinson's disease, hemifacial spasm และ dementia โรคร่วมที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคระบบประสาท ได้แก่ hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, atrial fibrillation และ gout

เอกสารอ้างอิง

- Kongbunkiat K, Tiamkao S, Chotmongkol V, et al. A real life clinical practice of neurologists in the ambulatory setting in Thailand: a pragmatic study. *Neurology International* 2015;7:5840 doi:10.4081/ni.2015.5840.
- Oberfranka F, Ajtayb A, Bereczki D. Demand for neurological services in Central Eastern Europe: a 10-year national survey in Hungary. *European Journal of Neurology* 2018;25:984-90.
- Sarfo FS, Akassi J, Badu E, et al. Profile of neurological disorders in an adult neurology clinic in Kumasi, Ghana. *eNeurologicalSci* 2016;3:69-74.
- Akpalu A , Adjei P, Nkromah K, et al. Neurological disorders encountered at an out-patient clinic in Ghana's largest medical center: A 16-year review. *eNeurological Sci* 2021;24:100361.
- Adebayo PB, Azizb OM , Mwakabatika RE, et al. Out-patient neurological disorders in Tanzania: Experience from a private institution in Dar es Salaam. *eNeurological Sci* 2020;20:100262.
- Tiamkao S, Tiamkao Si. Tele-neurology during the COVID-19 pandemic as a solution for bridging the healthcare gap. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2021;104:S94-6.
- Kling SMR, Falco-Walter JJ, Saliba-Gustafsson EA, et al. Patient and clinician perspectives of new and return ambulatory teleneurology visits. *Neurology: Clinical Practice* 2021;11:472-83.
- Hatcher-Martin JM, Busis NA, Cohen BH, et al. American Academy of Neurology Telehealth Position Statement. *Neurology* 2021;97:334-9.
- National Center for Health Workforce Analysis report. *Lancet Neurology* 2018; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30143-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30143-1).
- Shi FD, Jia JP. Neurology and neurologic practice in China. *Neurology* 2011;77:1986-92.
- Tan CT. *Neurology Asia*. *Neurology* 2015;84:623-5.
- Stevens DL, Appendix A. Neurology in the United Kingdom— Numbers of clinical neurologists and trainees. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:S67-S72.
- Minen MT, Szperka CL, Cartwright MS, et al. Building the neurology pipeline with undergraduate students in research and clinical practice. *Neurology* 2021;96:430-8.
- Villegas AC, Saylor D, Kvalsund M, et al. Task-shifting to optimize outpatient neurological care in Zambia. *Hum Resour Health* 2021;19:88.
- Dorsey ER, Venkataraman V, Grana MJ, et al. Randomized, controlled trial of "virtual housecalls" for Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2013 ; 70: 565-70.
- Hmoud M, Salamatullah HK, Faidah DE, et al. Experience and perception of utilizing virtual clinic in neurological assessment in Saudi Arabia. *Front Neurol* 2023; 14:1111254.

Abstract

Objective: Tuberculous meningitis (TBM) is one of the most severe manifestations of extrapulmonary tuberculosis and is associated with severe morbidity and high mortality. To evaluate mortality rate and mortality-related factors of TBM in Maharat Nakorn Ratchasima hospital.

Method: This retrospective study was conducted in a large tertiary-care hospital including 191 patients with TBM. Mortality was defined as death during hospital admission.

Result: There were 191 cases in this study and 136 patients (71.2%) were male. The mean age was 41.8 years old (SD \pm 15.53). HIV Infected patient is 56 (29.3%). In-hospital mortality rate of TBM was 13.1% (25 patients). The mortality-related factors were as follows: age $>$ 40 ($p < 0.01$, HR 3.91, 95%CI: [1.4-10.9]), onset $<$ 7 days ($p = 0.02$, HR 2.64, 95%CI: [1.12-6.2]), fever ($p < 0.01$, HR 2.52, 95%CI: [1.07-5.94]), neck stiffness ($p = 0.01$, HR 3.3, 95%CI: [1.2-9.2]), altered consciousness (GCS \leq 14) ($p < 0.01$, HR 2.04, 95%CI: [1.53-2.72]) and BMRC severity grade II and grade III ($p < 0.01$). The radiological abnormalities that associated with poor outcome were hydrocephalus ($p < 0.01$, HR 3.69, 95%CI: [1.55-8.78]) and cerebral infarction ($p = 0.08$, HR 2.71, 95%CI: [0.88-8.34]).

Conclusion: The mortality rate of TBM in Maharat Nakorn Ratchasima hospital was 13.1%. The mortality-related factors were elderly, rapid onset, fever, neck stiffness, altered consciousness and BMRC severity grade II and III, low serum sodium, low CSF total WBC count, low CSF glucose-serum ratio, hydrocephalus and cerebral infarction. When clinical is suspected of TBM, the prompt diagnosis and empirically treatment can reduce morbidity and mortality of TBM.

The Mortality of Tuberculous Meningitis in Maharat Nakorn Ratchasima Hospital

Wisat Teeratantikanon,
Makara Inyu,
Pawut Mekawichai

Wisat Teeratantikanon, Makara Inyu, Pawut Mekawichai
Department of Medicine, Maharat Nakorn Ratchasima Hospital,
Nakhon Ratchasima Province, Thailand

Corresponding author:
Wisat Teeratantikanon
Department of Medicine, Maharat Nakorn Ratchasima Hospital,
Nakhon Ratchasima Province, Thailand
Email: drwisat@gmail.com

Introduction

Tuberculosis is the leading infectious cause of death worldwide.¹ Tuberculous meningitis (TBM) is the major cause of death and is one of the most severe manifestations of extrapulmonary tuberculosis. TBM is associated with severe morbidity and high mortality of extrapulmonary tuberculosis.

TBM is occurred by a slowly progressive granulomatous inflammation of the basal meninges. The inflammation can lead to many complications, such as hydrocephalus, cerebral infarction, cranial nerve palsy and death. Rapid diagnosis and initiation of treatment is therefore necessary to reduce the mortality and sequelae associated with TBM. Diagnosing TBM can be difficult because the symptoms are unspecific and mimic other meningitis or other cerebrovascular events.² High mortality and morbidity are related to delay diagnosis and treatment due to non-specific manifestation and lack of concern.³⁻⁵ Late sequelae of TBM include cranial nerve palsies, gait disturbance, hemiplegia, blindness, deafness, learning disabilities, dementia, and syndromes of hypothalamic and pituitary dysfunction.⁶

World Health Organization (WHO) classified Thailand as one of the 30 countries with the highest TB burden, Thailand had estimated TB incidence of 153 per 100,000 population.¹ There are limited number of previously published clinical studies on baseline characteristic, clinical manifestation, imaging, CSF analysis of TBM.⁷⁻⁹

Maharat Nakhon Ratchasima hospital is the largest regional tertiary-care center in Thailand. Many difficult and complicated cases are referred for specialized care. The aim of this study was to

describe in-hospital mortality rate and mortality-related factors of TBM in Maharat Nakhon Ratchasima hospital. In addition, the authors describe the clinical profile, laboratory finding, imaging abnormalities and clinical outcome. Only limited number of studies were carried out in Asian population and developing countries. Thus, the authors expected that the result of this study can lead to increase diagnosis awareness of TBM and prescribe urgent treatment for improving the outcome of TBM patients in Maharat Nakhon Ratchasima hospital.

Material and Methods

Study populations

A retrospective study was conducted from January 1st, 2014 to December, 31th 2019 at Maharat Nakhon Ratchasima hospital, Nakhon Ratchasima, Thailand. The medical records of adult patients, aged more than 18 years with provisional diagnosis of TBM upon admission to the hospital, were reviewed.

Methods

Inclusion criteria were: (1) age \geq 18 years (at the time of admission) both male and females, (2) diagnosed as TBM using clinical data (definite, probable, and possible TBM were included), and (3) admitted to Maharat Nakhon Ratchasima hospital within the period of study. Exclusion criteria were: (1) meningitis caused by viruses, protozoa, fungi or bacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*, (2) medical records are not available or incomplete data, and (3) the patient who was given alternative diagnosis.

In this study, the clinical diagnosis of TBM was made by symptoms (fever, headache, nausea and

vomiting, focal neurological deficit), clinical signs (stiffness of neck, cranial nerve palsy, focal neurological deficits, and altered mental status), radiological study consistent with TBM (leptomeningeal enhancement, hydrocephalous, abscess or tuberculoma), and/or positive microbiological or molecular evidence of mycobacterium in CSF. Definite TBM was defined by: (1) positive microbiological or molecular evidence of MTB from CSF or consistent histopathological reports of brain tissue; or (2) positive microbiological or molecular evidence of MTB from any organs, or chest radiography compatible with active pulmonary TB together with clinical suspicion of TBM. Possible TBM was defined as patients with a provisional diagnosis of TBM in the absence of criteria for definite TBM, and no identified alternative causes.^{10,11} All study population received at least 9 months of anti-TB drugs and standard regimen of systemic steroid.²

Clinical evaluation of the stage of TBM is mostly according to the criteria of the Medical Research Council (BMRC criteria): BMRC stage I (non-specific symptoms, with little or no clinical signs of meningitis, with no paresis, in good general condition, and fully conscious), BMRC stage II (condition between those of stage I and III), and BMRC stage III (advanced stage, extremely ill, deeply stuporous or comatose, or with gross paresis).¹²

Data collections

The collected data included demographics, sex, age, HIV status, symptom duration, clinical signs, symptoms, BMRC severity grading, extra-cerebral TB manifestation, serum sodium, serum albumin, CSF profiles, radiological abnormalities

including complications. The outcome was divided into death and survive. The association between the outcomes and related factors were analyzed.

Statistical analysis

The descriptive data were presented as frequency, percent, mean \pm standard deviation (SD) and median with interquartile range (IQR). The association between outcomes and related factors were analyzed by using Chi-square or Fisher's exact test in non-continuous data and student's t-test or Mann-Whitney U test for continuous data. Odd ratio (OR) or hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95% CIs) were used to demonstrate the association between related factor and outcomes. A p-value of <0.05 was considered statistical significance.

Results

This study included 191 patients with a diagnosis of TBM. Demographic and clinical data are shown in Table 1. There were 191 patients in this study and 136 patients were male (71.2%). The mean age was 41.8 years old (SD \pm 15.53). HIV Infected were found in 56 patients (29.3%). General and neurological symptoms were: fever (77 patients, 40.3%), headache (144 patients, 75.4%), nausea/vomiting (37 patients, 19.4%), neck stiffness (111 patients, 58.1%), focal neurological deficit or limb weakness (19 patients, 9.9%) and cranial neuropathy (4 patients, 2.1%). Laboratory and radiological investigation are shown in Table 2. Evidence of MTB genetic material in CSF was positive only 40 cases of 191 patients (20.9%). Chest radiography, chest CT, and/or sputum examinations were consistent with active pulmonary TB in 48 patients (25.1%). There was evidences of TB pleuritis in 14 patients

(7.3%) and evidence of TB lymphadenitis was founded in 9 patients (4.7%). There was no evidences of TB pericardium and TB peritonitis in this study.

The In-hospital clinical outcomes were shown in Table 3. In-hospital mortality rate was 13.1% (25 patients). The most common causes of death are hospital acquired pneumonia (not shown on the table). The other complications were; hydrocephalous (63 patients, 33%), cerebral infarct (19 patients, 9.9%), cranial neuropathy (4 patients, 2.1%) and hyponatremia (118 patients, 61.8%).

The factors that associated with mortality were shown in Table 4. The statistical significance related clinical factors were: age ≥ 40 ($p < 0.01$, HR 3.91, 95%CI: [1.4-10.9]), onset < 7 days ($p = 0.02$, HR 2.64, 95%CI: [1.12-6.2]), fever ($p < 0.01$, HR 2.52, 95%CI: [1.07-5.94]), neck stiffness ($p = 0.01$, HR 3.3, 95%CI:

[1.2-9.2]), altered consciousness ($GCS \leq 14$) ($p < 0.01$, HR 2.04, 95%CI: [1.53-2.72]) and BMRC severity grade II and grade III ($p < 0.01$). The radiological abnormalities that associated with poor outcome were hydrocephalus ($p < 0.01$, HR 3.69, 95%CI: [1.55-8.78]) and cerebral infarction ($p = 0.08$, HR 2.71, 95%CI: [0.88-8.34]).

The laboratory investigations that associated with mortality were: hyponatremia, CSF glucose/serum glucose ratio and CSF WBC count. The mean of serum sodium in death cases, 123.8 meq/L was lower than in survived cases, 128.5 meq/L ($p < 0.01$). The mean CSF WBC count in survived cases was $141.41 \text{ cells} \times 10^9 / \text{L}$ and $97 \text{ cells} \times 10^9 / \text{L}$ in death cases ($p = 0.03$). The mean CSF glucose/serum glucose ratio was 0.28 in survived cases and 0.19 in death case ($p < 0.01$).

Table 1 Baseline characteristic (191 patients)

Clinical profile	Number (%) [†]
Sex	
- Male	136 (71.2%)
Age, Mean \pm SD (years)	41.58 \pm 15.53
- ≥ 40 years	104 (54.5%)
HIV infected	56 (29.3%)
Onset of symptoms, mean \pm SD (days)	10.89 \pm 11.58
General and neurological Symptoms	
- Fever	77 (40.3%)
- Headache	144 (75.4%)
- Nausea/vomiting	37 (19.4%)
- Seizure	18 (9.4%)
- Neck stiffness	111 (58.1%)
- Altered consciousness or $GCS \leq 14$	49 (25.6%)
- Focal neurological deficit	19 (9.9%)
- Cranial neuropathy	4 (2.1%)
BMRC severity grade	
- Grade I	142 (74.3%)
- Grade II	44 (23%)
- Grade III	5 (2.6%)

Table 1 Baseline characteristic (191 patients) (cont.)

Clinical profile	Number (% [†])
Extra-cerebral TB manifestations	
- Pulmonary	48 (25.1%)
- Pleura	14 (7.3%)
- Lymph node	9 (4.7%)

Abbreviations: GCS, Glasgow Coma Scale, SD, standard deviation, BMRC, British Medical Research Council. [†] Percent from all of 191 patients.

Table 2 Laboratory and radiological investigation findings

Blood result, Mean (±SD)	
- Serum sodium	127.93 (±7.2)
- Serum albumin	3.43 (±0.52)
Cerebrospinal fluid, median (IQR)	
- Opening pressure (cmH ₂ O)	14 (12-24)
- Total protein (g/L)	251 (149-330)
- CSF glucose/ serum glucose ratio	0.25 (0.17-0.33)
- White blood cells (cells x 10 ⁹ /L)	63 (18-149)
- Lymphocyte predominate	134 (70.2% [†])
- Positive CSF PCR for TB	40 (20.9% [†])
Radiological abnormalities	
- Leptomeningeal enhancement	74 (38.7% [†])
- Hydrocephalus	63 (33% [†])
- Tuberculoma/abscess	43 (22.5% [†])
- Cerebral infarct	19 (9.9% [†])

Abbreviations: SD, standard deviation, IQR, Interquartile range, Cerebrospinal fluid, PCR, Polymerase chain reaction. [†] Percent from all of 191 patients.

Table 3 In-hospital clinical outcome (191 patients)

Clinical outcome	Number (% [†])
- Death	25 (13.1%)
- Survive	166 (86.9%)
Complications from the disease	
- Hydrocephalus	63 (33%)
- Cerebral infarct	19 (9.9%)
- Cranial neuropathy	4 (2.1%)
- Hyponatremia (≤130 meq/L)	118 (61.8%)

Abbreviations: IQR, interquartile range, meq/L, Milliequivalents per litre. [†] Percent from all of 191 patients.

Table 4 Factors associated with mortality in TBM

Factors	Mortality rate		p-value	HR (95% CI)
	Survive 166 (86.9%)	Death 25 (13.1%)		
Age				
- ≥40 years	84	20	<0.01	3.91 (1.40-10.90)
Sex				
- Male	121	15	0.14	0.56 (0.23-1.33)
HIV infected	56	0	<0.01	0.66 (0.59-0.74)
Symptoms duration <7 days	54	14	0.02	2.64 (1.12-6.20)
General and neurological symptoms				
- Fever	62	15	<0.01	2.52 (1.07-5.94)
- Headache	124	20	0.38	1.36 (0.48-3.84)
- Nausea/vomiting	32	5	0.56	1.05 (0.37-3.00)
- Seizure	18	0	0.07	0.89 (0.85-0.94)
- Neck stiffness	91	20	0.01	3.30 (1.20-9.20)
- Altered consciousness or GCS<14	24	25	<0.01	2.04 (1.53-2.72)
- Focal neurological deficit	14	5	0.08	2.71 (0.88-8.34)
- Cranial neuropathy	4	0	0.57	0.98 (0.95-1.00)
BMRC severity grade				
- Grade I	142	0		
- Grade II	24	20	<0.01*	
- Grade III	0	5	<0.01*	
Extra-cerebral TB manifestations				
- Pulmonary	43	5	0.36	0.72 (0.25-2.02)
- Pleuritis	14	0	0.13	0.92 (0.87-0.96)
- Lymph node	9	0	0.28	0.95 (0.91-0.98)
Serum sodium (mean, meq/L)	128.55	123.80	<0.01	
Serum albumin (mean, g/dL)	3.39	3.72	<0.01	
CSF Finding (mean)				
- Open pressure (cmH ₂ O)	17.59	21.00	0.11	
- Total protein (g/L)	297.75	325.20	0.55	
- CSF glucose/ serum glucose ratio	0.28	0.19	<0.01	(0.05, 0.14)
- White blood cells (cells x 10 ⁹ /L)	141.41	97.00	0.03	(4.06, 84.76)
- Lymphocyte predominate (Number)	124	10	<0.01	4.43 (1.85-10.6)
- Positive CSF PCR for TB (Number)	30	10	0.02	3.02 (1.24-7.38)
Radiological abnormalities				
- Leptomeningeal enhancement	64	10	0.53	1.06 (0.45-2.51)
- Hydrocephalus	48	15	<0.01	3.69 (1.55-8.78)
- Tuberculoma/abscess	43	0	<0.01	0.74 (0.68-0.81)
- Cerebral infarct	14	5	0.08	2.71 (0.88-8.34)

Abbreviations: HR, hazard ratio, CI, confidence interval. * compared to BMRC grade I

Discussion

The mortality rate of TBM in Maharat Nakhon Ratchasima was 13.1% which was lower than other previous studies. The study of Pleumpanupat P, et al showed the mortality rate of TBM was 54.5% and factors related that correlated with poor outcome were BMRC severity grading, imaging abnormalities, HIV infection, serum sodium and time to ARV initiation.⁷ The study of Kirdlarp S, et al showed the mortality rate was 17.7% and factors associated to mortality were older age and HIV coinfection.⁴ In Denmark, the overall mortality rate of TBM was 19% and 48% of the remaining patients had neurological sequelae of varying degree.¹³ The study of clinical features and outcome in 75 adult cases of TBM in Madagascar showed that the mortality rate was 28% and occurred early after admission.¹⁴ Age more than 35 years and coma predicted inpatient mortality.¹⁴ Most of patient in these studies presented with advanced clinical stage (BMRC grades II and III), unlike our study in which most patients come relatively early in the early stages (74% of patients, BMRC grade I). Duration of symptom prior to admission reported in previous studies was commonly longer than 1-2 weeks which was consistent with subacute meningitis.¹³⁻¹⁶ However, duration of symptoms prior to admission in our study was substantially shorter than reported in other studies.

There were other reasons that mortality rate was low in our study. First, this study excluded the patients who had multiple CNS infection, also excluded the patients who was diagnosed with TBM from primary-care or rural hospitals. The number of HIV infected patient was excluded due to provisional diagnosis of multiple CNS infection e.g., cryptococcal meningitis, bacterial meningitis and/or cerebral toxoplasmosis in which the patients may be infected

with TBM along with other co-CNS infection. Second, the major limitation of our study was lack of information on long term outcomes after discharge and the number of given telephone number in data recorded was no longer used. Third, this study included only in-hospital death. Forth, the patients who were readmitted after being diagnosed with TBM in previously visit were excluded.

From the previous literatures, the populations in each study had high variability because of differences in methodology, study design, study population, level of hospital, medication, medical facilities, follow-up period and the definition of TBM.

One of the observations in our study is that the majority of the patients were male (71.2%), which was not found in other studies without the obvious reason. The mortality related factors which same as previous study were BMRC severity and lower of serum sodium. We found that lower CSF WBC count was associated with mortality which is close to the study of Phong L, et al which found that lower CSF lymphocyte count was related to high mortality.¹¹ In our study, lower CSF/serum glucose ratio was related to the mortality rate, same as previous study.¹⁷

This study found that only 40% of patients had fever. Therefore, if the patient has suspected symptoms even without fever, the clinician should be aware of TBM.

Conclusion

The mortality rate of TBM in Maharat Nakhon Ratchasima hospital was 13.1%. The mortality-related factors were elderly, rapid onset, fever, neck stiffness, altered consciousness and BMRC severity Grade II and III, low Serum sodium, low CSF total WBC count, low CSF glucose-serum ratio, hydrocephalus and cerebral infarction. When

clinical is suspected of TBM, the prompt diagnosis and empirically treatment can reduce morbidity and mortality of TBM.

References

1. Global Tuberculosis report 2019. Geneva World health Organization; 2019. Licence: CC BY-NSCA.
2. Thawaites G, Fiser M, Hemingway C, et al. British infection study Society guidelines for diagnosis and treatment of tuberculosis of central nervous system in adult and children. *J infect* 2001;59:167-87.
3. Christensen A, Roed C, Omland L, Andersen P, Obel N, Andersen A. Long term mortality in patients with tuberculous meningitis: A Danish nation wide Cohort Study *PLoS ONE* 2011;6:e27900.
4. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Central nervous system tuberculosis. Treatment and prognosis :*Curr Infect Dis Rep* 2017;19:39. Epub 2017 Sep 11.
5. Center of Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the US; 2013 US department of health and Human services, Atlanta, GA 2014.
6. Leonard JM. Central nervous system Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017;5:TNMI7-0044.
7. Pleumpanupat P, Adult tuberculous meningitis : 178 cases reviewed. *Thai Journal of Tuberculosis Chest Diseases and Critical Care* 2013;34:1-13.
8. Kirdlarp S, Sricharttrapimuk S, Kiertiburanakul S, Phuphuakrat A. Clinical features of adult patient with definite diagnosis of CNS tuberculosis in endemic country : A 13-year retrospective review. *J Clin Tuberc other Mycobact Dis* 2020;21:100190.
9. Chotimongkol V. Tuberculous meningitis in Adult : *Srinagarind Hosp Med J* 1989;4:235-47.
10. Wani AM, Hussain WM, Fatani M, Shakour BA, Akhtar M, Ibrahim F, et al. Clinical profile of tuberculous meningitis in kashmir valley-the Indian subcontinent. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2008;16:360-7.
11. Phong Thai L, Heeskerk D. Prognostic models for 9 month mortality in Tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2018;66:523-32.
12. Wani AM, Hussain WM, Fatani M, Shakour BA, Akhtar M, Ibrahim F, et al. Clinical profile of tuberculous meningitis in kashmir valley-the Indian subcontinent. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2008;16:360-7.
13. Christensen ASH, Andersen AB, Thomsen V, Andersen PH, Johansen IS. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infectious Diseases* 2011 22;11:47.
14. Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Razafinambintsoa T, et al. Clinical features and outcome in adult cases of Tuberculous meningitis in tertiary care hospital in Antananarivo, Madagascar. *Biomed Research International* 2017; Article ID 9316589.
15. Osoglu, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel SG, "Tuberculous meningitis in adults in Turkey: epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory," *European Journal of Epidemiology* 2003;18:337-43.
16. Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. A review of tuberculous meningitis at Auckland City Hospital, New Zealand: *Journal of Clinical Neuroscience* 2010;17:1018-22.
17. Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand* 2010;122:75-90.

โรคหลอดเลือดสมอง stroke หรือ cerebrovascular disease เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญลำดับต้นๆ ของประเทศไทยและทั่วโลก เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตและก่อให้เกิดความพิการได้สูง ส่งผลกระทบกับผู้ป่วย ครอบครัว และชุมชน ตลอดจนเป็นปัญหาของประเทศก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขเป็นมูลค่าที่สูงมาก ปัญหาของโรคหลอดเลือดสมองนั้นมีมาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ถึงแม้จะมีวิธีการรักษาที่ได้ผลดี เช่น การรักษาด้วย thrombolytic treatment, endovascular thrombectomy เป็นต้น แต่อัตราการเสียชีวิตก็ยังคงสูงอยู่เช่นเดียวกับผู้ป่วย intracerebral hemorrhage ก็ยังมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงมากเช่นเดียวกัน ผู้เขียนได้มีโอกาสเกี่ยวข้องกับระบบการรักษาผู้ป่วย acute stroke ด้วยระบบ stroke fast track มาตั้งแต่ปี 2551 จนถึงปัจจุบัน ในฐานะของแพทย์ผู้ให้การรักษา การออกแบบระบบบริการ และผู้ประเมินระบบบริการ ขอนำเสนอมุมมองส่วนตัวต่อโรคหลอดเลือดสมอง ดังนี้

อดีต

อดีต คือช่วงเวลาก่อนปี 2551 ในยุคนั้นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองไม่ว่าจะเป็น acute ischemic stroke (AIS) หรือ acute intracerebral hemorrhage (ICH) ไม่มีวิธีการรักษาที่ได้ผลดี ผู้ป่วย AIS ก็ไม่มีการรักษาด้วย thrombolytic treatment ผู้ป่วย ICH ก็เป็นการผ่าตัดเพื่อ remove blood clot ในกรณีมีเลือดออกปริมาณมาก ผู้ป่วยก็จะมีอัตราการเสียชีวิต และความพิการสูง ก่อให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วย ครอบครัว ชุมชนอย่างมาก ผู้ป่วยที่มีความพิการก็รักษาด้วยการทำกายภาพบำบัดร่วมกับการรักษาเพื่อป้องกันการเป็นซ้ำ (secondary prevention) แต่จำนวนผู้ป่วย acute stroke ก็มีไม่มาก เมื่อเทียบกับในปัจจุบัน ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยด้วย CT scan บางส่วนไม่ใช่ทุกคนเหมือนในปัจจุบัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาโรงพยาบาลล่าช้า เพราะมีความรู้ ความเข้าใจต่อโรคหลอดเลือดสมองต่ำมาก แล้วยังไม่มีการรักษาด้วยวิธีใหม่ที่จะทำให้อาการหายได้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจึงพึ่งยาบำรุงสมอง การรักษาด้วยวิธีทางเลือก การรักษาด้วยแพทย์แผนโบราณ หรือการรักษาด้วยความเชื่อของแต่ละคน

โรคหลอดเลือดสมอง อดีต ปัจจุบัน และอนาคต

สมศักดิ์ เกียมเก่า

สมศักดิ์ เกียมเก่า^{1,2}

¹อนุสาขาศึกษาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
²กลุ่มวิจัยโรคหลอดเลือดสมองและระบบประสาท มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ:

สมศักดิ์ เกียมเก่า
อนุสาขาศึกษาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น
Email: somtia@kku.ac.th

การรักษาในโรงพยาบาลที่ไม่มี stroke unit เป็นการรักษารวมกันกับผู้ป่วยโรคต่างๆ ในแผนกอายุรกรรม ส่งผลให้การรักษาได้ผลดีในระดับหนึ่งเท่านั้น มีภาวะแทรกซ้อน เช่น pressure sore และ aspiration pneumonia ได้บ่อย ต่อมาในปี 2551 ประเทศไทยได้เริ่มให้การรักษาด้วยระบบ stroke fast track ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ได้แก่ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย โรงพยาบาลศูนย์ เป็นต้น

ปัจจุบัน

เริ่มตั้งแต่ยุคที่มีการรักษาด้วย stroke fast track และการรักษาด้วย thrombolytic treatment คือ ตุลาคม 2550 ถึงปัจจุบัน เป็นช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษา การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมองอย่างมาก มีแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองของประเทศไทย และมีการปฏิบัติตามแนวทางดังกล่าวอย่างเคร่งครัด มีระบบการเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลอย่างเป็นระบบ ตลอดจนมีระบบการตรวจประเมินระบบการให้บริการโรคหลอดเลือดสมอง ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองได้รับการดูแลเป็นไปตามมาตรฐานสากล ผู้ป่วยทุกคนที่สงสัยว่าจะเป็นโรคหลอดเลือดสมอง จะได้รับการตรวจ CT scan และให้การรักษาด้วยแนวทางเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยที่มาทันเวลา 270 นาทีก็จะได้รับการรักษา stroke fast track ตลอดจนถึงปี 2565 เริ่มให้การรักษาด้วยการทำ endovascular thrombectomy ซึ่งการรักษาทั้งหมดนั้นได้รับงบประมาณสนับสนุนจากภาครัฐ ผู้ป่วยอาจเสียค่ารักษาพยาบาลเพิ่มบ้างเป็นส่วนตัว

การพัฒนาระบบบริการ stroke fast track เริ่มตั้งแต่ปี 2551 จนกระทั่งถึงปี 2557 เริ่มมี service plan โรคหลอดเลือดสมอง มีการกำกับติดตามจากผู้บริหารของกระทรวงสาธารณสุข ส่งผลให้ระบบบริการมีการพัฒนาอย่างเป็นระบบ และได้รับการสนับสนุนจากภาครัฐอย่างมาก ทำให้ทุกจังหวัดในประเทศไทยมีการให้บริการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองด้วยระบบ stroke fast track มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา

thrombolytic drug ในทุกจังหวัดของประเทศไทย ถึงแม้ในจังหวัดนั้นจะไม่มีอายุรแพทย์ระบบประสาทก็ตาม เนื่องจากตั้งแต่ปี 2552 เป็นต้นมานั้นมีการสร้างเครือข่ายระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองโดยมีโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่มีอายุรแพทย์ระบบประสาทเป็นโรงพยาบาลแม่ข่าย มีระบบการให้คำปรึกษาต่อทีมผู้ให้การรักษาด้วยโรงพยาบาลที่ไม่มีอายุรแพทย์ระบบประสาท ส่งผลให้ทุกจังหวัดในประเทศไทยมีระบบบริการโรคหลอดเลือดสมอง stroke fast track และการให้ยา thrombolytic drug

การพัฒนาระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองในปัจจุบันนั้นมีการพัฒนาในหลายภาคส่วนอย่างเป็นระบบ ได้แก่

1. การให้ทุนแพทย์ประจำบ้านศึกษาแพทย์เฉพาะทางอายุรแพทย์ระบบประสาทจำนวนมากในแต่ละปี เพื่อเพิ่มอายุรแพทย์ระบบประสาทให้ครอบคลุมในทุกจังหวัดทั่วประเทศ และในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมาได้มีการส่งเสริมให้แพทย์ศึกษาต่อเพิ่มเติมด้านแพทย์รังสีร่วมรักษาประสาทวิทยา (neuro-intervention) เพื่อพร้อมในการให้บริการการรักษาด้วยวิธี neuro-intervention
2. การฝึกอบรมอายุรแพทย์ทั่วไปของทุกสถาบันต้องจัด rotation ให้ผ่าน stroke unit เพื่อเพิ่มทักษะและประสบการณ์ตรงในการดูแลผู้ป่วย stroke fast track การให้ยา thrombolytic drug และการดูแลผู้ป่วย acute stroke ใน stroke unit
3. การเรียนของนักศึกษาแพทย์ทุกสถาบันต้องผ่านการฝึกปฏิบัติที่ stroke unit เพื่อให้เกิดการเรียนรู้โดยตรงเช่นเดียวกับอายุรแพทย์ทั่วไป ส่งผลให้แพทย์จบใหม่ทุกคนมีประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย stroke
4. การฝึกอบรมแพทย์เวชศาสตร์ฉุกเฉินของทุกสถาบันต้องผ่านการฝึกทักษะการดูแลผู้ป่วย stroke fast track การให้ยา thrombolytic drug การฝึกประเมินและให้การรักษาด้วย acute stroke ตั้งแต่ที่เกิดเหตุผ่านระบบ telemedicine มายังแผนกฉุกเฉิน ตลอดจนการดูแลผู้ป่วยใน stroke unit

5. การพัฒนาเครือข่ายการดูแลผู้ป่วย acute stroke ในแต่ละจังหวัด และเขตสุขภาพ ควรพัฒนาระบบการดูแลแบบเครือข่ายและไร้รอยต่อ (seamless)

6. สนับสนุนให้ทุกโรงพยาบาลขอรับการประเมินคุณภาพการให้บริการของ stroke unit และระบบบริการ stroke fast track, acute stroke ทั้งระบบกับสถาบันประสาท กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข standard stroke certified centre : SSCC ตลอดจนการประเมิน disease specific certification : DSC และ health-care network accreditation : HNA ของ สรพ.

7. การพัฒนาระบบการบริการด้วย mobile stroke unit : MSU ซึ่งปัจจุบันมีการให้บริการในหลายจังหวัด โดยเฉพาะในกรุงเทพและปริมณฑล เพื่อแก้ไขปัญหาการจราจรที่ติดขัด โดยโรงพยาบาลศิริราช สถาบันประสาทวิทยา และโรงพยาบาลพญาไท

8. เริ่มการบริการ endovascular thrombectomy ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2565 โดยอยู่ในสิทธิการรักษาของผู้ป่วยบัตรทอง และข้าราชการ ซึ่งในแต่ละเขตสุขภาพ เริ่มมีการพัฒนาความพร้อมในการให้บริการ ซึ่งในปัจจุบันนี้มีการให้บริการที่เขตสุขภาพ 1, 4, 7, 8, 9, 10, 11 และเขตสุขภาพที่ 13 กรุงเทพมหานคร คาดว่าภายในปี 2568 สามารถเปิดบริการได้ครบทุกเขตสุขภาพ 1-13

9. การสร้าง stroke awareness, alert และการ activate stroke fast track ในรูปแบบสื่อต่างๆ ตลอดจนการพัฒนา application “stroke KKU” “1669” ซึ่ง application ดังกล่าวสามารถเรียกรถพยาบาล (ambulance) ให้มารับผู้ป่วยในที่เกิดเหตุได้ และมีบทความให้ความรู้เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมอง สามารถค้นหาโรงพยาบาลที่พร้อมในการให้บริการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

อนาคต

การพัฒนาระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองให้ทั่วถึงมากกว่าปัจจุบัน ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงโรงพยาบาลที่มีความพร้อมในการรักษาด้วย thrombolytic drug ได้ทุกๆ 60-80 กิโลเมตร หรือใช้เวลาเดินทางประมาณ 45-60 นาที มีการเพิ่มสถานพยาบาลที่ให้การรักษาด้วย endovascular thrombectomy ได้มากขึ้นอาจต้องเพิ่มเป็นเขตสุขภาพละ 2 แห่ง และสามารถให้บริการได้ 24 ชั่วโมงต่อวัน และ 7 วันต่อสัปดาห์เหมือนการรักษาด้วย thrombolytic drug

สถานพยาบาลทั้งหมดที่เปิดให้บริการรักษาโรคหลอดเลือดสมองจะผ่านการรับรอง SSCC จากสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และผ่านการรับรอง DSC, HNA จาก สรพ. มากยิ่งขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยและผู้ให้บริการมีความมั่นใจในระบบการบริการของสถานพยาบาลต่างๆ มากยิ่งขึ้น นอกจากนี้จำนวนอายุรแพทย์ระบบประสาทในส่วนของต่างจังหวัดจะมีจำนวนมากยิ่งขึ้น มีการกระจายตัวครบทุกจังหวัดทั่วทั้งประเทศไทย ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความมั่นใจมากยิ่งขึ้น

อย่างไรก็ตามสิ่งที่ยังต้องมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง คือ การเพิ่มโอกาสการเข้าถึงระบบบริการโรคหลอดเลือดสมองให้มากยิ่งขึ้น ลดความเหลื่อมล้ำของการเข้าถึงระบบบริการในแต่ละเขตสุขภาพ เพิ่มประสิทธิภาพการรักษาให้ได้ผลดียิ่งขึ้น เพราะในสถานการณ์ปัจจุบันนั้นในแต่ละเขตสุขภาพมีการเข้าถึงระบบบริการที่แตกต่างกัน อัตราการเสียชีวิตก็แตกต่างกัน ระบบจะต้องลดความเหลื่อมล้ำตรงนี้ให้ได้ ข้อมูลแสดงดังตารางที่ 1-3

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยโรค acute stroke ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปต่อ 100,000 ประชากรที่ใช้สิทธิการรักษาบัตรทอง

	ปี 2552	ปี 2553	ปี 2554	ปี 2555	ปี 2556	ปี 2557	ปี 2558	ปี 2559	ปี 2560	ปี 2561	ปี 2562	ปี 2563	ปี 2564	ปี 2565
เขต 1 เชียงใหม่	169.27	173.65	189.93	198.33	205.03	220.61	229.69	249.13	253.16	280.02	297.59	299.24	313.45	315.01
เขต 2 พิษณุโลก	185.43	194.63	219.05	231.43	242.1	262.89	272.2	279.68	284.84	319.76	329.61	326.81	331.61	342.26
เขต 3 นครสวรรค์	211.2	221.68	244.33	267.3	281.51	317.31	319.03	326.37	347.34	369.01	387.2	391.81	392.27	398.44
เขต 4 สระบุรี	210.78	215.62	251.48	260.91	261.41	290.41	300.97	313.82	333.5	344.04	356.32	346.12	359.75	357.84
เขต 5 ราชบุรี	185.19	183.08	207.6	222.88	232.21	254.85	276.47	285.82	300.04	329.86	346.01	348.1	342.32	356.35
เขต 6 ระยอง	193.41	203.8	220.36	232.78	241.15	262.4	271.26	297.77	313.11	331.41	342.26	336.01	332.95	340.05
เขต 7 ขอนแก่น	105.92	122.03	136.99	148.34	152.85	189.12	216.45	228.54	247.69	272.67	284.97	292.55	299.49	318.2
เขต 8 อุตรดิตถ์	117.59	131.17	142.52	150.01	163.08	179.05	202.67	219.92	243.34	264.57	275.69	289.13	293.71	299.64
เขต 9 นครราชสีมา	148.14	160.95	184.33	194.3	208.45	241.4	259.32	280.16	304.81	340.77	358.53	362.94	372.34	379.03
เขต 10 อุบลราชธานี	113	124.38	148.56	160.54	172.92	193.61	209.1	221.49	249.37	269.83	279.95	303.41	298.76	303.82
เขต 11 สุราษฎร์ธานี	131.98	142.73	158.75	170.31	184.96	208.08	221.67	239.21	271.35	290.76	318.66	324.34	315.5	323.07
เขต 12 สงขลา	121.59	138.11	153.06	160.28	168.92	191.19	211.68	232.77	255.96	295.54	318.67	307	304.58	298.54
เขต 13 กรุงเทพมหานคร	151.34	172.07	166.51	181.44	191.5	205.88	216.76	225.61	250.1	264.32	280.22	344.82	219.86	285.44
ประเทศ	163.55	171.32	190.02	200.53	210.29	228.23	243.4	258.83	278.49	303.2	318.89	327.34	330.22	330.72

ตารางที่ 2 ร้อยละการได้รับยา rtpa ในผู้ป่วย acute cerebral infarction สิทธิการรักษาบัตรทอง

	ปี 2552	ปี 2553	ปี 2554	ปี 2555	ปี 2556	ปี 2557	ปี 2558	ปี 2559	ปี 2560	ปี 2561	ปี 2562	ปี 2563	ปี 2564	ปี 2565
เขต 1 เชียงใหม่	0.09	1.61	3.08	3.24	5.04	5.47	5.15	6.41	7.65	7.95	8.66	8.45	8.26	7.44
เขต 2 พิษณุโลก	0	0.21	1.54	2.31	4.41	7.73	6.79	6.88	7.31	9.06	10.22	10.65	9.71	9.41
เขต 3 นครสวรรค์	0.05	0	0.07	0.3	1.05	2.91	3.78	3.19	4.78	7.61	9.05	8.8	6.48	6.27
เขต 4 สระบุรี	0.34	2	5.19	5.44	5.23	5.82	5.26	5.46	5	5.36	7.01	6.42	6.08	5.98
เขต 5 ราชบุรี	0.04	0	0	0.43	0.98	1.97	2.01	3.56	4.87	6.21	7.01	7.43	6.64	6.91
เขต 6 ระยอง	0.36	5.17	1.51	1.65	2.15	2.83	3.47	3.3	4.29	5.04	7.34	6.94	6.51	5.97
เขต 7 ขอนแก่น	0	1.94	2.77	4.18	4.3	4.79	5.98	5.98	7.94	8.17	8.08	10.24	9.64	9.49
เขต 8 อุตรดิตถ์	0	0	0.49	2.82	5.3	5.04	6.55	5.41	5.55	6.75	7.11	6.29	5.89	6.56
เขต 9 นครราชสีมา	0	0.25	1.04	1.86	2.14	2.27	2.71	3.73	4.21	4.64	6.02	6.14	5.85	6.59
เขต 10 อุบลราชธานี	0	0.49	0.5	0.17	0.41	2.12	3.29	4.64	7.69	7.67	9.22	9.59	8.56	8.18
เขต 11 สุราษฎร์ธานี	0.19	1.13	1.7	2.49	2.4	3.5	3.55	4.27	4.31	7.19	10.12	10.73	10.22	10.67
เขต 12 สงขลา	0.25	0.35	0.95	1.5	3.2	3.51	4.33	5.25	6.44	5.89	6.55	7.42	8.14	8.94
เขต 13 กรุงเทพมหานคร	0.69	1.17	1.62	1.9	2.62	3.15	3.51	5.28	6.33	6.8	6.93	7.8	6.13	5.1
ประเทศ	0.18	1.24	1.62	2.19	3.02	3.85	4.26	4.82	5.77	6.59	7.75	8.02	7.38	7.36

ตารางที่ 3 ร้อยละการเสียชีวิตผู้ป่วย acute stroke ในโรงพยาบาล

	ปี 2552	ปี 2553	ปี 2554	ปี 2555	ปี 2556	ปี 2557	ปี 2558	ปี 2559	ปี 2560	ปี 2561	ปี 2562	ปี 2563	ปี 2564	ปี 2565
เขต 1 เชียงใหม่	10.1	11.37	11.29	10.44	10.34	9.02	9.81	8.77	8.39	8.36	8.56	8.85	9.6	9.49
เขต 2 พิษณุโลก	15.88	17.2	16.07	14.35	14.04	13.82	14.27	13.99	13.5	13.55	11.62	12.14	13.51	13.21
เขต 3 นครสวรรค์	18.85	17.87	17.74	17.54	17.97	16.12	16.93	15.55	13.67	15.64	14.36	13.72	14.8	13.92
เขต 4 สระบุรี	22.11	22.79	21.6	20.59	19.81	18.41	17.31	17.93	16	16.2	15.02	15.35	16.91	16.05
เขต 5 วาษบุรี	17.49	17.07	16.08	17.28	16.2	15.39	14.09	13.62	13.77	13.16	12.41	12.86	13.6	13.75
เขต 6 ระยอง	20.54	20.19	18.58	19.3	18.41	18.43	16.63	15.86	15.51	14.18	14.04	14.18	14.95	15.35
เขต 7 ขอนแก่น	7.88	7.59	7.16	7.03	6	6.78	5.87	5.08	5.35	5.1	5.01	4.85	5.27	5.35
เขต 8 อุดรธานี	5.06	5.56	5.81	5.99	5.39	5.71	6.12	5.18	4.85	4.19	4.6	4.57	5.37	6.05
เขต 9 นครราชสีมา	14.17	14.87	14.66	14.35	13.7	12.36	11.46	11.03	9.97	8.95	8.75	9.48	9.53	9.24
เขต 10 อุบลราชธานี	8.59	9.06	8.6	8.25	8.86	7.81	7.26	6.46	6.49	6.75	7	7.31	7.79	8.07
เขต 11 สุราษฎร์ธานี	14.76	14.32	14.7	13.62	13.56	12.92	12.23	13.11	11.36	10.93	10.61	10.27	11.03	11.26
เขต 12 สงขลา	10.56	9.8	9.37	10.76	10.07	8.62	9.41	9.15	8.6	7.16	7.38	7.44	7.07	7.59
เขต 13 กรุงเทพมหานคร	17.03	15.83	15.21	15.29	14.42	13.58	13.48	13.27	12.57	12.58	11.99	11.91	13.11	12.21
ประเทศ	14.77	14.73	14.2	14.06	13.49	12.69	12.22	11.75	11.02	10.6	10.24	10.33	11	10.92

ระบบการบริการโรคหลอดเลือดสมองในอนาคต ต้องได้รับการพัฒนาและรับการสนับสนุนจากรัฐบาลในด้านการส่งเสริมให้บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการบริการโรคหลอดเลือดสมองมีจำนวนที่มากพอ และมีการกระจายตัวอย่างเหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าถึงระบบบริการไม่แตกต่างกัน ลดความเหลื่อมล้ำที่

พบในปัจจุบันลงให้ได้ การสร้าง awareness ของประชาชน และผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงก็มีความสำคัญอย่างยิ่ง เพราะถ้าประชาชน หรือผู้ป่วยมีความรู้ ทักษะ และ การปฏิบัติที่ไม่ถูกต้องก็ส่งผลให้การเข้าถึงระบบการบริการโรคหลอดเลือดสมองไม่สูง

การระบาดของโรคโควิด 19 ในช่วงเวลาที่ผ่านมา นั้นส่งผลกระทบต่อคนทั่วทั้งโลกในทุกสาขาอาชีพ ทุกเพศ ทุกวัย ไม่มีใครที่ไม่ได้รับผลกระทบดังกล่าว อาจกล่าวได้ว่าผลกระทบที่เกิดขึ้นนั้นรุนแรงมากที่สุดตั้งแต่มีการระบาดของโรคต่างๆ ที่เคยมีมาก็ว่าได้ ผลกระทบต่อวงการสาธารณสุข วงการแพทย์นั้นยิ่งเห็นได้ชัด มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวนมาก เกิดการขาดแคลนอุปกรณ์ทางการแพทย์ ยารักษาโรค บุคลากรทางการแพทย์ เสียชีวิตจากการระบาดของโรคด้วย ต้องมีการปรับรูปแบบการรักษาผู้ป่วย ต้องมีห้อง negative pressure และอุปกรณ์ป้องกันการติดเชื้อในระหว่างตรวจรักษาผู้ป่วย มีการเร่งรัดค้นคว้าวัคซีนเพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อ มีการสร้างโรงพยาบาลสนามจำนวนมากทั่วโลก เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงมากนัก

ตัวผมเองในฐานะที่เป็นแพทย์คนหนึ่งที่ต้องเกี่ยวข้องกับดูแลผู้ป่วยโควิด-19 ต้องมีการปรับตัวอย่างมากเช่นเดียวกัน ได้แก่ การเป็นผู้อำนวยการโรงพยาบาลสนามจังหวัดขอนแก่น การปรับระบบบริการผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น สิ่งแรกที่ผมต้องปรับตัว คือ การศึกษาให้มีความเข้าใจในตัวโรคโควิด 19 เพื่อนำมาวางแผนในการทำงาน เนื่องจากผมต้องรับผิดชอบงานในตำแหน่งรองผู้อำนวยการโรงพยาบาลฝ่ายบริการทางการแพทย์ ผมขอเล่าเรื่องราวบางส่วนที่ผมได้ทำในช่วงการระบาดอย่างหนักของโรคโควิด 19 โดยหวังว่าจะเป็นประโยชน์กับผู้อ่านบทความนี้ โดยผมใช้ชื่อเรื่องว่า “Crisis to Chance วิฤตติเป็นโอกาสจากโควิด”

สิ่งแรกที่ผมทำในการเผชิญหน้ากับโรคโควิด-19 คือ การทำความเข้าใจกับตัวเองว่าต้องเตรียมตัวให้พร้อมทั้งร่างกาย และจิตใจ สุขภาพต้องแข็งแรง ต้องหาทางป้องกันไม่ให้ตนเองติดเชื้อโควิด -19 เพื่อที่จะได้ทำงานทุกวัน การเตรียมความพร้อมด้านจิตใจสำคัญมาก เราต้องมีกำลังใจที่ดี ห้ามจิตตก ต้องคิดบวกเสมอ เพื่อให้มีพลังและกำลังใจที่ดี ตัวเราต้องให้กำลังใจตัวเองตลอดเวลา การทำงานทุกอย่างที่ต้องทำนั้น คือ โอกาสแห่งการเรียนรู้ใช้ภาวะที่เกิดขึ้น การได้รับมอบหมายงาน คือ การที่ได้รับเกียรติและโอกาสในการทำงานที่

COVID-19: Crisis to Chance

สมศักดิ์ เกียมเก่า

สมศักดิ์ เกียมเก่า^{1,2}

¹อนุสาขาวิชาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
²กลุ่มวิจัยโรคสมองซีกแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้รับพิชชอบบทความ:

สมศักดิ์ เกียมเก่า
อนุสาขาวิชาประสาทวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น
Email: somtia@kku.ac.th

สำคัญ โอกาสที่ดีครั้งหนึ่งของชีวิตการทำงาน คือ การได้รับมอบหมายเป็นผู้อำนวยการโรงพยาบาลสนามแห่งที่ 1 ของจังหวัดขอนแก่น ซึ่งผมต้องเรียนรู้ใหม่ทุกเรื่อง และต้องประสานกับผู้เกี่ยวข้องจำนวนมาก โอกาสครั้งนี้สำคัญมาก ๆ ถ้าไม่มีโควิด -19 ก็คงไม่มีโอกาสดีแบบนี้แน่นอน และอาจเป็นเพียงครั้งเดียวในชีวิตที่ได้โอกาสที่ดีแบบนี้

กิจกรรมที่ผมได้ลงมือทำหลังจากเตรียมความพร้อมด้านจิตใจแล้ว คือ การแก้ไขปัญหาหน้ากากอนามัยขาดแคลน โดยศึกษาว่าจะมีทางออกได้อย่างไร ซึ่งก็พบทางออกว่าต้องใช้หน้ากากผ้าทดแทนหน้ากากอนามัยได้ในบุคลากรทางการแพทย์หลายส่วน จึงได้แจ้งข่าวไปทางหน้า facebook ของผมเองว่าทางโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประสบปัญหาขาดแคลนหน้ากากอนามัยอย่างมาก จึงต้องขอรับบริจาคผ้าสาหลูหรือผ้าอ้อมเก่าของลูกที่ไม่ได้ใช้แล้ว เพื่อนำมาตัดเย็บเป็นหน้ากากผ้า เพื่อใช้ทดแทนหน้ากากอนามัย ซึ่งเมื่อมีการ post FB ไปได้รับความสนใจจากเพื่อนๆ ใน FB อย่างมาก ช่วยกันแชร์ออกไปจำนวนมาก จนเป็นภาพข่าวในหน้าหนังสือพิมพ์หลายฉบับ ส่งผลให้มีการบริจาคผ้าสาหลู ผ้า cotton และผ้าอย่างอื่น ๆ อีกหลายชนิด เพื่อนำมาเย็บเป็นหน้ากากผ้า นอกจากนี้ยังมีการบริจาคหน้ากากอนามัย หน้ากาก N95 วัสดุ อุปกรณ์สำหรับตัดเย็บหน้ากากผ้า หน้ากากผ้าที่ตัดเย็บสำเร็จแล้วมาเป็นจำนวนมาก ต้องระดมช่างแผนกตัดเย็บของโรงพยาบาล และจิตอาสาเข้าไปตัดเย็บที่บ้าน ที่โรงเรียนเป็นจำนวนมาก สามารถตัดเย็บหน้ากากผ้าได้เป็นจำนวนมาก จนเพียงพอต่อการใช้หน้ากากไปหลายเดือน และเหลือเพียงพอต่อการนำไปบริจาคให้ประชาชนในจังหวัดขอนแก่นต่อไป

ภาระกิจต่อมา คือ การจัดตั้งโรงพยาบาลสนามแห่งที่ 1 จังหวัดขอนแก่น ที่หอพักหญิงที่ 26 ซึ่งมีห้องพักจำนวน 84 ห้อง รองรับผู้ป่วยได้ 252 คน ซึ่งเริ่มเปิดบริการตั้งแต่วันที่ 14 เมษายน 2564 โดยได้รับการสนับสนุนอย่างดีจากทุกภาคส่วนทั้งในมหาวิทยาลัยขอนแก่นเอง เทศบาลขอนแก่น สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดขอนแก่น โรงพยาบาลขอนแก่น โรงพยาบาล

ชุมชนในจังหวัดขอนแก่น และได้รับการสนับสนุนอย่างดีมาจากพี่น้องในจังหวัดขอนแก่น เรามีเวลาเตรียมงานเพียงแค่ 30 ชั่วโมงในการเปิดบริการโรงพยาบาลสนาม ซึ่งเราสามารถเปิดบริการโรงพยาบาลสนามได้อย่างเรียบร้อย มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเป็นจำนวนมากจากทุกโรงพยาบาลในจังหวัดขอนแก่น โดยทีมอาจารย์แพทย์จากสาขาวิชาอายุรศาสตร์ แพทย์ประจำบ้านจากทุกสาขาวิชา และอินเทอร์นปีที 1 ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล แม่บ้าน และทีมงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องทั้งจากภายในและภายนอกมหาวิทยาลัยขอนแก่น

อุปกรณ์เครื่องใช้ด้านที่พักได้รับบริจาคจากผู้ใจบุญ เช่น พัดลม เครื่องนอน น้ำดื่ม เครื่องดื่ม กาแฟ ขนม ของว่าง อาหารแห้ง อาหารแช่แข็ง อาหารสำหรับเจ้าหน้าที่ สบู่ ยาสระผม ผ้าอนามัย รองเท้า อุปกรณ์ทำความสะอาด ตู้เย็น อุปกรณ์กีฬา และอื่นๆ อีกมากมาย ตลอดจนเครื่องมือในการสื่อสาร ได้แก่ smart phone, tablet, notebook เครื่องมือทางการแพทย์ เช่น เครื่องตรวจวัดออกซิเจนปลายนิ้ว เครื่องตรวจวัดความดันโลหิต สำลี แอลกอฮอล์ และอื่นๆ อีกมากมาย ถ้าโรงพยาบาลสนามขาดสิ่งใด ผมก็ใช้วิธีแจ้งข่าวผ่าน FB ของผม ก็จะมีผู้ใจบุญร่วมกันจัดหาสิ่งของเหล่านั้นมาให้อย่างรวดเร็ว ยิ่งอาหารการกินของผู้ให้บริการ และผู้ป่วยนั้นมีเป็นจำนวนมาก ทานกันได้ 4 มื้อต่อวัน

โรงพยาบาลสนามแห่งที่ 1 ของจังหวัดขอนแก่นได้เป็นต้นแบบในการเปิดโรงพยาบาลสนามแห่งอื่นๆ ในจังหวัดขอนแก่น และจังหวัดใกล้เคียง เราเปิดบริการนานมากกว่า 1 ปี ได้มีการนำนักศึกษาแพทย์ชั้นคลินิกไปเรียนรู้ระบบการบริการในโรงพยาบาลสนามร่วมด้วยเพื่อให้ได้ประสบการณ์ตรง ผมมีความสุขมากในการบริหารจัดการโรงพยาบาลสนามดังกล่าว นอกจากการได้ช่วยเหลือผู้ป่วยจำนวนมากแล้ว ยังได้เห็นน้ำใจของคนขอนแก่น คนไทยทั่วประเทศที่ให้การสนับสนุนโรงพยาบาลสนามนี้เป็นอย่างดี จนสามารถปฏิบัติการบรรลุมิติประสงค์ของโรงพยาบาลสนามไปด้วยดี ขอบอกอีกครั้งว่าคนขอนแก่น และคนไทยใจดี ใจบุญมากครับ

ภารกิจต่อมาของผม คือ โครงการ back home ในช่วงที่มีการระบาดของโรคอย่างหนักจนทุกโรงพยาบาลในกรุงเทพและปริมณฑลมีผู้ป่วยล้น ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่สามารถเข้าถึงการรักษาได้ และต้องเสียชีวิตที่บ้าน ในขณะที่โรงพยาบาลในต่างจังหวัดยังพอมีศักยภาพในการรับรักษาผู้ป่วยได้ ผมจึงได้ปรึกษากับเพื่อนที่เป็นนายแพทย์สาธารณสุขจังหวัดว่าถ้าผมจะนำผู้ป่วยจากส่วนกลางกลับมารักษาที่ภูมิลำเนาบ้านเกิดจะทำได้หรือไม่ มีผลดี ผลเสียอย่างไร ละเอียดควรระวังมีอะไรบ้าง ซึ่งก็ได้รับคำแนะนำอย่างดีมาก ผมจึงกลับมาคิดอย่างละเอียด มองให้ครอบคลุมในทุกๆ ประเด็น และปรึกษาท่านคนบดี ท่านผู้อำนวยการโรงพยาบาล เมื่อได้รับคำแนะนำเพิ่มเติม จึงได้ขออนุญาตจากท่านผู้ว่าราชการจังหวัด และท่านนายแพทย์สาธารณสุขจังหวัด ต่อจากนั้นก็หาผู้ใจบุญสนับสนุนงบประมาณโครงการนี้ ซึ่งก็ได้รับการสนับสนุนอย่างดีจากท่านผู้ใจบุญไม่ประสงค์ออกนาม 2 ท่าน เป็นเงิน 2 ล้านบาท เพื่อใช้ในการนำผู้ป่วยกลับมารักษาที่โรงพยาบาลในจังหวัดขอนแก่น เมื่อทุกอย่างพร้อมผมก็ส่งข้อความ inbox ไปที่รายการ เรื่องเล่าเช้านี้ ประมาณ 3 ชั่วโมงต่อมาก็ได้รับการติดต่อจากทางรายการ ผมจึงแจ้งรายละเอียด และวิธีการดำเนินงาน ต่อมาคุณสรยุทธ สุทัศนะจินดาภิเษกโทรศัพท์หาผมโดยตรงตอนประมาณ 2 ทุ่มครึ่งของวันนั้น ผมก็เล่าเรื่องราวสิ่งที่ผมคิดทั้งหมด แผนการทำงาน และประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นกับคนไทย คุณสรยุทธเห็นด้วยกับโครงการ back home และจะนำไปพูดคุยกับพันธมิตรก่อน อีก 2 วันต่อมาจึงเริ่มโครงการ back home ทั่วประเทศไทย

โครงการ back home สามารถช่วยเหลือผู้ป่วยกลับมารักษาในถิ่นบ้านเกิดได้จำนวนมาก ส่งผลให้โรงพยาบาลในส่วนกลางมีเตียงเพียงพอต่อการรักษาผู้ป่วย ผู้ป่วยจำนวนมากร้องไห้ ขอบขอบคุณที่ทีมงานที่ได้พาเขาเหล่านั้นกลับมาสู่บ้านเกิด เพราะเขาจะเดินทางมาเองก็ไม่ได้ เราใช้รพ.พยาบาลมีระบบป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อโรคอย่างดี มีอาหาร น้ำดื่มให้ทานระหว่างเดินทาง และจัดหาโรงพยาบาลปลายทางให้ผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาทุกคน ผมและทีมงานที่ทำโครงการ back home นั้นมีความสุขอย่างมาก

เรื่องราวข้างต้นที่ผมเล่าให้ทุกท่านอ่านนั้น ผมมีความสุขอย่างมากที่ได้มีโอกาสทำในสิ่งที่ผมคิดว่าอาจเป็นเพียงครั้งเดียวในชีวิตที่มีโอกาสดีๆ แบบนี้ COVID-19 : Crisis to CHANCE ทุกวิกฤติย่อมมีโอกาสเสมอครับ

บทคัดย่อ
งานวิจัยของแพทย์ประจำบ้าน
และแพทย์ต่อยอด สาขาสัตววิทยา
ที่จบการศึกษาในปี 2564

Polysomnographic Characteristics in Patients with Epilepsy: A Multicenter Study

Songtam Ngodngamtaweasuk

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkhla University, Songkhla, Thailand

Abstract

Introduction: Co-morbid sleep problems in turn, lead to a poorer quality of life in adults. The association between epilepsy and sleep architecture alterations has been demonstrated especially in the context of refractory or difficult to treat epilepsy. However, studies include heterogeneous populations and methodological variations often precluding comparison. Treatment of sleep disorders in patients with epilepsy is likely to improve quality of life along with improved seizure control.

Objectives: The aim of the study is to analyze the sleep characteristics using polysomnography (PSG) and sleep questionnaires in patients with epilepsy.

Materials and Methods: 169 patients with epilepsy were recruited from secondary medical care, tertiary medical care and university hospital. Daytime sleepiness were evaluated with Epworth sleepiness scale (ESS). Risk of obstructive sleep apnea was evaluated with sleep apnea scale of the sleep disorders questionnaire (SA-SDQ) and STOP BANG questionnaire. PSG was done to assess the sleep architecture.

Results: Among 166 patients with epilepsy, 41 with refractory epilepsy with a median age of 33.5 years (IQR, 25-42), median body mass index (BMI) of 23.82 kg/m² (IQR, 21.45-26.20). Forty-six (27.2%) patients with epilepsy had daytime sleepiness by ESS. PSG showed median sleep efficacy 91% (IQR, 86.4-95.0). 20(12.0 %) patients were found to have OSA. There were no significant differences in other sleep architectures between patients who had refractory and controlled epilepsy.

Conclusion: PSG revealed no statistical significant difference in sleep architecture between medically refractory and controlled epilepsy.

Predictors of Clinical Outcome among Thai Patients with Atrial Fibrillation-Associated Acute Ischemic Stroke

Song Srisilpa

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkhla University, Songkhla, Thailand

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia worldwide and the estimated global age-adjusted prevalence was 0.5% in 2010. Currently, data regarding other independent poor prognostic factors among the subgroup acute ischemic stroke patients suffering AF are quite limited. Therefore, this study aimed to identify the independent factors predicting mortality in patients with AF-associated acute ischemic stroke (AF-stroke).

Objectives: To investigate the predictors of 3-month death among an atrial fibrillation-associated acute ischemic stroke (AF-stroke).

Materials and Methods: This retrospective cohort study was conducted at a university hospital in Thailand. Patients with AF-stroke admitted between 2012 and 2017 were enrolled into the study. Baseline characteristics, clinical presentations, complications, and outcomes measured by the modified Rankin scale were collected from electronic medical records. Predictors of death outcomes were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analysis.

Results: The mortality rate among 119 AF-stroke patients was 26.89%. The independent predictors of 3-month death were developing AKI during hospitalization (adjusted odds ratio [aOR] = 6.38, 95% CI = 1.96-20.76, $p = 0.001$) and age above 75 years old (aOR = 3.08, 95% CI = 1.17-8.13, $p = 0.019$). In contrast, receiving treatment with an oral anticoagulant prior to the stroke episode was a protective factor (aOR = 0.13, 95% CI = 0.03-0.64, $p = 0.002$).

Conclusion: Developing AKI and older age were the independent predictor of 3-month death among AF-stroke patients.

Prevalence of Acute Cardioembolic Stroke in Stroke Unit in Rajavithi Hospital

Panrutai Prachyaarporn

Division of Neurology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital

Abstract

Objective: Acute cardioembolic stroke causes the most severe disease and the most recurring, which can be found in approximately 20-30% of ischemic stroke patients. There are treatment and prevention of recurrence by using anticoagulant drugs differs from treatment and prevention of recurrence for other causes. Correct diagnosis and appropriate treatment are what patients should receive.

Materials and Methods: Data from the medical record collected from 297 acute ischemic stroke patients admitted to the stroke unit in Rajavithi Hospital from 1 July 2019 to 30 June 2020 and analyzed using descriptive statistics.

Results: Of the total number of 297 patients, 9.1% were diagnosed with acute cardioembolic stroke. The severity of acute ischemic stroke was measured by NIHSS, the median was 4 (1-24), and the outcome was measured by mRS score at admission, the median was 3 (1-5) and mRS before discharge, the median was 1 (1-6). There was one predictive factor for cardioembolic stroke: age (Adjusted odds ratio of 1.04; 95% CI, 1.01-1.08). Of the total subjects, 23.2% had clinical suspicion for a definite cardioembolism that was performed echocardiogram 82.6%, holter monitoring 52.1% and both 49.3%.

Conclusions: The prevalence of acute cardioembolic strokes accounted for 9.1% of all acute ischemic strokes, which was less than previous study.

Keywords: Cardioembolic stroke, Echocardiogram, Holter monitoring

Related Factors of Recurrent Stroke among Stroke Patients in Rajavithi Hospital

Jariya Chompon

Division of Neurology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital

Abstract

Background: Patients who have first attack of stroke, trend to have recurrent stroke more than normal people, which can decrease quality of life and increase morbidity and mortality. Current data in Rajavithi hospital about prevalence and related factors of recurrent stroke is few.

Objective: To describe the prevalence and related factors of recurrent stroke

Methods: This epidemiologic research was conducted base on a retrospective study of 914 ischemic stroke patients from January 1st, 2015 to December 31st, 2019 presented in Rajavithi Internal Medicine unit. Demographic data of age, sex, BMI, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, old cerebrovascular disease, atrial fibrillation, smoking, alcohol drinking, and history of routine exercises were collected manually. The data was analyzed by the stepwise regression method to find the most significant valuable to recurrent stroke.

Results: Prevalence of recurrent stroke, a stroke patient with at least one stroke event recorded. The prevalence of recurrent stroke is 16.7%. The mean age of stroke patients was 66 +/- 13.17 years old. There were 356 men (38.95%) and 558 women (68.05%) with 61 smokers (6.7%) By the demographic data, patients with history of old cerebrovascular disease (old CVA) are 153 (16.74%) and dyslipidemia are 354 (38.8%) patients. The patient with history of old CVA and dyslipidemia who also smoke has a significant p-valued of 0.01 to recurrent stroke related factors. With the R square of 67.7% from old CVA and R square change of 0.3% and 0.2% of smoking and dyslipidemia respectively. However, hypertension, diabetes mellitus, obesity, atrial fibrillation were associated, but were not significant.

Conclusion: Old CVA, dyslipidemia and smoking are the major related factors of recurrent stroke in Rajavithi hospital. However old cerebrovascular disease has the most impact on recurrent stroke. Therefore physicians should be aware of secondary prevention for decreasing morbidity and mortality.

Incidence of Pneumonia and Associated Factors in Ischemic Stroke Patient Admitted in Rajavithi Stroke unit

Sasarak Kijtorntam

Division of Neurology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital

Abstract

Background: Ischemic stroke is the first cause of death in women and the third in men, in Thailand. Treatments depend on the time of the onset and available penumbra imaging assessment, to best preserve the brain functions. And besides weakness, disability in stroke patients, dysphagia is also common. Dysphagia is a factor to develop pneumonia as well. Both disease complications and other infections during admission can prolong the length of stay.

Objective: To find the incidence and associated factors of pneumonia in ischemic stroke patients in Rajavithi stroke unit.

Methods: This epidemiological study was conducted based on a retrospective cohort of ischemic stroke patients, admitted to Rajavithi stroke unit from September 1st, 2019 to August 31st, 2020. Ischemic stroke severity was given with NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) by the first neurologist who exposed the patient. Pneumonia was diagnosed by the Modified CDC criteria.

Results: From 149 patients, there are 19 (12.8%) patients with dysphagia, and 8 patients (5.4%) with pneumonia during the admission. From the demographic data, 60 patients have diabetes mellitus as a comorbid. We found the relationship between dysphagia and diabetes mellitus with pneumonia, with the statistically significant p-value at 0.022 and 0.018 respectively.

Conclusion: The associated factor with pneumonia is diabetes mellitus. The disease-related factor is dysphagia without clinical severity related. Dysphagia and diabetes mellitus should be evaluated and properly managed for pneumonia prevention or decrease severity. This study does not provide enough data on clinically related factors to find more relationships with pneumonia.

The Prevalence of Skin Sensitization of Rivastigmine Transdermal Patch in Patients with Dementia at Thammasat University Hospital: Preliminary Analysis Focusing on Efficacy and Study Drug Usage

Komkrit Panyawattanakit

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand

Abstract

Background: As well as any other acetylcholine esterase inhibitor drugs, rivastigmine per oral induces nausea. Deliver rivastigmine via a transdermal patch is a novel method to avoid the adverse gastrointestinal effect. However, its efficacy, adverse events, skin reaction, and feasibility in the Thai population are lacking.

Objective: We aim to evaluate the efficacy, skin reaction, and safety of the rivastigmine transdermal patch.

Method: We enrolled patients with mild to moderate dementia of Alzheimer type, mixed with the vascular cognitive disorder or Parkinson's disease with dementia, into the study. Efficacy (improvement of TMSE and MoCA score), skin reaction, other adverse events, discontinuation, and compliance were analyzed.

Results: 45 patients (60%female) were enrolled. The mean age was 76 years. Mean TMSE and MoCA scores at baseline were 17 (range 11-23) and 14.9 (range 10-21). The mean of TMSE and MoCA scores were both improving at 12-week, but no significant difference in mean score change (p-value 0.729 vs. 0.603). The main adverse drug event was skin irritation at 33.3% (15.6% significant skin reaction, which leads to discontinuing rivastigmine patch). There was no report of nausea and vomiting. Drug compliance is satisfied.

Conclusion: Transdermal delivery of rivastigmine may improve efficacy and compliance by diminishing usual adverse events such as nausea and vomiting; however, there is a high rate of application site skin reaction of as much as 33 %. These skin reactions may lead to patients' drug discontinuation.

Keywords: Dementia, Thai Mini State Examination, Montreal Cognitive Assessment, Rivastigmine transdermal patch, Cutaneous application site reaction, Skin irritation

Efficacy of Yahom-Navakot Remedy Plus Levofloxacin for Preventing Nosocomial Infection in Post-Cardiac Arrest Patients Treated by Targeted Temperature Management

Piyachat Pimpa

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand

Abstract

Background: Targeted Temperature Management (TTM) is a standard treatment for post-cardiac arrest syndrome (PCAS) despite reported various complications, including nosocomial infections. The infectious prophylaxis should be concerned.

Objective: To study the efficacy and safety of levofloxacin plus Yahom-Navakot remedy compared with levofloxacin monotherapy and placebo for nosocomial infection prevention in PCAS patients treated by TTM.

Methods: The participants were included from April 1 to September 31, 2020, and were randomly assigned into three groups, levofloxacin combined with Yahom Navakot remedy, levofloxacin alone, and placebo, as 1: 1: 1 ratio. The primary outcome was the all-cause mortality. The secondary outcome included infection parameters and safety outcome on the third and seventh days.

Discussion: According to pandemic era of COVID-19, case recruitment was limited. There were only 9 included patients regardless of targeted 132 cases. It was estimated to take 7.3 years to enroll all participants in single-base trial; therefore, extending the study to multi-center bases should be contemplated. Nonetheless, the consideration of the protocol amendment by omitting levofloxacin monotherapy and comparing the combination of levofloxacin and Yahom-Navakot remedy versus placebo may decrease targeted sample size and can be statistically analyzed.

Keywords: Targeted Temperature Management, Post-cardiac arrest syndrome, Nosocomial infection, Prophylactic antibiotics

A Retrospective Review of Real-Life Practice of Intravenous Immunoglobulin Usage in Autoimmune Neurological Disease

Pakkapon Kanjanavithayakul

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand.

Abstract

Introduction: Intravenous immunoglobulin (IVIg) is widely used in treatment of immune-mediated neurological diseases. However, it is still off label in some diseases due to lack of large clinical trial evidence.

Objective: To review the prescription of IVIg in neurological disease regarding the efficacy, prescription pattern, indication and treatment outcome.

Material and Method: We reviewed the prescription database and medical records from 2013 to 2019 at Thammasat University Hospital (TUH) which is the university hospital in lower central region of Thailand and Bangkok Hospital Medical Center (BMC) which is the largest private hospital network in Bangkok, Thailand regarding IVIg usage and treatment outcome.

Results: IVIg was used in 28 patients in TUH and 86 patients in BMC. The diagnosis were Guillain Barre syndrome (GBS) (50%), myasthenia gravis (MG) crisis (23%) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) (6%). 39.5% of patients were prescribed IVIg apart from NLEM indication. The major cause of NLEM deviation is off label use, but the dose of IVIg is within standard guideline. IVIg usage and treatment outcomes were similar between two hospitals in GBS and MG. BMC often used IVIg as first line treatment of CIDP, but TUH used IVIg as subsequent therapy after failure of corticosteroid. TUH preferred plasmapheresis combined with high dose steroid for NMOSD and autoimmune encephalitis due to the cost of therapy and reimbursement guideline.

Conclusion: IVIg is still the mainstay treatment of GBS and MG crisis in Thailand. The outcome of GBS and MG crisis is similar in two hospitals. Private hospital seemed to have more off label use and often used IVIg as a first line therapy in CIDP, NMOSD and autoimmune encephalitis. Reimbursement guideline and NLEM have a major impact in prescription pattern.

Keywords: IVIg, Thailand, NLEM, Efficacy, Indication

Implications of A Presence of Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign to Determine the Subtypes of Stroke Etiology

Suchada Sangpetch

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200, Thailand

Abstract

Objectives: To study the association of hyperdense middle cerebral artery sign (HMCAS) in non-contrast computed tomography (NCCT) brain and subtypes of stroke etiology.

Materials and Methods: This is a retrospective-hypothesis testing study. The patients aged 18 or more who had middle cerebral artery occlusion symptoms with HMCAS from brain NCCT and received intravenous thrombolysis between January 2016 and June 2019 were enrolled. The demographic data, clinical outcomes, stroke subtypes, and characteristics of HMCAS were collected from medical records.

Results: Ninety-nine patients were presenting with HMCAS from 299 patients. The most common subtype is cardioembolism. Among the baseline characteristics, hypertension is more common in large-artery atherosclerosis (LAA) (86.4%), and atrial fibrillation (AF) is the highest in cardioembolism (44.8%). HMCAS disappearance in cardioembolism is lowest compared with LAA and others (63% vs. 91% vs. 94.7%, respectively). The univariable analysis found that HMCAS disappearance is significantly associated with all stroke subtypes (Odds ratio, 95% confidence interval 10.58, 1.31-85.43; $P=0.027$ for others 5.88, 1.24-27.85; $P=0.026$ for LAA). Multinomial logistic regression found that body weight and hypertension were associated with the LAA subtype. AF and intracranial hemorrhage (ICH) were associated with cardioembolism.

Conclusions: The presence of HMCAS prefer cardioembolism but cannot indicate the definite stroke etiologic subtype. The risk factors, including body weight, hypertension, and AF, will help predict stroke subtypes more than HMCAS.

Management and Outcomes of Recombinant Tissue Plasminogen Activator Associated Bleeding in Acute Ischemic Stroke

Chutithev Teekaput

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200, Thailand

Abstract

Background: Intracranial hemorrhage (ICH) is the most devastating complication of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) treatment in acute ischemic stroke patients. Data on management and outcomes rt-PA associated ICH are limited.

Objectives: To determine the incidence, risk factors, characteristics, management and clinical outcome of rt-PA associated ICH.

Methods: We conducted an analysis of the data derived from the Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital Stroke registry between 1995 and 2019. We included consecutive ischemic stroke patients who were 18 or older and received rt-PA. Study outcomes were incidence and characteristic of ICH, ICH management, 90-day National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel index and all-cause mortality.

Results: Of 725 rt-PA treated patient, 50 (6.9%, 95% confidence interval (CI) 5.2-9.0) had symptomatic ICH (sICH) and 166 (16.0%, 95% CI 13.4-18.9) had asymptomatic ICH (aICH). Cardioembolic stroke subtype, prior antiplatelet use, NIHSS >15, and Barthel index <25 at stroke diagnosis were independent risk factors of ICH. Patients with sICH had more parenchymal hemorrhage (98.0% vs. 18.1%, $P<0.001$) comparing to aICH. Fresh Frozen Plasma and cryoprecipitate were the most common blood product used to reverse anticoagulant effect. Craniotomy was performed in 60% and 1% of patients who had sICH and aICH. At 90 days, patients who had sICH had poorer clinical outcomes (NIHSS, Barthel index and death) as compared to aICH and those without ICH. Compared to non-ICH patients, sICH and aICH were associated with increased risk of 90-day mortality, Hazard ratio (HR), 95% CI was 40.6, 19.5-84.5 and 4.5, 1.9-10.3, respectively.

Conclusions: rt-PA associated ICH increased risk of morbidity and mortality outcomes, regardless of symptom. Further clinical trials focusing on treatment of rt-PA associated ICH is urgently needed.

Keywords: Cerebrovascular disease, Stroke, Symptomatic intracerebral hemorrhage, Thrombolysis, Fresh frozen plasma, Acute ischemic stroke, Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA

Prevalence and Incidence of Cerebrovascular and Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Patients Who were Diagnosed by Standard Full Night Polysomnography Type I in Thai Population, Retrospective 10 Years Study

Sataporn Bhakeecheep

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200, Thailand

Abstract

Objective: This study aims to determine prevalence, incidence and relevance of obstructive sleep apnea (OSA) with cerebrovascular disease, cardiovascular disease and hypertension.

Materials and Methods: We conducted retrospective cohort study among patients, age above 18-year-old, who had undergone standard full night polysomnography type I with apnea hypopnea index (AHI) ≥ 5 at the sleep laboratory unit of the Northern Neuroscience Center, Faculty of Medicine, Chiang Mai University during 2007-2016. The outcomes were prevalence and incidence of cerebrovascular disease, cardiovascular disease and hypertension.

Results: 704 enrolled participants were divided into non-severe OSA (AHI 5-<30, N=82) and severe OSA (AHI ≥ 30 , N=622). Prevalence of cerebrovascular disease, cardiovascular disease and hypertension was 8.66%, 12.64% and 55.82% respectively. Prevalence of cardiovascular disease was significantly higher in severe OSA (4.88% VS 13.67%, P-value 0.021). Severe OSA trended to associate with higher incidence rate of cerebrovascular disease (0.86 per 100 person-years, 95%CI [0.60-1.24]), cardiovascular disease (3.58 per 100 person-years, 95%CI [2.98-4.30]) and hypertension (2.46 per 100 person-years, 95%CI [1.90-3.06]). Incidence of ischemic stroke was significantly high in severe OSA (P-value 0.026). Severe OSA trended to be risk for cerebrovascular disease, cardiovascular disease and hypertension (hazard ratio 5.30, 95%CI [0.72-39.25], 1.87, 95%CI [0.97-3.57] and 1.64, 95%CI [0.79-3.40] respectively).

Conclusion: Severe OSA had high prevalence of cerebrovascular disease and trended to increase incidence and risk of cerebrovascular disease, cardiovascular disease and hypertension with significantly increased incidence for ischemic stroke. Further study in non-OSA, treated and nontreated OSA may be useful to determine statistical difference of outcomes.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Cerebrovascular disease, Cardiovascular disease, Hypertension, Prevalence, Incidence

Long Term Exposure of PM_{2.5} Components Air Pollution and Risk of Ischemic Stroke Admission in Thailand

Suphasit Seoratanaphunt

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

Abstract

Introduction: Exposure to PM_{2.5} in ambient air have been long known to associated with risk of ischemic stroke, but there have yet to be the study that demonstrated the contribution of each PM_{2.5} contribution to risk of ischemic stroke and spatial effect on ischemic stroke incidence.

Objectives: We aimed to study spatial effect of each PM subspecies and contribution of each PM subspecies to incidence of ischemic stroke.

Materials and Methods: Using the satellite-based pollutant data from MERRA-2 satellite and incidence of ischemic stroke data from Thailand universal health coverage system from 2014 - 2016, we demonstrated spatial relationship of each PM subspecies using Poisson log-linear model and linear predictor of ischemic stroke incidence rate ratio by pollutant subspecies by INLA approach.

Results: District 6 demonstrated highest incidence rate ratio in all PM subspecies, which were 2.25, 2.41, 2.55 and 1.66 times greater than districts with lowest concentration for black carbon, sulphate, organic carbon, and dust, respectively. The multivariate analysis using INLA approach showed that an increase of 1 mcg/m³ in black carbon and dust was associated with an increase of 23% and 7% in the risk of ischemic stroke, respectively.

Conclusion: With our results, this process can determine that black carbon was significantly associated with risk of ischemic stroke.

Acute Effect of Air Pollution on Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke Admission: Time-Stratified Case-Crossover Study in Khon Kaen, Thailand

Prachya Wisetpatsa

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

Abstract

Introduction: Cerebrovascular accidents (stroke) are the third leading cause of death worldwide and first leading cause of death in Southeast Asia. In Thailand, stroke is the third leading cause of death next after ischemic heart disease and road injuries, also in Khon Kaen. Previous study found that the short-term exposure to PM₁₀, sulfur dioxide (SO₂), and nitrogen dioxide (NO₂) was significantly associated with increased ischemic stroke risk. Nevertheless, there still lacked knowledge on certain relationships investigated on stroke in Thailand.

Objective: To investigate the association of acute effect between gaseous pollutants, particulate matter and stroke admission in Khon Kaen, Thailand.

Materials and Methods: This study was applied the time-stratified case-crossover(ts-CCO) study design to estimate the association of short-term lag periods exposure of gaseous pollutants and air pollutions on number of hospital admissions for acute stroke in both ischemic and hemorrhagic events. Data from Thailand's National Health Security Office (NHSO) and Khon Kaen Meteorological Center between 1st January 2015 and 31st December 2016.

Result: This study was found positive and significant association between short-term exposure to all ambient and gaseous air pollutants; PM_{2.5}, PM₁₀, CO, NO₂, SO₂, O₃ and acute hemorrhagic stroke in age under 45 years in Khon Kaen, Thailand. Which no evidence of an association between ambient and gaseous air pollutants and the relative risk of acute ischemic stroke in any age group.

Conclusion: Our study suggested that the short-term exposure to CO, NO₂, SO₂, O₃, PM_{2.5}, PM₁₀ was significantly associated with increased acute hemorrhagic stroke risk in young adult under 45 years. These findings may have significant public health implications for the prevention of acute hemorrhagic stroke. Further studies on this topic are warranted to validate our research.

Etiology and Outcomes of Status Epilepticus in Adults: A Population-Based Study on Causes and Outcomes

Pecharut Tungwacharapong

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Vajira hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Status epilepticus (SE) is a common neurological emergency that associated with a high rate of morbidity and mortality. SE was defined traditionally as 30 minutes of ongoing epileptic activity or seizures without recovery in-between. In 2015, a Task Force of the International League Against Epilepsy (ILAE) proposed to define SE as bilateral tonic-clonic activity lasting longer than 5 minutes, and absence SE and focal SE as exceeding 10 minutes. The new ILAE classification of SE 2015 distinguishes nonconvulsive SE (NCSE) from SE with prominent motor phenomena. This allows epidemiologic investigation of NCSE and its different subtypes in population-based studies. As a consequence of the shorter diagnostic time with the new definition, we expected to identify more patients with SE, and aimed to assess the impact on outcome of the evolution of the clinical presentation of SE.

Objective: In 2015, the International League Against Epilepsy (ILAE) proposed a new definition of status epilepticus (SE). We aimed to apply the new definition of SE and analyze seizure types, clinical presentation, causes, complications, and predictors of the poor outcome based on the new definition.

Method: We conducted a retrospective chart review of all adult patients with SE in Vajira hospital between January 2016 and January 2019. SE was defined and classified according to the ILAE 2015.

Results: Out of participants, 86 (57.3 %) were men with a median age of 61.35 (± 20.32) years. The SE incidence was 15.2 %, categorized into two groups; convulsive SE and non-convulsive SE with 14.8% and 0.4%. The acute symptomatic seizures were the most common causes, with 90.7%. The mortality rate was 48.7%. The clinical factors that statistically significantly affected the outcome were age, complications during admission, and low AEDs level. Patients were 1.03 times higher for poorer outcomes per year, increased in age (P-value 0.007), and 16.64 times higher (P-value < 0.001) among those with complications during the admission. The common complications were a respiratory failure, pneumonia, and septicemia.

Conclusion: According to the new definition of SE, older age and complications during the hospital stay have potential associated with poor neurological outcome. In contrast, the epilepsy patient who had SE due to a low AEDs level seems to have a better prognosis. The acute symptomatic seizure were still the most common cause of status epilepticus, and infection.

Thai SCOPA and MPDSS; Two Scales for Assessment of Night Sleep Disorder Compare by PSQI in Parkinson's Disease at the Faculty of Medicine Vajira Hospital

Sirinapa Saneemanomai

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Vajira hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: The sleep disorders in Parkinson patients affect the patient's quality of life. The Thai translated versions are MPDSS test, which was adapted from PDSS, and SCOPA-Sleep scale.

Objective: We are interested in comparing both tests to see which test is more appropriate to assess night sleep quality of Parkinson patients, by using the PSQI sleep test as a standard of sleeping assessment.

Methods: Cross-sectional study. Enrolling 200 patients diagnosed with Parkinson's disease who visit the out-patient clinic from March - December 2019 who met criteria research. The data were analyzed sensitivity, specificity of Thai SCOPA night sleep and MPDSS night sleep tests.

Results: The prevalence of SCOPA-NS test and MPDSS test is 62.5% (95%CI: 55.4 - 69.2) and 52.5 (95%CI: 45.3 - 59.6) respectively. SCOPA-NS test has a sensitivity of 83.1% (95%CI: 75.3-89.2), a specificity of 71.1% (95%CI: 59.5-80.9), a positive predictive value (PPV) of 82.4 % (95%CI: 74.6-88.6), and a negative predictive value (NPV) of 72% (95%CI: 60.4-81.8). Whereas MPDSS test has a sensitivity of 71.8% (95%CI: 63.0-79.5), a specificity of 78.9% (95%CI: 68.1-87.5), a positive predictive value (PPV) of 84.8% (95%CI: 76.4-91.0), and a negative predictive value (NPV) of 63.2% (95%CI: 52.6-72.8).

Conclusion: Both tests can be used to evaluate Parkinson patients with similar accuracy. Thai SCOPA-NS test showed more sensitivity than the MPDSS test but less specificity. However, patients significantly prefer doing the Thai SCOPA-NS test than MPDSS.

The Prevalence and Types of Postural Deformities in Thai Patients with Parkinson's Disease: A Single-Center Study

Meitee Vichutavate

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

Abstract

Background: Postural deformities (PostD), including anterocollis (AC), camptocormia (CC), and Pisa syndrome (PS), can be found. They can diminish the quality of life (QoL) in patients with Parkinson's disease (PD). The primary objective of our study was to address the overall prevalence of PostD in Thai PD patients. We compared clinical characteristics between PostD-PD and PD patients who did not meet the definition of either type of PostD (non-PostD). We compared the degrees of axial deviation for identifying the difference between non-PostD-PD and non-PostD-healthy volunteers (HVs).

Objectives: To address the overall prevalence of PostD in Thai PD patients.

Material & Methods: One-hundred Thai PD patients and 49 HVs were recruited. Abnormal postures were evaluated using a computerized measuring program which measured the angles of the neck (NF), upper thoracic, thoracolumbar (TLF), and truncal lateral flexion (LF) from their on-site digital photographs. AC, CC, and PS were defined. Clinical characteristics, MDS-UPDRS, gait velocity, cadence, and QoL, were assessed.

Result: Thirteen of 100 PD patients showed PostD, which mainly CC (n=11), whereas 2 of 49 HVs had PostD. PostD-PD showed significantly more severe motor symptoms than non-PostD-PD (modified H&Y of 3.0 vs. 2.5, MDS-UPDRS (posture) of 3.3 vs. 2.4, a summation of axial sub-scores of 11 vs. 10, and LEDD of 1000 vs. 608 mg). A comparison between non-PostD-PD and non-PostD-HVs showed that NF, TLF, and LF of 23, 17, and 5 degrees or more gave high specificities for PD (85.7, 93.9, and 95.9%, respectively). However, their sensitivities were low.

Conclusion: The most common PostD in Thai PD patients was CC. PostD-PD was associated with high disease severity. Our findings may raise awareness for early detection of PostD in PD, leading physicians to apply an early intervention for falling prevention and improving their QoL.

Prevalence of Advanced Parkinson's Disease in Thai Patients with Parkinson's Disease Using The Consensus on the Definition of Advance Parkinson's Disease (CEPA Study): A Single-Center Study

Kanamol Thanapermpool

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is divided into early, mid, and advanced stages. Identifying each stage of PD especially on advanced PD (APD) is essential because the management of APD is needed to integrate various treatment modalities to control the disease's symptoms. Recently, there is a consensus of the definition of APD proposed by the CEPA study. Therefore, this study's primary aim was to identify the prevalence of APD in Thai PD patients using CEPA's definition. Demographic data, some motor and non-motor symptoms apart from those mentioned items in the CDEPA questionnaire, and treatment modalities, including oral and device-aided therapies (DATs), were reported.

Method: A retrospective medical record review of all registered PD patients at Movement disorders clinic, Siriraj Hospital, Thailand, was done from January 2016 to January 2020. All data were collected during "ON" time.

Results: The period prevalence of APD was 37.1% (208 out of 560), with male predominance (57.7%). The mean age (SD) of APD was 65.6 (9.6) years. The median durations of the disease and motor complications were 11.9 and 5.8 years, respectively. Most APD patients were in H&Y stage 3 (57.6%). The mean (SD) score of total MDS-UPDRS and median scores (IQR) of MDS-UPDRS part III were 70.1 (22.8) points and 32.0 (25.0,42.5) points. The median axial sub-score in APD patients was 11.0 (7.0,16.0) points. APD patients who fulfilled the indication for receiving DATs were 77.9% (162 of 208). Only eighty-seven patients (53.7%) received DATs, mainly deep brain stimulation (90.8%). The primary factor that prevented the patients from DATs was socioeconomic problems (72.0%).

Conclusion: The prevalence of APD was around one-third. Only half of APD patients who fulfilled the indication for receiving DATs could receive the treatments. These current results may raise awareness of identifying APD and may impact the process of patient care ranging from a level of individual patient care to a national APD treatment policy, which an ultimate goal is to provide proper clinical care to APD patients.

A Comparison between Subjective and Objective Measurements of Spasticity in CNS Inflammatory Demyelinating Diseases Patients in Siriraj Hospital

Narudol Jinkarn

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

Abstract

Introduction: Spasticity could occur in Central Nervous System Inflammation Demyelinating Diseases (CNSIDD) due to damage or disruption to the area of the brain and spinal cord. For spasticity assessments were well describe in multiple sclerosis (MS). However, Asian population was a greater prevalence of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) than MS. In practice, spasticity was also more common in NMOSD than in MS which was no Standardized spasticity assessment.

Objectives: This study aimed to compare between subjective and objective measurements of spasticity and to identify the clinical characteristics associated with spasticity among patients diagnosed with central nervous system inflammatory demyelinating diseases (CNSIDDs) at Siriraj Hospital.

Material and Methods: We performed the prospective cross-sectional study of CNSIDDs patients recruited from Siriraj Hospital between June and November 2020. Spasticity measurements were done by patients using Numerical Rating Scale (NRS) and by clinicians using Modified Ashworth Scale (MAS). Patient-reporting spasticity was evaluated with the associated clinical characteristics.

Results: Seventy-nine CNSIDDs patients was included for analysis, 25 with multiple sclerosis (MS), 53 with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), and 1 with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease (MOGAD). There was a statistically significant correlation between subjective NRS scores and clinicians' MAS scores at visit ($r=0.934$, $p<0.001$). Spasticity was noted in 18 NMOSD patients (34%), compared with 2 MS patients (8%) ($p=0.016$). Clinical characteristics associated with spasticity included the higher number of transverse myelitis (TM) attacks, higher number of severe TM attacks, higher number of longitudinal extensive transverse myelitis (LETM) attacks ($p<0.001$), longer disease duration ($p=0.025$), higher Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, and higher pyramidal Functional System Scale (FSS) score ($p<0.001$).

Conclusions: Patients' self-reported NRS score had a good correlation with clinicians' MAS score for the assessment of spasticity in CNSIDDs. NMOSD appeared to be more frequently with spasticity. Clinical characteristics associated with spasticity included the higher number of TM attacks, severe TM and LETM; longer disease duration; higher EDSS and pyramidal FSS scores.

Clinical Characteristics of Sleep Quality, Cognitive Performance, Brain Architecture in Thai Dementia Spectrum Disorders

Nattaporn Piyaamornpan

Division of Neurology, Department and Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Sleep disorders are increased with advancing age. Poor sleep quality is a risk factor for cognitive decline and dementia.

Objective: To explore the relationship between sleep quality, sleep architecture and cognition. To investigate the association between brain volume and sleep parameters.

Materials and Methods: A total of 95 participants (70 female, mean age 67.18±10 years) were included in this study. Thirty participants were those with major cognitive disorder patients, twenty-five participants had mild cognitive impairment (MCI), and forty participants were normal controls. Sleep parameters were measured using wrist actigraphy and subjective sleep questioners. The participants were evaluated with high-resolution MRI to obtain brain volume. Demographic data, medical history, sleep characteristics, neuropsychological and mood evaluations were collected from participants.

Results: MCI patients had significantly lower sleep efficiency than cognitive healthy persons, 81.30±7.39 % vs. 85.12 ± 5.09 %, p=0.04. 66 % of the participants had poor sleep quality. Prevalence of probable REM sleep behavior disorder (RBD) and restless leg syndrome was high in dementia group. Longer sleep latency was associated with worse performance on global cognition. Poor sleep quality and poor sleep efficiency were not associated with regional brain architecture in cortical gray matter, subcortical gray matter as well as the hippocampus.

Conclusion: Sleep disorders were common in both cognitively healthy persons and dementia spectrum disorders. Lower sleep quality and disturbance of sleep maintenance were associated with the development of cognitive impairment. The causes and the consequences of poor sleep quality in patients with dementia spectrum disorders needed to be explored.

Keywords: Actiwatch, Dementia, Sleep disturbance, Insomnia, Neurocognitive disorders, Alzheimer disease, Neuropsychology, Magnetic resonance imaging

Neuropsychiatric Symptom in Stroke and Transient Ischemic Attack by Cognitive Status and Stroke Subtype

Peelanta Trivitayanurak

Division of Neurology, Department and Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Neuropsychiatric disorders are common complications post-stroke, the development of them in stroke patients are of great interest and are associated with worsened outcomes. Although many studies had examined neuropsychiatric disturbance in patients with stroke, there is relatively little data on the manifestations of neuropsychiatric symptoms in patients with different levels of cognitive functioning and stroke subtypes. Therefore, in this study, we aimed to characterize and assess post-stroke neuropsychiatric symptomatology using the NPI.

Objectives: 1) To examine the association of the frequency of neuropsychiatric symptoms and symptom clusters with different cognitive level and stroke subtype 2) To study the demographic, clinical data and neuropsychiatric profile in post stroke patients.

Materials and Methods: Patients aged 40 years or older admitted to Siriraj hospital between April and November 2020 with a diagnosis of stroke or TIA were eligible to participate in the study. Exclusion criteria were as following; patients who had aphasia, intubation or GCS below twelve. During third to seventh day of admission cognitive functions were evaluated using Thai Mental State Examination (TMSE), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), IQCODE. NPI-Q was assessed at baseline, 3rd and 6th month.

Results: 103 patients were recruited. 77 (74.8%) and 26 (25.2%) patients were rated as having normal cognition and cognitive decline respectively. The most common stroke subtypes was small vessel disease 41 (39.8%). At the period of admission the most common neuropsychiatric symptoms was anxiety(23.3%) followed by nighttime behavior (22.3%), irritability (18.4%) and depression(13.6%). In both cognitive normal and decline groups and across all stroke subtypes the most frequent symptom cluster was mood disturbance. No significant relationship between frequencies of neuropsychiatric symptoms with cognitive decline group nor stroke subtypes was found ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, frequency of neuropsychiatric symptoms were not increased with level of cognitive impairment. However, we found that anxiety was associated with small vessel disease. Moreover the severity of apathy in cognitive impairment patients were more than in normal cognitive group at admission and there was correlation between acute temporal lobe infarction and apathy.

Factors Associated with Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients after IV Thrombolysis in Siriraj Hospital

Vasinee Viarasilpa

Division of Neurology, Department and Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke correlated with a significant net reduction in the proportion of patient dependent in activities of daily living, but increased in symptomatic intracranial haemorrhage. Therefore, identification of risk factors for developing postthrombolysis intracerebral haemorrhage can encourage physician to beware of the adverse event in patients with these risk factors.

Objective: To identify risk factors for postthrombolysis intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke patients in Siriraj hospital.

Methods: We retrospectively reviewed our database for patients with ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis within 4.5 hours from symptom onset from January 2019 to November 2020. We reviewed clinical, NIHSS, blood test, ASPECT Score, mechanism of stroke. CT scans were performed at 24 hour after thrombolysis therapy or when neurological deterioration and were reviewed for the presence of hemorrhage based on criteria.

Results: 366 patients, mean age 64 ± 14 year, initial NIHSS 13 ± 8 . Postthrombolysis intracerebral haemorrhage were detected in 87 (23.8%) patients. The significant risk factors were atrial fibrillation, higher blood sugar, higher initial NIHSS, presence of hyperdense MCA signs, presence of large vessel occlusion, area of ischemia or infarction, ASPECT less than 7, TOAST classification, anterior circulation stroke.

Conclusion: The significant risk factors for developing postthrombolysis intracerebral haemorrhage are atrial fibrillation, higher blood sugar, higher initial NIHSS, presence of hyperdense MCA signs, presence of large vessel occlusion, area of ischemia or infarction, TOAST classification, anterior circulation stroke. Patient who developed symptomatic postthrombolysis intracerebral haemorrhage had more severe degree of disability at 90 days.

Cognitive Changes after 1-2 Years Follow-Up in Non-Demented Thai Patients with Parkinson's Disease

Nutchaphol Wongkanjana

Division of Neurology, Department of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Cognitive impairment in Parkinson's disease (PD) are prevalent. No data on longitudinal change of cognition in Thai PD patients.

Objectives: We aimed to evaluate the change of cognition, perception of cognitive decline, and the diagnosis of cognitive impairment in non-demented Thai PD patients after 1-2 follow-up.

Materials and Methods: Non-demented, non-depressed PD patients were recruited. Cognition and apathy were assessed at baseline and 1-2 years follow-up. Montreal Cognitive Assessment-Thai (MoCA) was used to assess cognition. Perception of cognitive decline was assessed using the Cognitive Change Index by asking patients (CCI-S) and their informants (CCI-I). Apathy was evaluated by the Starkstein Apathy Scale-Thai. Association of MoCA, CCI-S, CCI-I, the discrepancy of CCI (CCI-D; CCI-S minus CCI-I), apathy score, and patient's clinical characteristics were analyzed.

Results: Sixty-two patients were followed for 18.59 ± 4.55 months. The MoCA score insignificantly declined from 20.6 ± 5.1 to 20.1 ± 4.9 (mean changes -0.53 ± 3.2 , $p=0.195$). 47.1% of patients with normal cognition converted to PD-MCI. Most (77.8%) PD-MCI patients remained in the MCI stage, 11.1% turned to dementia, and 11.1% reverted to normal. Only the CCI-I and apathy score increased significantly after 1-2 years ($p<0.01$). At follow-up, the higher apathy score was significantly associated with the higher CCI-I and lower MoCA score ($r=0.375$ and -0.344 , $p<0.01$). The CCI-D at follow-up was also significantly correlated with the worsening score of MoCA ($r=-0.285$, $p=0.029$). For clinical characteristics, patients with orthostatic hypotension had lower MoCA scores at follow-up ($p=0.039$).

Conclusion: Apathy, informant perception of cognitive decline, but not the cognition, was changed significantly in non-demented Thai PD patients after 1-2 years follow-up. Apathy, the discrepancy of perception of cognitive decline between patients and relatives, and orthostatic hypotension may associate with lower cognition, but further study is needed.

Evaluation of Clinical Impact of Pharmacogenomics Testing for Carbamazepine Prescription

Kanyawan Tiwattanon

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objective: To evaluate the clinical impact of HLA-B*15:02 testing for antiepileptic drugs (AEDs) prescription and predictions of AEDs-induced cutaneous adverse drug reactions (cADRs) in Thais.

Materials and methods: From June 2010 to January 2020, a retrospective observational cohort study was performed by retrieving data from electronic medical records. Patients with HLA genotyping (n=903) results were enrolled. After excluding non-eligible patients, the remaining patients (n=384) were identified. The relationships between the HLA genotyping results and carbamazepine (CBZ) prescription were analyzed. The ADRs and alternative AEDs used were obtained. Descriptive statistics were used to summarize the relevant data.

Results: A total of 384 patients were included in this study. The number of HLA genotyping tests per year increased significantly after the announcement from Department of Medical Sciences Thailand with pilot study to prevent SJS/TEN using pharmacogenomics testing. 5 of 70 patients with HLA CBZ risk alleles were prescribed with either CBZ or oxcarbazepine (OXC) but no cADR was reported. 189 of 314 (60.19%) patients without HLA CBZ risk alleles were prescribed with CBZ/OXC; 21 of which had cADRs. Alternative AEDs prescribed instead of CBZ/OXC included levetiracetam, sodium valproate, lamotrigine, gabapentin, phenytoin, topiramate, lacosamide, perampanel, and clobazam, respectively.

Conclusions: HLA genotyping can guide physician in CBZ and other AEDs prescription. CBZ/OXC prescription requires cADR monitoring. Although, HLA-B*15:02 is significantly associated with CBZ-induced SJS/TEN in Thais, but it cannot predict other cADRs, including MPE and DRESS.

Keywords: Carbamazepine, HLA-B*15:02, HLA genotype, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics

A Clinical Score for Prediction In-Hospital Mortality and Clinical Outcomes of Status Epilepticus in Adults: The Comparative Retrospective Cohort Study

Saowarin Padermprach

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objective: To compare the sensitivity and specificity of status epilepticus prognostic scores including STESS, mSTESS, and END-IT for predicting in-hospital mortality of status epilepticus (SE) patients.

Material and Methods: This was a single-center, retrospective cohort analysis, conducted from Jan 2014 to Dec 2019 at Ramathibodi Hospital. The participants were diagnosed with SE and underwent continuous EEG monitoring. SE patients with postanoxic SE, incomplete data, no EEG data were excluded. Prognostic scores were calculated on each patient and ROC curves were performed at each score. In addition, the optimal cutoff values for each score were considered. The performances of the values were compared in bar chart.

Results: A total of 119 patients were included in this study. Mean age was 59.76 years with the total of 58(48.7) men and 61(51.2) women. The worst SE types were 47 (39.4%) generalized convulsive SE, 65(54.6%) non convulsive SE in coma, and 7(5.8%) others. AUCs were similar for STESS (0.551; 95% CI, 0.442-0.661), mSTESS (0.583; 95% CI, 0.475-0.691) and END-IT (0.532; 95% CI, 0.425-0.640) for prediction of in-hospital mortality. However, the capacity of these 3 scores was still unsatisfactory for in-hospital mortality prediction due to the low AUCs. The optimal cut-off values were 4 for STESS, 5 for mSTESS, and 4 for END-IT with mSTESS optimal values showed the best performance from high PPV, NPV and sensitivity.

Conclusion: The SE prognostic scores (STESS, mSTESS, END-IT) demonstrated similar results for predicting in-hospital mortality. Further studies on prognostic scores are suggested to facilitate the better clinical treatment decisions.

Keywords: Status epilepticus, Prognostic score, STESS, mSTESS, END-IT, Mortality

Evaluation of Motion Perception in Cognitive Impairment Using Rama Motion Perimetry

Methiya Saeoueng

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objective: To evaluate motion perception in patients with Alzheimer's disease (AD) and other types of dementia.

Materials and Methods: This was a single-center, cross-sectional study. The study included 31 patients with cognitively impaired (16 females [51.61%], age 53 - 84 years [mean 68], MOCA 10-27 [mean 21.52]) and 31 healthy controls (18 females [58.06%], age 53 - 86 years [mean 70], MOCA 25-30 [mean 27.45]). The cognitively impaired group was further classified into dementia and mild cognitive impairment (MCI) subgroups. All participants underwent cognitive examinations using Montreal Cognitive Assessment and RAMA motion perimetry tests. The primary outcome was percent correction in the motion perimetry.

Results: The mean motion perimetry percent correction of the cognitively impaired group was significantly smaller than that in the controls (the mean difference of -18.18, 95% CI -30.24 to -6.12, $p=0.004$). The post-hoc analysis revealed that there was a statistically significant difference in percent correction in motion perimetry between the dementia and control groups (p -value=0.001); and between the dementia and MCI groups (p -value=0.011). The multiple linear regression model showed that age ($P=0.004$) and MOCA scores ($P<0.001$) were significantly associated with percent correction in motion perimetry.

Conclusion: Motion perception was affected in cognitively impaired patients, particularly in the dementia subgroup. There was a significant correlation between percent correction in motion perimetry and MOCA scores. Motion perimetry can serve as a potential biological marker for cognitively impaired patients. Further follow-up studies are required to clarify this matter.

Keywords: Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, Dementia, Motion perimetry

Factors Influencing Clinical Outcomes in Autoimmune Myopathy

Wannisa Wongpipathpong

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIM) are heterogeneous autoimmune muscle disease which can be classified into five subgroups. Each subgroup has different clinical and laboratory findings and treatment outcome.

Objectives: The objective of this study is to identify factors influencing clinical outcome in Thai patients with IIM.

Materials and Methods: This is a retrospective cohort study. All IIM patients at Ramathibodi Hospital between January 2009 and December 2020 were recruited. All relevant clinical factors were retrospectively reviewed. Primary outcome was clinical response at 12 months after treatment which was assessed by Total Improvement Score (TIS). The quantitative muscle strength at baseline and 12 months after treatment were measured by Manual Muscle Testing 8 version (MMT8) score (0-80). Univariate and multivariate analysis were used to identify the associations between clinical factors and the primary outcome.

Results: There were 38 patients in this study. The median age was 57.5 (17.0-88.0) years, 71.1% were female. There was an increasing number of IIM patients with significant clinical response after treatment at 1, 3, 6 and 12 months (23.7%, 55.3%, 89.5% and 84.2% respectively). Factors that associated with significant improvement from multivariate analysis were shorter time from symptom onset to treatment, symmetrical proximal muscle weakness pattern, and manual muscle testing score (MMT8) at baseline. Factors that associated with clinical response at 12 months were shorter time from symptom onset to treatment and MMT8 change after treatment.

Conclusion: The significant clinical response of IIM treatment depends on the early diagnosis and treatment and the clinical muscle strength improvement during treatment regardless of subtype of IIM and regimens of treatment.

Keywords: Autoimmune myopathy, Idiopathic inflammatory myopathy, Thailand, Factors, Outcomes, complications

Cost Effectiveness of Epilepsy Surgery in Drug-Resistant Epilepsy

Wongsakorn Rojanavijitkul

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objective: This study aimed to demonstrate the cost-effectiveness of epilepsy surgery in drug-resistant epilepsy (DRE) patients by comparing relevant data and costs between anti-epileptic drugs (AEDs) treatment group and epilepsy surgery group.

Materials and methods: From January 1, 2014 to September 30, 2018, a retrospective cohort study was performed by retrieving Ramathibodi Electronic Medical Records of epileptic patients (n=4,400). After exclusion, a number of 132 DRE patients were eligible for analysis and further divided into medical treatment group (n=44) and epilepsy surgery group (n=26). The cost-effectiveness, seizure reduction, seizure freedom, and changes in numbers of AEDs usage were analyzed. Chi-square test and independent samples t-test were used in this study.

Results: Overall cost at 2-year follow-up was not statistically significant between medical treatment group (267,505.59±151,241.8) and surgical group (267,557.39 ±124,743.03), p = 0.999. At 2-year follow-up, there was no significant changed in the number of seizures per month in both groups (30.98±70.12 in medical treatment and 7.12±18.34 in surgical treatment, p=0.094). Incident rate ratio in medical treatment group compared to surgical treatment group was 17.0178 (95%CI, 16.561-17.486, p < 0.001). Comparing to baseline, the trend for a reduction in numbers of AEDs usage, and urgent hospital visits were noted in surgical group.

Conclusions: Epilepsy surgery is cost-effective in increase chances of seizure freedom during two-year follow-up, and probably resulted in a greater reduction of numbers of AEDs usage and urgent hospital visits. Therefore, epilepsy surgery should be recommended for surgically eligible DRE patients.

Keywords: Drug-resistant epilepsy, Epilepsy surgery, Cost-effectiveness

Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Who Concurrently Take Antiepileptic Drugs

Kanvara Chaibenjapol

Department of Neurology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.

Abstract

Background: Most antiepileptic drugs (AEDs) were contraindicated in co-administration with NOACs because of potential interactions that may cause an increased risk of bleeding or reduced antithrombotic efficacy. Epileptic seizures following ischemic stroke are common. So far, there was limited evidence of NOACs and clinical outcomes in patients who concurrently use AEDs.

Objectives: The study aims to compare both efficacy and safety outcomes in stroke patients who required NOACs with AEDs with patients who on NOACs alone. Recurrent rates of ischemic stroke and bleeding during 1-year period are the clinical outcomes.

Materials and Methods: A retrospective cohort clinical study was conducted at Phramongkutklao hospital between January 2016 to January 2021. Patients with AF and history of ischemic stroke who on NOACs for secondary prevention were enrolled and assigned into concomitant AEDs group and no AEDs exposure group (control). The incidence of recurrent ischemic stroke and bleedings during the 1-year period were recorded by review the medical records.

Results: A total of 186 eligible patients were enrolled. 94 patients were assigned into concomitant AEDs group and 92 patients were assigned into no AEDs exposure group (control). The incidence of recurrent ischemic stroke within one year was higher in the no AEDs group, however there was no statistically significance between both groups (5 cases vs. 2 cases, OR=2.53, 95% CI, 0.48 to 13.37; $p=0.44$). For safety outcome, there were 11 events of minor bleeding in the AEDs group and 4 events in the no AEDs group but there was no statistically significant difference in any bleeding between groups (OR=2.92, 95% CI, 0.89-9.52; $p=.10$).

Conclusion: The incidence of recurrent ischemic stroke and bleeding were not significantly different in AF patient who take NOACs concomitant with AEDs and NOACs alone group. So, it may be reasonable to safely use AEDs with NOACs to treat epilepsy in patient with stroke.

Development of the Thailand Version of the Athens Insomnia Scale (AIS-Thai)

Piyawat Chalardsakul

Department of Neurology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Insomnia is a common condition in clinical practice. Athens Insomnia Scale (AIS) is a simple questionnaire for insomnia assessment.

Objectives: The aim of this study was to develop and validate a Thai version of the Athens Insomnia Scale (AIS-Thai) and a modified Athens Insomnia Scale (modified AIS-Thai).

Materials and Methods: The AIS-Thai was created using a back translation design. The modified AIS-Thai was also developed to a more simplified version. Twenty patients (10/20 had insomnia) were enrolled at our outpatient neurology clinic. The participants completed 2 questionnaires for 2 times. Test-retest analysis using intraclass correlation coefficient (ICC) and ROC curve were performed.

Results: The AIS-Thai and modified AIS Thai were developed. The ICC varied from 0.64-0.93 in AIS-Thai and 0.68-1 in the modified AIS-Thai group. Higher scores were found in people with insomnia. The AIS-Thai and modified AIS-Thai had cut-off values for identifying pathological insomnia at 7 and 11, respectively.

Conclusion: The AIS-Thai and modified AIS Thai are reliable and valid for assessing insomnia among Thai population.

The Effects of Thai Traditional Triangle Pillow and Self-Positional Therapy in Treating Positional Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study

Chayungkorn Thonprasertvat

Department of Neurology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.

Abstract

Objectives: Positional obstructive sleep apnea (POSA) is common, affecting sleep quality. This study was to identify the efficacy of using a Thai traditional triangle pillow, as a position device, and self-positional therapy in POSA.

Methods: This open label, self-control prospective intervention study enrolled adult patients with POSA. The self-positional therapy had performed for 8 weeks, followed by using the triangle pillow for 8 weeks. Primary outcome was to measure changes in Epworth sleepiness scale (ESS) score and secondary outcomes included quality of life measured by 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) and problems/complaints while studying.

Results: Total of 10 patients, mean age was 55.8 years old (SD 11.3), male was 6 cases (60%) and average apnea-hypopnea index (AHI) was 26.1, supine-AHI of 35.3, non-supine-AHI of 8.6. Baseline average ESS was 10 (SD 3.5). The self-positional therapy did not improve ESS score; the mean difference in ESS score was +0.20 (95% CI -2.01 to 2.41, p -value 0.84). The pillow group had significantly reduced in ESS score [-3.6 (95% CI -5.00 to -2.20)], p -value < 0.001. The pillow group had also significantly reduced the ESS score when compared with the self-positional therapy, ESS reduction of -3.8 [95% CI -6.47 to -1.13], p -value 0.011. The quality of life improved only in the pillow group. There were no complaints from the patients related to both positional therapies.

Conclusions: The Thai traditional triangle pillow as a positional device in treating patients with positional obstructive sleep apnea is effective and comfortable.

Role of Progesterone in Lennox-Gastaut Syndrome and Refractory Epilepsies: A Pilot Study

Chanittha Dhapasita

Department of Neurology, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Most patients with LGS and refractory epilepsies often achieve unsatisfactory seizure activity control. Previous studies have shown that neurosteroids (progesterone in this study) can improve seizure control but the effects on patients with LGS have not been well studied.

Objectives: To study the efficacy of progesterone in reducing seizure frequency in patients with LGS and refractory epilepsy, as well as adverse reactions.

Materials and Methods: This was a prospective open-labeled pilot study conducted in Phramongkutklao Hospital from January 1 to December 31, 2020. We selected patients with LGS and adults with refractory epilepsies who were receiving at least 2 AEDs and still experiencing at least 5 epileptic attacks a month. The patients were assigned progesterone 400 mg/day. Seizure frequency and seizure type were recorded at baseline and every month for 3 months. The primary outcome was seizure frequency. Adverse drug reactions were observed as a secondary outcome.

Results: Total of 6 patients were enrolled. There were 3 LGS and 3 adults with refractory epilepsy. In LGS group, the median overall seizure frequency (times/month) were 197 for visit baseline and 200 for visit 3 months. In adults with refractory epilepsy group, the median overall seizure frequency (times/month) were 4 for visit baseline and 3 for visit 3 months. There were 2 adverse events detected which were mild headache (1 subject, 20%), and depression (1 subject, 20%). There were no serious adverse reactions.

Conclusions: From our small-scale study, after receiving progesterone 400 mg/day for 3 months, seizure frequency in patients with LGS and refractory epilepsy was not reduced from baseline. No serious adverse event was noticed. Further studies with proper dosage or longer duration of use would need to be conducted for demonstrating a clearer effect.

Postictal Change from MRI Corresponding with Localized Related Focal Epilepsy in Prasat Neurological Institute

Patima Preechadechcharern

Division of Neurology, Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract

Background: Focal epilepsy is common condition especially temporal lobe epilepsy in adult. In the previous studies reported the postictal MRI change after status epilepticus, tumor related focal epilepsy and some temporal lobe seizure. Almost studies, report postictal MRI change without demonstrating EEG findings in index seizure. To identify truly change in MRI after well-defined clinical seizure and ictal EEG onset are our aim of this study.

Objective: To describe the seizure semiology, interictal EEG, ictal EEG and correlation with transient signal changes in MRI after seizure. We hypothesized that postictal change from MRI might well localized around the seizure onset zone.

Methods: We retrospect analyzed patients with temporal lobe epilepsy (n=10) and non-temporal lobe epilepsy (n=2). All patients had 3T MRI epilepsy protocol at least 2 times. All of them admitted at Prasat Neurological Institute for pre-surgical evaluation purpose. The index seizures were identified and post-ictal MRI must performed after seizure within 90 minutes are included. We designed to report the signal change in MRI included DWI, ADC, T2, T2 FLAIR and analyzed visually.

Results: Twenty medical records were identified and only 10 patients in TLE group and 2 patients in non-TLE group met criteria and were analyzed. Mean of all patients are 29.5 years. There were no difference in gender. The estimated time from index seizure to do MRI ranged from 31 to 80 minutes (median 52.8) in TLE. Time to do MRI are 45 and 52 minutes in non-TLE. Even though, variety of clinical seizure and pattern of EEG spreading in both groups, there were totally no any signal change have seen in all sequences of MRI.

Conclusion: We could not demonstrate any signal change in DWI, ADC, T2 or T2 FLAIR from MRI 3 tesla after well-identified seizure even clinical seizure or ictal EEG onset. Interpretation of postictal change in MRI for these 4 sequences should be careful.

Keywords: Postictal MRI change, Temporal lobe epilepsy, Postictal, Postictal change, Focal epilepsy

The Efficacy of the Newly Invented Multi-Textured Puzzles Improving Visuospatial Memory and Attention in Medical Personnel with Mild Cognitive Impairment

Pattarapol Kanjanapipatkul

Division of Neurology, Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract

Objectives: To invent the new multi-textured puzzles which adding tactile stimulation to conventional puzzles and to study the effectiveness of these newly invented devices in enhancing visuospatial memory and attention in the medical personnel with mild cognitive impairment (MCI).

Material and Methods: 4 multi-textured puzzles were created. 26 medical personnel in Prasat neurological institute with MCI were recruited in the study. They were randomized into 2 groups with a 1:1 allocation. The intervention group played the multi-textured puzzles once a week for 8 weeks consecutively, while the control group received only the medical suggestions. The primary outcomes included visuospatial memory (measuring block design test score), and attention (measuring digit spanning and spatial spanning test scores) and the secondary outcome evaluated the MoCA score. We compared the pre-tests and the post-tests scores of those cognitive tests.

Results: A set of multi-textured puzzles was created. By playing the set of puzzles, this study showed an improvement in the block design test which was statistical significance (different median score 2.0 and 0 ($p = 0.003$) in the intervention and the control group, respectively). The improvement in the digit spanning, and the MoCA score, comparing between 2 groups, was observed but without statistical significance.

Conclusion: Our study demonstrated that playing the newly invented multi-textured puzzles once a week for 8 weeks consecutively improved the visuospatial memory, and possibly the attention in patients with MCI. We can apply these devices to whom concerned with mild cognitive problems.

Clinical Characteristics of Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement among Drug-Responsive versus Drug-Refractory Patients

Suchaya Terdudomtham

Division of Neurology Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract

Background: Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement (TLE-AE) has been reported as non-lesion mesial temporal epilepsy. Previous studies reported that (TLE-AE) clinical characteristics might differ from typical hippocampal sclerosis.

Objective: To evaluate and compare TLE-AE clinical characteristics between drug-responsive and drug-resistant epilepsy.

Materials and Methods: Retrospective studies of 32 TLE-AE patients. in Prasat Neurological Institute between 2015-2020. Demographic data, seizure type, MRI studies, EEG, serology testing, anticonvulsive drug, type of immunotherapy were compared between drug-responsive and drug-resistant epilepsy patients.

Results: Thirty-two patients were clinically diagnosed as TLE-AE. Of these, 24 patients were drug-responsive epilepsy. Twenty-five patients were evaluated with paraneoplastic studies (78.13%), seven patients were positive autoantibody (21.88%). The patients' ages and the ages at seizure onset in drug-refractory epilepsy significance younger than in drug response epilepsy, and the paraneoplastic was positive only in drug response epilepsy.

Conclusion: AE is the discrete form of TLE. Clinician should consider when evaluating the etiology of AE in TL. Based on our findings, the clinical context, such as ages, ages of initial treatment, response to AEDs, and initial seizure frequency, might differ between drug-responsive and drug-resistant patients. Our results added that a positive paraneoplastic test might help predict a good prognosis in TLE-AE patients in addition to traditional workup.

Clinical Features and Long-Term Outcomes of Patients with Anti-VGKC Antibody in Prasat Neurological Institute

Siripong Anantapipath

Division of Neurology, Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract

Background: Anti-VGKC antibody-mediated (LGI1 and Caspr2) neurological disease is now increasingly recognized in Thailand. They have a variety of clinical manifestations and may be the paraneoplastic syndrome. However, the clinical data and outcomes of this disease in Thailand are still limited.

Objective: To describe the clinical feature of patients with anti-VGKC antibody and to compare the clinical differences and long-term outcomes between the patients with LGI1 and Caspr2 antibody.

Methods: Retrospective study of patients with detected anti-VGKC antibody in Prasat Neurological Institute, between January 2012 and June 2020. Demographic data, clinical presentations, serum and CSF anti-VGKC antibody profiles, cognitive tests, brain imaging results (MRI), basic CSF analysis, neurophysiological results (both EEG and EMG), coexisting autoantibody, serum sodium, and malignancy detection were collected in each group of patients with LGI1 and Caspr2 antibody.

Results: Twenty eight patients with detected anti-VGKC antibody were identified, including LGI1 antibody in 24 patients (86%) and Caspr2 antibody in 4 patients (14%). The patients with LGI1 antibody presented predominantly with cognitive impairment ($p = 0.002$) whereas patients with Caspr2 antibody presented predominantly with peripheral nerve hyperexcitability ($p < 0.001$) and neuropathic pain ($p < 0.001$). Majority of the patients with both antibodies also had seizure, but the hyponatremia was found exclusively in the patients with LGI1 antibody ($p = 0.01$). The LGI1 and Caspr2 antibody were found in serum in all patients (100%) but found in CSF in 96 and 75% respectively. The majority of them had temporal lobe abnormalities in MRI brain. The malignancy was found in 17% of the patients with LGI1 antibody, but none in the patients with Caspr2 antibody. The seizure was better controlled by 6 months after therapy in the patients with LGI1 antibody and the majority of the patients with both antibodies had favorable functional status (MRS 0-1) after 6 and 12 months after therapy. The cognitive outcome in the patients with LGI1 antibody showed 50% improvement with the increasing score of TMSE and MOCA tests but 20% of patients still had TMSE below 24 after 12 months of therapy.

Conclusions: According to our study, the patients with LGI1 antibody presented predominantly with cognitive impairment and hyponatremia, whereas the patients with Caspr2 antibody presented predominantly with peripheral nerve hyperexcitability and neuropathic pain. Long-term cognitive function in LGI1 encephalitis patients had modest outcome.

Keywords: Antibody-mediated neurological disease, Anti-voltage-gated potassium channel antibody (anti-VGKC antibody), Leucine-rich glioma-inactivated 1 antibody (LGI-1 antibody), Contactin-associated protein-like 2 antibody (Caspr2 antibody)

The Etiologies, Clinical Course, Treatment Results and Prognosis of New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) Patients in Prasat Neurological Institute

Tipsarin Manujum

Division of Neurology, Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract

Background: Refractory status epilepticus (RSE) is the condition of continuous seizure that failed to stop with appropriate two or more antiepileptic drugs (AEDs) and require anesthetic agents. RSE has evidence may relate to paraneoplastic or immune-mediated encephalitis. This disorder found in healthy patients. In this research, we aim to understand the disease and to find an effective treatment options.

Objective: To describe the demographic, clinical characteristics, laboratory investigations, result of the treatment, and prognosis of new-onset RSE (NORSE) patients.

Materials and Methods: A retrospective single-center analysis of 83 refractory seizure patients with and without plasma exchange treatment who were admitted in ICU from January 2015 to December 2019 at Prasat Neurological Institute.

Results: Of 83 patients, only 20 suited the criteria. Fever and headache were found in NORSE cases 95% and 75%. Almost all patients 95% were present with generalized convulsion before admission, and 75% had abnormal MRI Brain and CSF features. To compare with Non-PLEX, the PLEX group was associated with lower Barthel Index after treatment, the average score is 12.5, and higher mortality 3 out of 10 patients, but no statistically significant ($p=0.906$ and 0.582 , respectively).

Conclusion: The most common prodromal symptom in NORSE are fever and headache followed by the first episode of generalized convulsio. There are evidence of MRI brain abnormalities and CSF pleocytosis mostly presented. Despite the very severe of RSE but 80% of our patients survive, and had seizure reduction. Thus, the early diagnosis and aggressive proper managements could promoted survival outcome, seizure outcome and quality of life.

Keywords: Epilepsy, Status epilepticus, Refractory status epilepticus, New onset refractory status epilepticus, NORSE

The Phenotypic, Clinical Course and Treatment Response to Disease Modifying Therapy in Multiple Sclerosis Patients

Nawarat Kanjanakittichai

Division of Neurology, Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system which leads to significant disability and economic burden to the patient, family, health system, and society.

Objective: This study describes the demographics, natural history, and effectiveness of disease-modifying therapies in multiple sclerosis patients.

Methods: This is a retrospective cohort study of patients diagnosed with multiple sclerosis in Prasat Neurological Institute, tertiary referral neurological center in Bangkok, Thailand, between June 1, 2010, to June 30, 2020. The demographic data, clinical characteristics, and disease course of multiple sclerosis were explored. The primary endpoint of this study was to compare time to events of clinical relapse, new MRI T2W activity, new MRI T1W with Gd enhancement, and time to disability progression, between patients who receive disease modifying therapy (DMT) and without DMT.

Results: There were 102 patients whose diagnosis were multiple sclerosis. Female to male ratio was 2.4:1. The mean age at onset was 29.61 ± 11.62 years. The phenotypic features of these patients were classified as; 80.4%, SPMS; 8.8%, PPMS; 3.9% and tumefactive demyelination; 6.9%. Forty eight patients (58.5%) received DMT including 25 (52.1%) had received IFN-beta, 15 (31.2%) had received fingolimod, and 8 (16.7%) received teriflunomide. The primary endpoint demonstrated patients who received DMT had significantly delay clinical disability compared with patients who did not receive DMT (HR 3.08; 95% CI 1.05-9.04; P=0.04). However, time to clinical relapsed and MRI activity including, new T2W and new T1W Gadolinium (Gd) enhancing lesion, were not significantly difference between 2 groups

Conclusion: Patients with relapsing-remitting phenotype tend to progress to severe disability within ten years. Treatment with DMT is one of the possible factors to delay disability progression in patients with MS.

Keywords: Multiple sclerosis, Phenotype, Natural history, Disease modifying therapy

Valproic Acid Level and the Other Risk Factors Enhancing Hyperammonemia of Non-Hepatic Disorder Patients Using Valproic Acid in Prasat Neurological Institute

Veerawan Yoosomboon

Division of Neurology, Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract

Background: Valproic acid is widely used for the treatment of epilepsy, migraine and variety of psychiatric symptoms. Valproic acid induce hyperammonemia occur in up to 50% of valproic acid treated patients, some of whom may become encephalopathy that increase morbidity and mortality.

Objective: We aimed to determined valproic acid level, prevalence rate and risk factors for valproic acid induce hyperammonemia and/or encephalopathy in non-hepatic disorder patients.

Methods: Retrospective single-center analysis of 72 patients with non-hepatic patients using valproic acid from January 1st, 2017 to December 31th, 2019 at Prasat Neurological Institute. Demographic data, blood for valproic acid level, total daily dose, ammonia level, associated neurological symptom, investigations and concurring medications were recorded and analyzed.

Results: There are 54 out of 72 patients consider to have valproic acid induce hyperammonemia, and 16 out of 54 patients with hyperammonemia had hyperammonemic encephalopathy. In 54 patients of hyperammonemia group, almost of them are asymptomatic and mild symptoms. Patients with high total daily dose of valproic acid (2000mg/day $p=0.051$) and valproic acid level ($>100\mu\text{g/ml}$) (27.8% $p=0.615$) are trend to associated with hyperammonemia. In hyperammonemic encephalopathy, we found female gender (87.5%), baseline encephalopathy (100%) and total valproic acid daily dose 2400 mg or more, are the risk factors.

Conclusion: Valproic acid induce hyperammonemia is relatively high in epilepsy patient populations. The total number of concurrently used antiepileptic drugs and total daily dose of valproic acid associated with increase blood ammonia level. Female gender, baseline encephalopathy and total daily dose valproic acid are the significant risk factors for developing valproic acid induce hyperammonemic encephalopathy. Dose of valproic acid adjustment, monitoring of valproic acid level and serum ammonia, early detection of hyperammonemia and hyperammonemic encephalopathy, these are helpful.

Keywords: Valproic acid, Valproate, Hyperammonemia, Hyperammonemic encephalopathy

The Pilot Study of the Government Pharmaceutical Organization (GPO) Cannabis Extracts for Multiple Sclerosis (MS) Spasticity Treatment in Thailand

Nat Pongsuthimanus

Division of Neurology, Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract

Background: The prevalence of spasticity in multiple sclerosis patients is nearly 90%. Most of the patients didn't respond to the current anti-spastic drug.

Objective: The objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of Government Pharmaceutical Organization cannabis extraction (GPOCE) in the treatment spasticity of MS patients in Thailand.

Materials and Methods: The prospective pilot study in the patient diagnosis with MS, who not relived spasticity under current anti-spastic treatment, was performed between November 2019 and June 2020. The GPOCE formulation of THC: CBD1:1 was administration in all patients. The treatment outcomes were determined at 12 weeks to compare with their baseline.

Results: Seven patients participated in the study. Among these, two patients were withdrawn from this study after receiving only a small dose of GPOCE. Finally, five patients were included in the final analysis. The primary outcome was the reduction in modified Ashworth score (MAS) was decreased from baseline 15 (IQR 12-19) to 6 (IQR 1-12) ($p=0.043$). The key secondary outcome was a clinically relevant response (CRR), which define by reduction of spastic Numeric rating scale (NRS) of spasticity more than thirty percent compared to baseline. Four patients (80%) achieved CRR. Moreover, the overall NRS of spasticity decreases forms the median 6 (IQR5-7) to 2 (IQR2-3). The reduction of other NRS parameters, including fatigue, pain, tremor, sleep, spasm, anxiety, and depression, were also observed after treatment. Moreover, GPOCE was generally well tolerated.

Conclusion: GPOCE is useful to treat spasticity in a patient with MS. The safety profile is acceptable under the supervision of the health care provider.

Keywords: Multiple sclerosis (MS), Cannabis extract, Spasticity

Incidence of Nosocomial Infections in Patients with Autoimmune Encephalitis at KCMH Hospital Receiving PLEX and IVIG

Totsapol Surawatanawong

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: At present, evidence-based medicine has concluded that current standard first line therapy for autoimmune encephalitis is intravenous immunoglobulin (IVIG) or plasma exchange (PLEX) concurrent with corticosteroids. However, the advantages and disadvantages of the two approaches still lack definitive data. Here we have summarized comparative data from infection to hospitalization between the two treatment approaches.

Objectives: To study the incidence of hospital acquired infections, hospital stay and disability during acute management among autoimmune encephalitis patients who have undergone IVIG and PLEX admitted to King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) between 2015 to 2020.

Materials and Methods: Prospective and retrospective cohort study was conducted to study the incidence of infection, hospital stay and disability in autoimmune encephalitis patients 15 years or older who were admitted to King Chulalongkorn Memorial Hospital from January 2015 to December 2020.

Results: Hospital acquired infections in IVIG group were significantly less than PLEX group ($p = 0.032$). Primary septicemia was found to be the most frequent cause of infections for both groups. Moreover, the length of hospital stay in the PLEX group was longer than in the IVIG group, regardless of the duration of the treatment course ($p = 0.032$). There were no significant differences in MRS before discharge in both groups.

Conclusion: We conclude that receiving IVIG has less nosocomial infections, which means shorter hospital stays and potential cost savings. However, the outcomes were not different in both groups.

The Effect of Light on Gait Parameters in Patients with Parkinson's Disease

Prakit Anukoolwittaya

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Falling in patients with Parkinson's disease (PD) mostly occurs during the nighttime. The effect of light on gait abnormalities that might contribute to falling in PD has never been explored.

Objective: To determine the effect of light on gait parameters in PD and compare to controls.

Method: 34 PD patients and 8 age-matched healthy controls were recruited in the study. Gait parameters were objectively assessed by the electronic walkway system (GAITRite®). Participants were asked to walk in two situations; the bright situation with the light intensity above 100 lux and the dark situation with the light intensity below 20 lux. Outcomes including normalized walking velocity, stride length, step length, double support time, and cadence were compared between bright and dark situations in each group. The percentage of differences in gait parameters between bright and dark situations were also compared between patients and controls

Result: PD patients had significantly decreased normalized velocity ($p < 0.01$), shorter stride length ($p < 0.01$) and step length ($p < 0.01$) but increase double support time ($p < 0.01$) in the dark compared to the bright situation. In contrast, healthy controls showed significant increase normalized velocity ($p < 0.01$) and cadence ($p = 0.01$) with decreased double support time ($p = 0.04$) in the dark situation. The percentage of differences in gait parameters between bright and dark situations were opposite in PD compared to controls.

Conclusion: Our study demonstrated that gait abnormalities were worsen in the dark compared to bright situations in PD, indicated the important effect of light in these patients.

Resolution Time of Hemorrhagic Transformation Detected by CT Brain in Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Intravenous Thrombolytic Drug in King Chulalongkorn Memorial Hospital

Patid Hanchaipiboonkun

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Hemorrhagic transformation (HT) of acute ischemic stroke is an important complication of thrombolytic and antithrombotic therapies, resulting in neurological deterioration and worse outcomes. To our knowledge, there was no study regarding time to radiographic resolution of hemorrhagic transformation after cerebral infarction. In this single - center, retrospective cohort study, our aim was to study the radiographic resolution of hemorrhagic transformation and its clinical predictors.

Materials and Methods: A retrospective study was performed in patients with acute ischemic stroke who had hemorrhagic transformation detected by CT brain in the first 24 hrs after receiving intravenous thrombolytic and were admitted to King Chulalongkorn Memorial Hospital between January 2009 to June 2018. Demographic , clinical and laboratory data including follow - up imaging data were collected. Follow - up CT brain were performed based on the decision of attending physicians.

Results: There were 710 patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolytic drug. Hemorrhagic transformation detected by CT scan within 24 hours was found in 105 patients. A total of 80 acute ischemic stroke patients were included in this study. Median time to radiographic resolution for overall group was 18 ± 16.16 days. Median time to radiographic resolution for group HI1 was significantly less than that of other groups (9.5 vs 20.5, p - value = 0.037). About half of patients in HI1 group (50 %) had radiographic resolution at day 7 - 10 and about three - quarters (71.4 %) had resolution at day 15 - 30. More than half of patients in HI2 group (58.8 %) had radiographic resolution at day 15 - 30. About half of patients in PH1 (48.0 %) and PH2 group (54.1 %) had radiographic resolution at day 15 - 30 and 30 - 90, respectively.

Conclusion: In this study, we found that patients with HI1 in the first 24 hours after detection of hemorrhagic transformation had shorter time to radiographic resolution than patients in other groups (HI2, PH1 and PH2). The median time to resolution was about 10 days. For the other three groups, the median time to radiographic resolution was about 20 days. These findings might be translated into clinical practice to obtain follow - up imaging for asymptomatic or stable symptomatic hemorrhagic transformation patients at about 10 days for patients with HI1 and about three weeks for patients with HI2, PH1 or PH2.

Wearable Smartwatch and Data-driven Predictive Models for Seizures

Waroth Pipatpratarnporn

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Uncontrolled epilepsy were significantly associated with sudden unexpected death epilepsy (SUDEP) and status epilepticus. Accurate seizure counts and real time alert are important for appropriate management.

Objective: To describe extracerebral characteristics of overall and various seizure types as compared with baseline physical activities using multimodal devices (Empatica E4); develop predictive models for overall and each seizure type; and assess diagnostic performance of each model.

Materials and Method: We prospectively recruited patients with focal epilepsy who were admitted in epilepsy monitoring unit for presurgical evaluation during January to December 2020. All were simultaneously applied a gold standard long-term video-electroencephalography (vEEG) monitoring and an index test E4. Two certified epileptologists independently determined whether captured events were seizures and then indicated ictal semiology and EEG information. Both were blind to multimodal biosignal findings detected by E4. Biosignals during 5-minute epochs of both seizure events and baseline were collected and compared. Predictive models for occurrence of overall and each seizure type were developed using a generalized estimating equation. Diagnostic performance of each model was then assessed.

Results: Thirty patients had events recorded and were recruited for analysis. One-hundred and eight seizure events and 120 baseline epochs were collected. Heart rate (HR), acceleration (ACC), and electrodermal activity (EDA) but not temperature (TEMP) were significantly elevated during seizures. Cluster analysis showed trend of greatest elevation of HR and ACC in bilateral tonic-clonic seizures (BTCs), as compared with non-BTCs and isolated auras. HR and ACC were independently predictors for overall seizure types, BTCs, and non-BTCs, whereas only HR was a predictor for isolated aura. Diagnostic performance including sensitivity, specificity, and area under receiver operating characteristic (ROC) curve of the predictive model for overall seizures were 77.78%, 60%, 0.696 (95% CI 0.628-0.764), respectively.

Conclusion: Multimodal extracerebral biosignals (HR, ACC, EDA) detected by a wrist-worn smartwatch can help differentiate between epileptic seizures and normal physical activities. It is worth particularly for focal seizures implementing our predictive algorithms in the seizure detection devices and being used in real life. However, larger studies to external validate our predictive models are required.

The Application of Machine Learning in Clustering Borderline Mild Cognitive Impairment among Thai Aging Population

Akarin Hiransuthikul

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: MCI distinguishes four clinical subtypes based on memory involvement and number of domain(s) involved. However, detail information of multiple domains is lacking and the controversy of possible undiscovered subtypes is on-going. Unsupervised clustering can reveal subgroups within heterogeneous data that might be difficult to recognize.

Objectives: To determine clusters of aging Thai individuals with borderline mild cognitive impairment (MCI) using unsupervised machine learning based on Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Materials and Methods: Our prospective cohort enrolled healthy Thai adults aged ≥ 60 years. Cognitive performance was evaluated by the validated Thai version of MoCA. Those with borderline MCI, defined by those who scored between 23 and 27 (cut-off point ± 2), were included in the analysis. Normalized total score of each cognitive domain served as inputs for K-mean cluster algorithm. In addition, data was split into two and clustered independently to examine the consistency of the model.

Results: Among 2799 participants enrolled, 1591 (56.8%) were included in the analysis. Models showed consistency and 6 clusters were demonstrated: 29% had congruous language-memory impairment, 20% had pure memory impairment, 18% had predominant language with memory impairment, 16% had congruous abstraction-memory impairment, 11% had congruous abstraction-language impairment, and 6% had predominant abstraction with language-memory impairment.

Conclusion: Unsupervised machine learning demonstrated six clusters with great consistency surrounding language, abstraction, and memory impairment, mostly with multiple domain, among aging Thai individuals with borderline MCI using data from MoCA. A longitudinal study is ongoing to determine the differences in clinical significances and prognosis between each cluster.

Sampling Frequency of Visual Perception in Parkinson's Disease is Slower Than Normal Aging

Natchawan Tantithanarat

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Visual disturbance, such as visual hallucination, is one of the most disturbing non-motor symptoms in PD. However, the mechanism is still unclear. Since PD have bradykinesia and rigidity as the motor symptoms, we entertained the possibility that visual perception might suffered from similar problem or what we will call "the bradykinesia of the visual system". The previous vision studies have shown that we can measure the "speed" or the sampling frequency of the visual perception by using behavioral paradigm and the peak frequency of posterior dominant rhythm (PDR) from electroencephalography (EEG).

Materials and Methods: 75 PD patients (diagnosed by movement specialists base on MDS-PD criteria) and 35 age-matched controls were recruited. N-flashes discrimination task was used to measure shortest time interval between two flashes (interstimulus interval, ISI) that the participants can reliably discriminate between single flash versus double flashes. The shorter ISI infers faster sampling frequency. The peak of PDR (in Hz) on eye closed was also measured at rest. The ISI, reaction time, and peak of PDR in PD and controls were compared.

Results: ISI in PD patients tended to be longer than controls (mean= 21.4 ms, SE=3.1 versus mean=13.6, SE=1.4 respectively, $p=0.05$). The reaction time in PD patients was significantly slower than controls (mean=503.3 ms, SE=106.4 versus mean=173.0 ms, SE=16.6 respectively, $P<0.05$). Peak of PDR in PD patients made less than controls (mean= 8.51, SE=0.16 versus mean = 9.76, SE=0.18 respectively, $p< 0.001$). Lastly, there were a significant negative correlation between ISI and peak of PDR (Pearson's $r = -0.47$, $p<0.001$)

Conclusion: We found evidence supported our hypothesis that PD patients had slower visual sampling frequency which can be behaviorally and neurophysiologically measured. This slower visual sampling frequency that might lead to poorer visual perception which underlie visual hallucination.

Volume of Core Infarction by Perfusion CT Automated Software RAPID in Predicting Hemorrhagic Transformation after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Wannapa Raksujarit

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objective Hemorrhagic transformation (HT) of acute ischemic stroke is an important complication after intravenous thrombolytic therapy, resulting in neurological deterioration with increased mortality and poor clinical outcome. We aimed to determine value of the volume of core infarction by perfusion CT automated software RAPID in predicting hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients within 7 days after intravenous thrombolytic therapy.

Materials and Methods This single-center retrospective, analytic study included patients with acute ischemic stroke who received intravenous thrombolytic therapy and were admitted at the comprehensive stroke unit, King Chulalongkorn Memorial Hospital between January 2018 and June 2020. Demographic data, clinical, laboratory and imaging data were collected. Follow up CT brain was performed within 24-36 hours after intravenous thrombolysis to detect hemorrhagic transformation.

Results 173 acute ischemic stroke patients were included in this study. Hemorrhagic transformation (HT) was observed in 33 patients (19.07%). There were 8(4.6%), 7(4.0%), 12(6.9%) and 6(3.5%) patients with HI1, HI2, PH1 and PH2 respectively. There were 28(16.2%) patients with asymptomatic ICH and 5(2.9%) patients with symptomatic ICH. Atrial fibrillation (OR,4.470; $P < 0.001$), cardioembolic stroke subtype (OR,5.195; $P < 0.001$), NIHSS score at admission, 24hours and within 7 days ($P < 0.001$) and ASPECT score ($P < 0.001$) were significantly associated with HT. There was significant difference in mean total volume of infarct core among patients with and without HT (P value=0.004). ROC analysis of infarct core volume showed area under the curve (AUC) of 0.787, with a cutoff point of 3.5 ml and sensitivity 75.8% and specificity 82.1% for prediction of HT.

Conclusion In this study suggest that volume of core infarction by perfusion CT automated software RAPID can predict hemorrhagic transformation core but cannot predict the symptomatic ICH.

Mysterious Epileptic Auras Discovered by Wearable Smartwatch

Wichuta Muangthong

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Objectives: To describe extracerebral biosignal characteristics of epileptic auras (EAs) as compared with baseline normal physical activities using multimodal wearable smartwatch (Empatica E4); 2) to develop a predictive model for EA occurrence; and 3) to assess diagnostic performance of the developed model.

Materials and Methods: We prospectively recruited patients with focal epilepsy who were admitted in epilepsy monitoring unit for presurgical evaluation during January to December 2020. All were simultaneously applied a gold standard long-term video-electroencephalography monitoring and an index test E4. Studied patients were patients with isolated EAs recorded. The remaining patients were included as controls to collect baseline biosignal data. Two certified epileptologists independently determined whether captured events were EAs and then indicated EEG information. Both were blind to multimodal biosignal findings detected by E4. Biosignals during 5-minute epochs of both EA events and baseline were collected and compared. A predictive model for occurrence of EAs was developed using a generalized estimating equation. Diagnostic performance of the model was then assessed.

Results: We included 7 patients with isolated EAs as studied patients and 30 patients as controls. Eighteen EA events and 120 baseline epochs were collected. Heart rate (HR) and electrodermal activity (EDA) but neither acceleration (ACC) nor temperature (TEMP) were significantly elevated during EAs. However, only HR was included in the final predictive model for prediction of EA occurrence. The algorithm was $y = -7.838 + 0.069(\text{HR}) + 0.017$ with a cut-point y value = - 1.67. Diagnostic performance of the developed model was reasonably well particularly its specificity (90%) with area under ROC curve of 0.795 (95% CI 0.673-0.917).

Conclusions: Biosignal changes (HR and EDA) during EAs detected by wearable smartwatch is a promising data to be used in conjunction with clinical information to diagnose EAs. It is worth integrating our predictive algorithm which included only HR for EA occurrence in commercial smartwatches to externally validate its performance.

บทคัดย่อ
งานวิจัยในการประชุมวิชาการ
ประจำปี 2566 ครั้งที่ 12
สมาคมโรคสมองเสื่อมแห่งประเทศไทย
ระหว่างวันที่ 16-18 กุมภาพันธ์ 2566

Episodic Memory Decline Symptoms are Strong Predictors of Alzheimer's Disease Defined by Positron Emission Tomography in Participants with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia

Kittithatch Booncharoen^{1,2}, Kammant Panthumchinda^{1,2}, Akarin Hiransuthikul^{2,3},
Poosanu Thanapornsangsuth^{2,4}, Sekh Thanprasertsuk^{2,5,6}, Yuthachai Sarutikriangkri^{1,2},
Suchart Tangnimitchoke⁷, Wanakorn Rattanawong⁸, Yuttachai Likitcharoen^{1,2}

¹Neurocognitive unit, Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

²Memory Clinic, King Chulalongkorn Memorial Hospital the Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand.

³Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

⁴Thai Red Cross Emerging Infectious Diseases Health Science Centre, World Health Organization Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses, King Chulalongkorn Memorial Hospital the Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand.

⁵Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

⁶Cognitive, Clinical and Computational Neuroscience (CCCN) Research Unit, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

⁷Chulalongkorn Comprehensive Epilepsy Center of Excellence (CCEC), King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand

⁸Faculty of Medicine, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, Bangkok, Thailand

Objectives: We aimed to determine the performance of integrating EMDS in predicting AD among participants with amnesic mild cognitive impairment (MCI) or mild dementia.

Materials and Methods: Amnesic MCI and mild dementia participants were recruited from memory clinic at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. In-house informant-based questionnaire was used to interview participants' caregivers, which comprise of (A) 7 questions on changes in EMDS during the past 10 years and (B) 6 questions on the average daily frequency of EMDS in the previous month. Amyloid (Florbetaben) and Tau (PI-2620) Positron Emission Tomography (PET) were performed. The result with A+T+ was defined as AD, the result with A+T- or A-T- were define as other cognitive impairments. Multivariable logistic regression models were employed to construct the predictive model. The likelihood ratio test and area under the curve of receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) were used to identify the best model.

Results: Among 50 participants enrolled (median [interquartile range] age 72 [65-77] years), 24 (48%) had AD. A comparison of AD and other cognitive impairments is shown in *Table 1*. The combination of 3 symptoms, including (1) consistently worse in remembering events during the past 10 years; (2) at least once daily momentary confabulation; and (3) at least once daily repetitive questioning, had the best

diagnostic performance in parsimonious model for predicting AD with AUC-ROC of 0.77 (95% confidence interval [CI]: 0.64-0.90). (Figure 1)

Conclusion: EMDS are still a valuable clinical marker for predicting AD in participants with amnesic MCI and mild dementia. The combination of selected EMDS might be a useful screening tool for selecting patients for further AD specific biomarker investigations.

Table 1 Participants characteristics and bivariate analysis of episodic memory decline symptoms (EMDS) (N=50)

Characteristics	Alzheimer's disease (A+T+) (N=24)	Other cognitive impairments (N=26; A+T- =13, A-T- =13)	p-value
Age (years) [median (IQR)]	73.5 (65-77.5)	72 (65-76)	0.690
Education (years) [median (IQR)]	16 (12-16)	15 (9-16)	0.603
Female sex [n (%)]	16 (66.67)	19 (73.08)	0.621
Cognitive staging [n (%)]			0.159
- MCI	14 (58.33)	20 (76.92)	
- Mild dementia	10 (41.67)	6 (23.07)	
A Consistently worse in episodic memory decline symptoms during the past 10 years [n (%)]¹			
(Reference: improved, stable, or worse but inconsistently during the past 10 years)			
A1 Recalling conversation in the past few days	22 (91.67)	13 (50.00)	0.001
A2 Remembering events in the past few days*	21 (87.50)	13 (50.00)	0.005
A3 Remembering important events in the past month	20 (83.33)	14 (53.85)	0.026
A4 Repetitive telling old story	15 (62.50)	9 (34.62)	0.049
A5 Repetitive questioning	18 (75.00)	8 (30.77)	0.002
A6 Forgetting to turn things off	13 (54.17)	7 (26.92)	0.049
A7 Misplacing	15 (62.50)	12 (46.15)	0.247
B At least once daily episodic memory decline symptoms in the previous month [n (%)]²			
(Reference: average frequency of less than once daily in the previous month)			
B1 Repetitive telling old story	13 (54.17)	5 (19.23)	0.010
B2 Momentary confabulation*	11 (45.83)	3 (11.54)	0.007
B3 Tangential speech/Speech circumlocution	9 (37.50)	3 (11.54)	0.032
B4 Refuse or denial speech	13 (54.17)	6 (23.08)	0.024
B5 Head turning (while answering questions)	7 (29.17)	6 (23.08)	0.624
B6 Repetitive questioning*	17 (70.83)	9 (34.62)	0.010

¹Number (percentage) of participants that reported episodic memory decline to each question.

²Number (percentage) of participants that reported having at least once (on average) per day of the following episodic memory decline symptoms in the past month.

*These 3 symptoms had the best diagnostic performance in parsimonious model predicting AD.

Abbreviation: A+T+, Alzheimer's disease; A+T- Alzheimer's pathologic change; A-T-, Non-Alzheimer's disease pathology; IQR, Interquartile range.

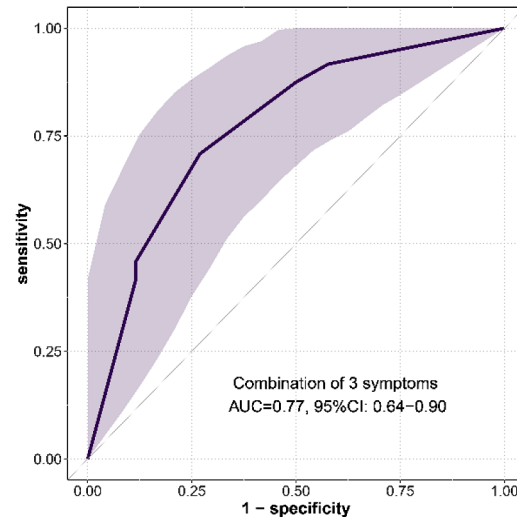


Figure 1 ROC curves of the combination of 3 episodic memory decline symptoms for predicting Alzheimer's disease (A+T+) detected by PET.

This study was funded by

1. Ratchadapiseksompotch Fund, Graduate Affairs, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Grant number 2565-53, GA 65/68
2. The Thai Red Cross Emerging Infectious Diseases Health Science Centre, World Health Organization Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses, King Chulalongkorn Memorial Hospital and The Health System Research Institute of Thailand (#64-027, 65-034).

Delivering Care Through Telemedicine During the COVID-19 Pandemic Reduces the Risk of Unplanned Hospital Visits

Kasemsan Kertkiatkachorn, Chairat Permpikul, Varalak Srinonprasert,

Unchana Sura-amonrattana

Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Providing care via telemedicine has been suggested worldwide during COVID-19 pandemic to reduce the risk of disease transmission. The Department of Medicine at Siriraj hospital has delivered telemedicine service during the COVID-19 pandemic by setting up the “Telephone to Treatment” or “2T SAVE COVID-19” project.

Materials and Method: A retrospective cohort study was conducted to compare clinical outcomes of the patients receiving the telemedicine (2T group) with those under the routine care at the outpatient clinics from April 2020 to November 2021.

Results: 16,395 patients out of 81,546 patients enrolled from the Siriraj hospital's database were in the 2T group. The 2T group had a significantly lower risk of experiencing unplanned hospital visits with RR 0.60 (95%CI 0.58-0.62) p-value <0.001. The subgroup analysis was performed in 2,061 patients from the geriatric clinic data, and 1,039 patients with dementia status were found. The patients with dementia status in the 2T group were 374 patients (36%) having the unplanned hospital visits less frequently with RR 0.69 (95%CI 0.61-0.80) p-value <0.001, as well.

Conclusion: The telemedicine under the project “2T SAVE COVID-19” was associated with prevention of unplanned hospital visits. Implementation of this strategy in the older adults with cognitive impairment might lead the patients easily to access the treatment.

Keywords: Telemedicine, Unplanned visit, Chronic diseases, COVID-19, Older people

Cognitive Manifestations in Patients with Autoimmune Encephalitis

Witsarut Nanthasi, Jiraporn Jitpapaikulsar, Naraporn Prayoonwiwat, Vorapun Senanarong, and Chatchawan Rattanabannakit

Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Autoimmune encephalitis (AE) could present with heterogeneous clinical manifestations, including cognitive impairment.

Objectives: This study aimed to investigate and categorize the cognitive manifestations and evaluate the treatment outcomes in Thai patients with AE.

Materials and methods: A retrospective chart review study of AE was done at Siriraj Hospital, Mahidol University. The data between 2009-2022 was extracted. Thirty-seven patients were diagnosed with AE. Cognitive manifestations were collected and classified into five categories: memory, perceptual-motor, attention, executive function, and language.

Results: Among 37 patients who were diagnosed with AE, 32 (87.2%) were seropositive with 10 different antibodies, and 5 (12.8%) were seronegative. The most identified antibodies were anti-NMDAR (n=13, 33.2%) and anti-LGI1 antibodies (n=8, 20.5%). 69.2% of AE patients reported at least one cognitive domain dysfunction. The most frequently affected domains were memory (64.1%), executive function (51.3%), and attention (41%). The proportions of patients with cognitive manifestations were not different in the anti-NMDAR encephalitis (61.5%), anti-LGI1 encephalitis (87.5%), and other-antibody encephalitis group (66.7%) (p=0.43). Cognitive performances were evaluated in most patients; the mean TMSE score was 21.55.3 (n=14), and the mean MoCA score was 15.16.9 (n=17). Patients showed improvement in cognitive performance at six months after treatment (MoCA from 15.16.9 to 24.03.9, p<0.01), but not at 12 months.

Conclusions: Cognitive symptoms are common in Thai patients with AE. Memory impairment, executive dysfunction, and attention deficits were frequently observed. Cognitive performance showed improvement six months after treatment.

Keywords: Autoimmune encephalitis, Cognitive manifestation

Ability to Use Electronic Devices and Online Platforms of Thai Patients with Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia

Wirarat Jinatongthai¹, Kitikan Thana-Udom², Vorapun Senanarong¹,
Chatchawan Rattanabannakit¹

¹Division of Neurology Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

²Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Electronic devices and online platforms have a significant impact on our daily lives and may be used to provide cognitive stimulation to patients with cognitive impairment at home.

Objectives: The aim of this study is to examine the ability of Thai patients with mild cognitive impairment (MCI) and mild dementia, as well as their caregivers, to utilize electronic devices and online platforms.

Materials and Methods: A questionnaire-based study was conducted on Thai patients with MCI and mild dementia. There were three categories of electronic device ability: inability to use, ability to use only simple devices (basic phones, CD players, or radios), and use of smart devices (smartphones, tablets, or computers). The ability to use online platforms was also collected and categorized as follows: no use, limited use of only simple online platforms (Line texting, Facebook, or YouTube), and use of smart telecommunication online platforms (Line video calls, Facetime, or Zoom).

Results: This study enrolled 157 patients, 46.5% with MCI and 53.5% with mild dementia. The demographic data showed a statistically significant difference between the two groups in mean age (72.5 ± 6.9 vs. 79.4 ± 7.3 years in MCI and mild dementia, respectively, $P < 0.001$) and educational level (60.3% vs. 35.7% with a college degree or higher in MCI and mild dementia, respectively, $P < 0.001$). The ability to use electronic devices and online platforms was different between the two groups. In the MCI group, 79.5% were able to use smart devices, and 49.3% were able to use smart telecommunication online platforms, compared to only 26.2% ($P < 0.001$) and 11.9% ($P < 0.001$) in the mild dementia group. The majority of the mild dementia group could use only simple devices (38.1%) and were unable to use any online platforms (77.4%). The study found a difference in electronic device and platform usage based on age, body mass index, Thai Mental State Examination, and education, but no difference based on sex, comorbidities, family income, or Thai Geriatric Depression Scale-15 score. Most caregivers of all patients were able to use smart devices (98%) and smart telecommunication online platforms (83.1%).

Conclusion: The capacity to use electronic devices and online platforms is associated with cognitive status. With the assistance of the caregivers, it is possible to develop home-based cognitive stimulation programs for Thai patients with MCI and mild dementia using telecommunication online platforms.

Keywords: Electronic devices, Online platforms, Mild cognitive impairment, Mild dementia



พิมพ์ที่ : ทจก.โรงพิมพ์คลังงานภาวศึกษา 232/199 ถ.ศรีจันทร์ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40000
Tel. 043-466444, 081-7174207 Fax. 043-466863 E-mail : klungpress@hotmail.com 2566