



วโรวโรว

ประสาทศัลยศาสตร์

NEUROLOGICAL SURGERY

ราชวิทยาลัยประสาทศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย

The Royal College of Neurological Surgeons of Thailand

ปีที่ 11 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2563

Vol. 11 No. 2 July - December 2020

ISSN 1906-7984



วารสารประสาทศัลยศาสตร์
ปีที่ 11 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2563

Neurological Surgery

Vol. 11 No. 2 July - December 2020

- เจ้าของ** : ราชวิทยาลัยประสาทศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย
- สำนักงาน** : อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ
เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ ๑๐๓๑๐
โทรศัพท์ ๐๒-๗๑๘๑๙๙๖ โทรสาร ๐๒-๗๑๘๑๙๙๗
- บรรณาธิการ** : รองศาสตราจารย์นายแพทย์กฤษณพันธ์ บุญยะรัตเวช

ออกแบบและพิมพ์ที่:

สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร

Bangkok Medical Publisher Ltd. Part.

3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110

โทรศัพท์ 0-2258-7954, 0-2662-4347, โทรสาร 02-258-7954

E-mail: bkkmed@gmail.com



วารสารประสาทศัลยศาสตร์
ปีที่ 11 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2563

Neurological Surgery

Vol. 11 No. 2 July - December 2020

คณะกรรมการบริหารราชวิทยาลัยประสาทศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย

อดีตประธานวิทยาลัยฯ

และราชวิทยาลัยฯ

นายแพทย์วาทัญญู ปรัชญานนท์

นายแพทย์ช่อเพ็ญ เตโชฬาร

นายแพทย์ศุภโชค จิตรวานิช

นายแพทย์นครชัย เผื่อนปฐุม

นายแพทย์ไชยวิทย์ ธนไพศาล

นายแพทย์สิรรุจน์ สกุลณะมรรคา

ประธานราชวิทยาลัยฯ

นายแพทย์ยอดรัก ประเสริฐ

ผู้รั้งตำแหน่งประธานฯ

นายแพทย์เกรียงศักดิ์ ลิ้มพัสถาน

เลขาธิการ

นายแพทย์เอก หังสสุต

เหรัญญิก

นายแพทย์กุลพัฒน์ วีรสาร

นายทะเบียน

นายแพทย์ประดิษฐ์ ไชยบุตร

ปฏิคม

นายแพทย์ภัทรวิทย์ รักสกุล

กรรมการวิชาการ

นายแพทย์ศรัณย์ นันทอารี

กรรมการวารสาร

นายแพทย์กฤษณพันธ์ บุญยะรัตเวช

ผู้แทนกลุ่มฯ ประสาทศัลยแพทย์ใน

ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์เกรียงศักดิ์ ลิ้มพัสถาน

กรรมการกลาง

นายแพทย์เชิดศักดิ์ แสงศิริทองไชย

นายแพทย์ธีรพล วิทธิเวช

นายแพทย์พีระ นาคลอบ

นายแพทย์รุ่งศักดิ์ ศิวานวัฒน์

นายแพทย์ศักดิ์ชัย แซ่เฮ้ง

นายแพทย์วิสิทธิ์ เสถียรวันทนี

นายแพทย์อำนาจ กิจควรดี

Executive Committee 2019-2021

Past-President

Watanyoo Prachayanont, M.D.

Chopeow Taecholarn, M.D.

Supachoke Chitvanich, M.D.

Nakornchai Phuenpathom, M.D.

Chaiwit Thanapaisal, M.D.

Siraruj Sakoolnamarka, M.D.

President

Yodruk Prasert, M.D.

President-elect

Kriengsak Limpastan, M.D.

Secretary General

Ake Hansasuta, M.D.

Treasurer

Kullapat Veerasarn, M.D.

Registrar

Pradit Chaiyabud, M.D.

Social Function

Pataravit Rukskul, M.D.

Scientific Chairman

Sarun Nunta-Aree, M.D.

Editor of Journal

Krishnapundha Bunyaratavej, M.D.

Representative Neurosurgeon

in RCST

Kriengsak Limpastan, M.D.

Board of Directors

Cherdsak Sangsiritongchai, M.D.

Theerapol Witthiwej, M.D.

Peera Narkla-or, M.D.

Rungsak Siwanuwatn, M.D.

Sakchai Saeheng, M.D.

Visithi Sathientanee, M.D.

Amnat Kitkhuandee, M.D.



วารสารประสาทศัลยศาสตร์
ปีที่ 11 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2563

Neurological Surgery

Vol. 11 No. 2 July - December 2020

กองบรรณาธิการวารสาร

นายแพทย์วาทัญญู ปรัชญานนท์	Watanyoo Prachayanont
นายแพทย์ช่อเพ็ญ เตโชฬาร	Chopeow Taecholarn
นายแพทย์ศุภโชค จิตรวานิช	Supachoke Chitvanich
นายแพทย์นครชัย เผื่อนปฐม	Nakornchai Phuenpathom
นายแพทย์ไชยวิทย์ ธนไพศาล	Chaiwit Thanapaisal
นายแพทย์สิรรุจน์ สกุลณะมรรคา	Siraruj Sakoolnamarka
นายแพทย์ยอดรัก ประเสริฐ	Yodruk Prasert
นายแพทย์เกรียงศักดิ์ ลิ้มพัสถาน	Kriengsak Limpastan
นายแพทย์เอก หังสสุต	Ake Hansasuta
นายแพทย์กุลพัฒน์ วีรสาร	Kullapat Veerasarn
นายแพทย์ประดิษฐ์ ไชยบุตร	Pradit Chaiyabud
นายแพทย์ภัทรวิทย์ รัชกุล	Pataravit Rukskul
นายแพทย์ศรัณย์ นันทอารี	Sarun Nunta-Aree
นายแพทย์กฤษณพันธ์ บุญะรัตเวช	Krishnapundha Bunyaratavej
นายแพทย์เชิดศักดิ์ แสงศิริทองไชย	Cherdsak Sangsiritongchai
นายแพทย์ธีรพล วิทธิเวช	Theerapol Witthiwej
นายแพทย์พีระ นาคลออ	Peera Narkla-or
นายแพทย์รุ่งศักดิ์ ศิวานูวัฒน์	Rungsak Siwanuwatn
นายแพทย์ศักดิ์ชัย แซ่เฮ้ง	Sakchai Saeheng
นายแพทย์วิสิทธิ์ เสถียรวันทนี	Visithi Sathientanee
นายแพทย์อำนาจ กิจควรดี	Amnat Kitkhuandee

คำแนะนำในการส่งบทความ (Information for Authors)

วารสารประสาทศัลยศาสตร์ ใช้ชื่อภาษาอังกฤษว่า “Neurological Surgery” เป็นสื่อทางการของวิทยาลัยประสาทศัลยศาสตร์แห่งประเทศไทย พิมพ์เผยแพร่แก่สมาชิกของวิทยาลัยฯ กำหนดออกทุก 3 เดือน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อ:

1. นำเสนอผลงานวิจัย ข้อเขียน บทความตลอดจนความคิดเห็นเชิงวิชาการทางประสาทศัลยศาสตร์และสาขาที่เกี่ยวข้อง

2. เป็นสื่อกลางใช้แลกเปลี่ยนความคิดเห็นต่าง ๆ ระหว่างสมาชิกของวิทยาลัยฯ

3. สนับสนุนกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องด้วยตนเองของสมาชิก

เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าว วารสารประสาทศัลยศาสตร์ ยินดีรับบทความเป็นสื่อกลางระหว่างสมาชิก เพื่อเพิ่มพูนความรู้ทางวิชาการแก่สมาชิกและวิชาการสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง บทความที่ส่งมาต้องไม่เคยพิมพ์เผยแพร่มาก่อน ข้อคิดเห็นในบทความ เนื้อหา และองค์ประกอบของเนื้อหาเป็นความรับผิดชอบของผู้เขียนบทความนั้น วิทยาลัยประสาทศัลยศาสตร์แห่งประเทศไทยไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย และคณะบรรณาธิการขอสงวนสิทธิ์ในการตรวจทานแก้ไขและพิจารณาตีพิมพ์โดยมีหลักเกณฑ์ดังนี้

1. ประเภทบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles)

เป็นรายงานผลงานวิจัย ค้นคว้า การเขียนบทความนิพนธ์ต้นฉบับให้ลำดับเนื้อหาดังต่อไปนี้

1. ชื่อเรื่อง (title), ผู้นิพนธ์ (author and co - authors), สถาบันที่ผู้นิพนธ์ปฏิบัติงาน (institute) และแหล่งทุนสนับสนุน (ถ้ามี)

2. บทคัดย่อ (abstract) ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

3. คำสำคัญ (key word) สำหรับจัดทำดัชนี ระบุไว้ใต้บทคัดย่อหรือ abstract

4. บทนำ (introduction)

5. วัสดุและวิธีการ (materials and methods)

6. ผลการศึกษา (results)

7. วิจารณ์ (discussions)

8. สรุป (conclusions)

9. เอกสารอ้างอิง (references)

บทความปริทัศน์ (review articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ใหม่ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ หรือเป็นบทความวิเคราะห์โรค หรือ วิจารณ์สถานการณ์การเกิดโรค ประกอบไปด้วย

1. บทนำ (introduction)
2. วัตถุประสงค์ (objective)
3. เนื้อหาวิชา (content)
4. วิจารณ์ (discussions)
5. สรุป (conclusions)
6. เอกสารอ้างอิง (references)

รายงานผู้ป่วย (care report)

เขียนได้ 2 แบบ คือ รายงานอย่างละเอียด หรือสั้นๆ ประกอบด้วย บทนำ รายงานผู้ป่วยวิจารณ์อาการทางคลินิกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เสนอ ข้อคิดเห็นอย่างมีขอบเขต สรุป บทคัดย่อ แนะนำให้มีภาษาไทย และภาษาไทย

บทความพิเศษ (special articles)

เขียนจากประสบการณ์ แสดงความคิดเห็น หรือจากการค้นคว้า

เทคนิคและเครื่องมืออุปกรณ์ (technique & instrumentation)

เพื่อเสนอเทคนิค หรืออุปกรณ์ใหม่ โดยจะต้องบอกข้อบ่งชี้ และผลการรักษาด้วย

จดหมายถึงบรรณาธิการ (letter to the editor)

เพื่อให้ความคิดเห็นเกี่ยวกับบทความที่ตีพิมพ์ไปแล้ว

2. เอกสารอ้างอิง (Reference)

การอ้างอิงใช้ตาม Vancouver Style หรือ Uniform Requirement for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, 5th edition ค.ศ. 1997 โดยใส่ตัวเลขระดับในเนื้อเรื่องตรงบริเวณที่อ้างอิง เรียงตามลำดับก่อนหลัง การอ้างอิง แล้วจึงนำเอาเอกสารที่ถูกอ้างอิงมาเรียงตามลำดับการอ้างอิงท้ายบทความ บทความที่มีผู้เขียนไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้เขียนทั้งหมด ถ้าเกิน 6 คน ให้ใส่ 6 คน แล้วตามด้วย “et al.” หรือ “และคณะ”

การอ้างอิงเอกสาร

Ratanalert S, Chompikul J, Hirunpat S, Pheunpathom N. Prognosis of severe head injury: an experience in Thailand. Br J Neurosurg 2002; 16(5):487–93.

การอ้างอิงวารสาร online

Sanders GD, Bayourni AM, Holodnity M, Owens DK. Cost-effectiveness of HIV screening in patients older than 55 year of age. Ann Intern Med [cited 2008 Oct 7]:148(2). Available from:<http://www.annals.org/cgi/reprint/148/12/889.pdf>

การอ้างอิงจาก World Wide Web

National Institute for Health and Clinical Excellence. Head injury triage, assessment, investigation and early management of head injury in infants, children and adults. Clinical guideline June 2003. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG4/?c=91522> (accessed 23 November 2006).

การอ้างอิงหนังสือ หรือตำรา

ชื่อผู้เขียน. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ ชื่อเมือง (ใช้ชื่อเมืองชื่อเดียว): ชื่อโรงพิมพ์ ปี ค.ศ. ดังอย่าง : Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. New York: Thieme: 2001.

บทในหนังสือหรือตำรา

ชื่อผู้เขียน. ชื่อเรื่อง. ใน: ชื่อบรรณาธิการ. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์. ชื่อเมือง. ชื่อโรงพิมพ์. ปี ค.ศ.: หน้าแรก-หน้าสุดท้าย

ตัวอย่าง: Y. Matsushima. Moyamoya disease. In: Youmans JR. editor. Neurological surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996: p. 1202-222.

3. การพิมพ์และการส่งต้นฉบับ

- ให้ส่งต้นฉบับที่จะลงตีพิมพ์ โดยโปรแกรมที่ใช้พิมพ์ต้องเป็น Microsoft Word. Font Angsana New ขนาดตัวอักษร 16 พร้อมไฟล์ประกอบรูปภาพ และกราฟ ไปยัง e-mail ของ นางสาวปิยนาท สีระแก้ว E-mail: piyanat.09@gmail.com

- การพิมพ์เนื้อเรื่องให้ใส่เลขหน้ากำกับทุกหน้าที่มุมขวาด้านบน

หน้าแรก หรือ title page เขียนเป็นภาษาไทยและอังกฤษ ประกอบด้วย

- (1) ชื่อเรื่อง
- (2) ชื่อ สกุลของผู้เขียน คุณวุฒิ โดยใช้ตัวอย่างของปริญญาหรือคุณวุฒิที่เป็นสากล (กรณีที่ผู้พิมพ์มีหลายคน ให้ระบุทุกคน)
- (3) สถานที่ทำงาน
- (4) ชื่อเรื่องอย่างย่อ หรือ running title (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)

4. การรับเรื่องตีพิมพ์

หากต้นฉบับที่เสนอมาได้รับการพิจารณาให้นำมาลงตีพิมพ์ ทางสำนักงานจะแจ้งให้เจ้าของบทความทราบ พร้อมทั้งจัดส่งฉบับร่างให้ผู้เขียนตรวจทานและขอคืนตามกำหนดเวลา

5. สถานที่ติดต่อ

คุณเพ็ญศรี ญะวงษา

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี

เลขที่ 2 ซอยสุนทรวิจิตร ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทรศัพท์ 02-7181 996 โทรสาร 02-7181 997

E-mail: pensriy@gmail.com

บรรณาธิการ

วารสารฉบับนี้มีบทความพิเศษ เรื่องภาวะชักแบบต่อเนื่องโดย นพ. ชูศักดิ์ ลิ้มทัย พร้อมบทบาทของการผ่าตัดในการรักษาภาวะนี้ และยังมีรายงานการผ่าตัดผู้ป่วย olfactory groove schwannoma ซึ่งพบได้น้อย จำนวน 2 รายโดย นพ.รักไทย บุญเรือง และคณะ และปิดท้ายด้วยการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการใส่สายระบายโพรงน้ำในสมองภายหลังได้รับการผ่าตัดเนื้องอกในสมองส่วนหลังในเด็ก โดย น.พ. ภัทร ควรสนธิ และคณะ

กองบรรณาธิการใคร่ขอขอบคุณผู้พิมพ์ทุกท่านที่ได้สละเวลาเขียนบทความอันมีประโยชน์เพื่อเผยแพร่ความรู้สู่ผู้อ่าน รวมถึงผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่ได้กรุณาสละเวลาในการตรวจสอบและการขัดเกลาบทความให้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ท้ายนี้ขออาราธนาคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์ลบันดาลให้ทุกท่านประสบแต่ความสุขตลอดปีใหม่พุทธศักราช 2564 และให้ผ่านพ้นวิกฤตการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ไปได้ด้วยดี

นายแพทย์กฤษณพันธ์ บุญยะรัตเวช
(บรรณาธิการ)

ภาวะชักแบบต่อเนื่อง แนวทางการรักษาด้วยยาและการผ่าตัด (Status epilepticus: Medical and surgical management)

ผศ. (พิเศษ) นพ.ชูศักดิ์ ลิ้มทัญ

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคลมชักครบวงจร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
หน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ภาวะชักแบบต่อเนื่อง (status epilepticus) เป็นภาวะที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (life-threatening condition) เป็นหนึ่งในภาวะฉุกเฉินทางระบบประสาท (neurologic emergency) ที่นอกเหนือจากโรคหลอดเลือดสมอง จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบอุบัติการณ์ต่อปีของภาวะชักแบบต่อเนื่อง 12.6 ต่อประชากร 100,000 ราย (ค่าความเชื่อมั่น 95% 10.0 ถึง 15.3) อัตราการเสียชีวิตจากภาวะชักแบบต่อเนื่อง 14.9% (ค่าความเชื่อมั่น 95% 11.7 ถึง 118.7) และอัตราการเสียชีวิตต่อปี 0.98 ต่อประชากร 100,000 ราย (ค่าความเชื่อมั่น 95% 0.74 ถึง 1.22)¹ สำหรับในประเทศไทยนั้นจากการศึกษาโดยใช้ฐานข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขในปีงบประมาณ 2553 พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะชักแบบต่อเนื่อง 5.10 ต่อประชากร 100,000 ราย และอัตราการเสียชีวิต 0.6 ต่อประชากร 100,000 ราย² สาเหตุของอาการชักเป็นปัจจัยสำคัญต่อการพยากรณ์โรค^{3,4} โดยพบว่า การบาดเจ็บของสมองที่เกิดขึ้นเฉียบพลัน (acute cerebral insult) ที่พบบ่อยคือ โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) มีพยากรณ์โรคไม่ดีเมื่อเทียบกับสาเหตุของอาการชักที่เกิดจากระดับยาเกินในเลือดดำในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักอยู่เดิมหรืออาการชักที่เกี่ยวข้องกับแอลกอฮอล์ (alcohol abuse)³ นอกจากนี้ระยะเวลาของอาการชักที่นาน

(มากกว่า 1-2 ชั่วโมง), ระดับความรุนแรงของอาการหมดสติ (depth of coma at presentation) และอายุของผู้ป่วยที่มากขึ้น (ผู้ป่วยเด็กมีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายน้อยกว่าผู้ใหญ่) มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁴ สำหรับภาวะชักแบบต่อเนื่องที่ดื้อต่อยา (refractory status epilepticus) และภาวะชักแบบต่อเนื่องที่ดื้อต่อยามาก (super-refractory status epilepticus) พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายเพิ่มสูงขึ้นถึง 30-50%⁵ ในทางเวชปฏิบัติแพทย์ควรรู้จักภาวะชักแบบต่อเนื่องเป็นอย่างดี เพื่อให้การวินิจฉัยและให้การรักษาอย่างเหมาะสมและรวดเร็ว ซึ่งจะส่งผลดีต่อการทำงานของสมองและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ในช่วง 5-10 ปีที่ผ่านมา มีการเปลี่ยนแปลงองค์ความรู้ในแง่มุมมองต่างๆ เกี่ยวกับภาวะชักแบบต่อเนื่อง ตั้งแต่การกำหนดกรอบเวลา (time frame) ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะชักแบบต่อเนื่องตามประเภทของอาการชักที่แตกต่างกันซึ่งถูกเสนอโดย The International League Against Epilepsy (ILAE) Task Force องค์ความรู้เรื่องกลไกการเกิดภาวะชักแบบต่อเนื่อง และแนวทางการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง ซึ่งรวมถึงการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด บทความนี้จะกล่าวถึงหัวข้อดังต่อไปนี้

1. กรอบเวลา (time frame) ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะชักแบบต่อเนื่องตาม 2015 ILAE Task Force (Proposed two operational dimensions)

2. ประเภทของภาวะชักแบบต่อเนื่อง (Classification of status epilepticus)
3. ความชุกของอาการชักและภาวะชักแบบต่อเนื่องแบบไม่เกร็งกระตุก [prevalence of nonconvulsive seizure (NCS) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE)] และกรณีศึกษาตัวอย่างผู้ป่วย
4. กลไกการเกิดภาวะชักแบบต่อเนื่อง (Pathogenesis of status epilepticus)
5. แนวปฏิบัติการให้การรักษภาวะชักแบบต่อเนื่องตาม 2016 American Epilepsy Society (AES) guideline
6. ข้อตกลงแนวปฏิบัติในการหาสาเหตุและแนวทางการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องที่สามารถใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติของประเทศไทยในระดับโรงพยาบาลศูนย์
7. การศึกษาล่าสุดเกี่ยวกับการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง (Recent studies in status epilepticus management)
8. การนำการบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองแบบต่อเนื่อง (continuous electroencephalography monitoring; cEEG) มาใช้ในการวินิจฉัยและการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง
9. การรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องด้วยการผ่าตัด (Surgical treatment of status epilepticus)
10. บทสรุป และการนำไปใช้ทางคลินิก (Summary and clinical implications)

1. กรอบเวลา (time frame) ที่ใช้ในการวินิจฉัยและการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องตาม 2015 ILAE Task Force (Proposed two operational dimensions)

จาก 2015 ILAE Task Force⁶ ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชักของ ILAE ได้ร่วมกันเสนอกรอบเวลาที่ใช้ในการวินิจฉัยและการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง โดยแบ่งกรอบเวลาเป็น t_1 และ t_2

t_1 หมายถึง กรอบเวลาที่อาการชักนั้นมีแนวโน้มที่จะกลายเป็นภาวะชักแบบต่อเนื่อง ซึ่งก็คือกรอบเวลาที่เรานำใช้ในการวินิจฉัยภาวะชักแบบต่อเนื่อง

t_2 หมายถึง กรอบเวลาที่อาการชักนั้นส่งผลทำให้

เกิดผลเสียต่อการทำงานหรือทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาท

ทั้งนี้ t_1 และ t_2 ของอาการชักแต่ละประเภทจะไม่เหมือนกัน (ตารางที่ 1)

จากกรอบเวลาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าเราจะวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะชักแบบต่อเนื่องแบบเกร็งกระตุก (tonic-clonic status epilepticus) และเริ่มให้การรักษาแบบภาวะชักแบบต่อเนื่อง เมื่อผู้ป่วยมีอาการชักแบบเกร็งกระตุก (tonic-clonic seizure) นานต่อเนื่อง ≥ 5 นาที หรือผู้ป่วยมีอาการชักหลายครั้ง (repetitive seizures) (แต่ละครั้งอาจนานน้อยกว่า 5 นาที) แต่ระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยในระหว่างชักแต่ละครั้งไม่กลับสู่สภาพเดิมก่อนเกิดอาการชัก นาน ≥ 5 นาที ส่วนภาวะชักแบบต่อเนื่องแบบไม่เกร็งกระตุก (focal status epilepticus with impaired consciousness) นั้นกรอบเวลาที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะชักแบบต่อเนื่องจะนานขึ้นเป็น ≥ 10 นาที (ตามตาราง) ข้อสังเกตคือ ปัจจุบันเรายังไม่ทราบกรอบเวลา t_2 ของอาการชักแบบ absence status epilepticus ว่านานเท่าใดจึงจะส่งผลเสียต่อการทำงานหรือทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาท^{7,8} ดังนั้นในการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง absence status epilepticus เราควรพิจารณาอยู่ตลอดเวลาว่าเราไม่ควรทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา แนวทางการรักษาคือควรให้การวินิจฉัยและการรักษาให้เร็วด้วย benzodiazepines (lorazepam หรือ diazepam) และหรือ valproic acid⁹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษา และหน้าที่การทำงานของสมองเป็นปกติถึงแม้มีภาวะชักต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลาไม่นาน

ตารางที่ 1 กรอบเวลา (time frame) ที่ใช้ในการวินิจฉัยและการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องตาม 2015 ILAE Task Force

Type of status epilepticus (SE)	t_1	T_2
Tonic-clonic SE	5 min	30 min
Focal SE with impaired consciousness	10 min	> 60 min
Absence status epilepticus	10-15 min	unknown

2. ประเภทของภาวะชักแบบต่อเนื่อง (Classification of status epilepticus)

Neurocritical Care Society guideline ที่ลงตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2012¹⁰ แบ่งประเภทของภาวะชักแบบต่อเนื่อง

ออกเป็น 2 ประเภท คือ 1) Convulsive status epilepticus (CSE) คำว่า convulsion หมายถึง การกระตุกของกล้ามเนื้อ (rhythmic jerking of extremities) และ 2) Non-convulsive status epilepticus (NCSE) ซึ่งหมายถึง

ตารางที่ 2 ประเภทของภาวะชักแบบต่อเนื่อง (Classification of status epilepticus) ตาม 2015 ILAE Task Force

(A) อาการชักที่มีการเคลื่อนไหว ผิดปกติที่เห็นเด่นชัด (With prominent motor symptoms)	(B) อาการชักที่ไม่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ (Without prominent motor symptoms) ได้แก่ อาการชักต่อเนื่องแบบไม่เกร็งกระตุก (Nonconvulsive status epilepticus, NCSE)
A.1 อาการชักต่อเนื่องที่มีการเกร็งกระตุก (Convulsive status epilepticus)	B.1 อาการชักที่ไม่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติที่มีอาการโคม่าร่วมด้วย (Nonconvulsive status epilepticus with coma)
A.1.a.อาการเกร็งกระตุกทั้งตัว (Generalized convulsive)	B.2 อาการชักที่ไม่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติและไม่มีอาการโคม่าร่วมด้วย (Nonconvulsive status epilepticus without coma)
A.1.b.อาการชักเกร็งกระตุกเฉพาะที่มีการกระจายไปทั้งตัว (Focal onset evolving into bilateral convulsive status epilepticus)	B.2.a. คลื่นไฟฟ้าสมองแบบทั่วทั้งสมองในขณะที่มีอาการชัก (Generalized)
A.1.c. ไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นอาการชักเกร็งกระตุกเฉพาะที่มีการกระจายไปทั้งตัว หรือเป็นอาการชักทั้งตัวตั้งแต่แรก (Unknown whether focal or generalized)	B.2.a.a. Typical absence status
A.2 อาการชักแบบกล้ามเนื้อกระตุกรัว (myoclonic status epilepticus)	B.2.a.b. Atypical absence status
A.2.a. มีอาการโคม่าร่วมด้วย (With coma)	B.2.a.c. Myoclonic absence status
A.2.b. ไม่มีอาการโคม่าร่วมด้วย (Without coma)	B.2.b. คลื่นไฟฟ้าสมองแบบเฉพาะที่ในขณะที่มีอาการชัก (Focal)
A.3 อาการชักเกร็งกระตุกเฉพาะที่ (Focal motor status epilepticus)	B.2.b.a. ไม่มีความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัวร่วมด้วย (Without impairment of consciousness) เช่น อาการเตือนของอาการชักที่เกิดต่อเนื่อง (Aura continua)
A.3.a. อาการชักเกร็งกระตุกเฉพาะที่แบบซ้ำๆ (Repeated focal motor seizures (Jacksonian))	B.2.b.b. อาการชักต่อเนื่องที่ผู้ป่วยไม่สามารถพูดได้ (Aphasic status)
A.3.b. อาการชักเกร็งกระตุกเฉพาะที่แบบ Epilepsia partialis continua (EPC)	B.2.b.c. มีความผิดปกติของระดับความรู้สึกตัวร่วมด้วย (With impairment of consciousness)
A.3.c. อาการชักที่มีอาการเกร็งบิดคอไปด้านหนึ่ง (Adversive status)	B.2.c. ไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นอาการชักที่มีคลื่นไฟฟ้าสมองแบบเฉพาะที่หรือคลื่นไฟฟ้าสมองแบบทั่วทั้งสมองตั้งแต่แรกในขณะที่มีอาการชัก (Unknown whether focal or generalized)
A.3.d. อาการชักที่มีการกระตุกของลูกตาไปด้านหนึ่ง (Oculoclonic status)	B.2.c.a. อาการชักต่อเนื่องของระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic status epilepticus)
A.3.e. อาการชักที่มีอาการอ่อนแรงขณะชัก (Ictal paresis (i.e. focal inhibitory status epilepticus))	
A.4 อาการชักที่มีอาการเกร็งไม่กระตุกของแขนขา (Tonic status)	
A.5 อาการชักที่มีการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ (Hyperkinetic status epilepticus)	

ภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองที่บ่งถึงชัก (electrographic seizure) แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของชักให้เห็น

หรือบางครั้งสังเกตได้ยาก (subtle motor movements) เช่น การกระตุกเล็กน้อยของใบหน้า หรือ การเกร็งของกล้ามเนื้อตาไปด้านใดด้านหนึ่ง การแบ่งประเภทของ Neurocritical Care Society ไม่ได้รวมถึงอาการชักแบบ focal motor status epilepticus และ epilepsy partialis continua (EPC)

ต่อมาในปี ค.ศ. 2015 ILAE Task Force⁶ ได้เสนอการแบ่งประเภทของภาวะชักแบบต่อเนื่องตามตารางที่ 2

3. ความชุกของอาการชักและภาวะชักแบบต่อเนื่องแบบไม่เกร็งกระตุก [prevalence of nonconvulsive seizure (NCS) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE)] และกรณีศึกษาตัวอย่างผู้ป่วย

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ของผู้เขียนเอง (Limotai C และคณะ) พบว่าความชุกของ NCS/NCSE เท่ากับ 3.1-32.9% ในผู้ป่วยที่ระดับความรู้สึกตัวลดลง (depressed level of consciousness) ทั้งนี้ความชุกของ NCS/NCSE มากน้อยนั้นมีความแตกต่างกันไปตามสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวลดลง¹¹ พบว่าโดยรวมในผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกตัวลดลงจะพบ NCSE ได้ 15.6% ความชุกจะมากขึ้นในผู้ป่วยที่ระดับความรู้สึกตัวยังไม่กลับสู่ภาวะปรกติหลังจากเกิดอาการชักแบบเกร็งกระตุก (post convulsive seizure) ผู้ป่วยที่ระดับความรู้สึกตัวลดลงจากการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system infection) และผู้ป่วยที่ระดับความรู้สึกตัวลดลงหลังจากเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น (post cardiac arrest) พบ NCSE ได้ 32.9%, 23.9%, และ 22.6% ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ระดับความรู้สึกตัวลดลงจากภาวะสมองขาดเลือด (acute ischemic stroke) มักไม่พบ NCSE (ความชุก 3.1%) สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกตัวลดลงจาก

ภาวะเลือดออกในโพรงกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage) ซึ่งมักอยู่ในการดูแลรักษาของแพทย์ประสาทศัลยศาสตร์ ได้แก่ ภาวะการได้รับภยันตรายจากอุบัติเหตุที่ศีรษะ (traumatic brain injury) ภาวะเลือดออกในเนื้อสมอง (intracerebral hemorrhage) ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นตื้น (subdural hematoma) และภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage) พบ NCS/NCSE ได้ 10.1-13.4% หรือประมาณหนึ่งในสิบของผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกตัวลดลงจากภาวะเหล่านี้¹¹ (ภาพที่ 1)

กรณีศึกษาตัวอย่างผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 57 ปี อาชีพข้าราชการครู ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร

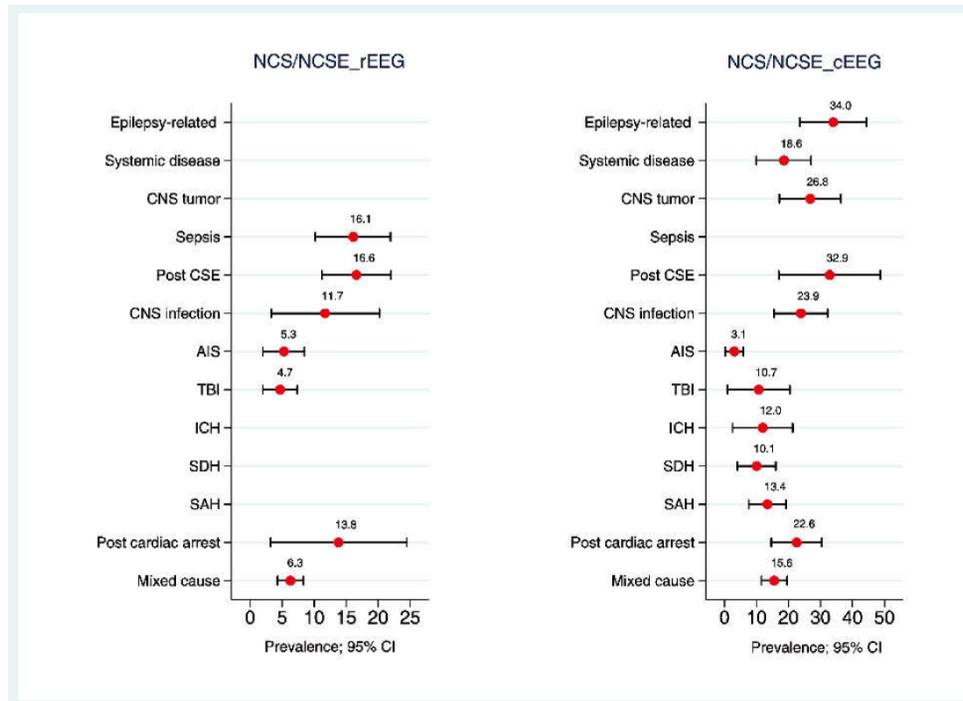
อาการสำคัญ: สับสน 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติอาการเจ็บป่วยในปัจจุบัน: ภรรยาสังเกตว่าในช่วง 2 วันที่ผ่านมาผู้ป่วยจะมีช่วงเวลาที่ถาม-ตอบไม่รู้เรื่องเป็นๆหายๆ เป็นอยู่นานครั้งละประมาณ 5-10 นาที แต่ในบางช่วงเวลาก็สามารถพูดคุยได้รู้เรื่องแต่ช้าๆ

ประวัติอาการเจ็บป่วยในอดีต: ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ปฐมภูมิของระบบประสาทส่วนกลาง (primary central nervous system lymphoma) เมื่อ 3 ปีก่อน และได้รับการผ่าตัดนำเนื้อออกออกจากสมองส่วน parietal area ด้านซ้าย หลังจากนั้นได้รับการฉายแสงที่สมอง (cranial radiation)

ผลการตรวจร่างกาย: ผู้ป่วยตื่นลืมตา แต่มีอาการสับสนในเรื่องของเวลา สถานที่ และจำบุคคลรอบข้างไม่ได้ ไม่ทำตามคำสั่ง แม้กระทั่งคำสั่งที่ไม่ซับซ้อน อ่อนแรงแขนและขาซีกขวา (อาการอ่อนแรงเท่าเดิมเมื่อเทียบกับตั้งแต่หลังผ่าตัดสมอง) ลูกตาอยู่ตรงกลางไม่มีกลอกตาไปด้านใดด้านหนึ่ง รูม่านตาขนาดเท่ากันประมาณ 3 มิลลิเมตรทั้ง 2 ข้างและตอบสนองต่อแสงปรกติ แพทย์ผู้ดูแลสังเกตว่าแต่ในบางช่วงเวลาผู้ป่วยสามารถถามตอบและพูดได้ตอบรู้อย่าง

สรุปปัญหาสำคัญของผู้ป่วย:



ภาพที่ 1 ความชุกของ nonconvulsive seizure (NCS) และ nonconvulsive status epilepticus (NCSE) ตามสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวลดลง จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ของผู้เขียนเอง (Limotai C และคณะ)¹¹ ซ้ายมือแสดงความชุกของ NCS/NCSE ที่ได้จากการศึกษาที่ใช้การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองแบบระยะสั้น [(routine electroencephalography (rEEG)] ส่วนขวามือแสดงความชุกของ NCS/NCSE ที่ได้จากการศึกษาที่ใช้การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองแบบต่อเนื่อง [(continuous electroencephalography (cEEG)]

1. อาการสับสนเป็นๆหายๆ 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล
2. อ่อนแรงแขนและขาซีกขวาตั้งแต่หลังผ่าตัดสมอง 3 ปีก่อนมาโรงพยาบาล
3. มะเร็งปุ่มน้ำเหลืองของระบบประสาทส่วนกลาง
4. ได้รับการผ่าตัดนำเนื้อออกออกจากสมองส่วน parietal area ด้านซ้าย หลังจากนั้นได้รับการฉายแสงที่สมอง (cranial radiation)

การวินิจฉัยแยกโรค:

แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการสับสนเป็นๆหายๆ

1. อาการชักแบบไม่เกร็งกระตุก (nonconvulsive seizure) หรือภาวะชักต่อเนื่องแบบไม่เกร็งกระตุก (nonconvulsive status epilepticus)

จากประวัติสิ่งที่ทำให้สงสัยอาการชักแบบไม่เกร็งกระตุกคือ อาการสับสนที่เป็นๆหายๆ ซึ่งระยะเวลาของ

การสับสนแต่ละครั้งไม่นานคือเป็นนาที โดยปรกติอาการชักแต่ละครั้งนานเป็นวินาทีหรือไม่กี่นาที เฉลี่ยไม่เกิน 5 นาที และโอกาสน้อยมากที่ระยะเวลาอาการชักจะนานกว่า 10 นาที (ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงระหว่าง 30-90 วินาที ขึ้นกับชนิดของอาการชัก อาการชักแบบเฉพาะที่ที่ผู้ป่วยยังรู้ตัว (simple partial seizure) ระยะเวลาชักประมาณ 30 วินาที อาการชักแบบเฉพาะที่ที่ผู้ป่วยไม่รู้ตัว (complex partial seizure) ระยะเวลาชักประมาณ 60 วินาที ส่วนอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว ระยะเวลาชักประมาณ 90 วินาที¹²⁻¹⁴ ในผู้ป่วยรายนี้จากประวัติมีอาการสับสนแต่ละครั้งไม่เกิน 5-10 นาที จึงยังเป็นไปได้ว่าอาการสับสนรายนี้อาจเกิดจากอาการชักแบบไม่เกร็งกระตุก

การตรวจหาอาการแสดงเล็กน้อย (subtle signs) ในบางครั้งสามารถช่วยวินิจฉัยอาการชักแบบไม่เกร็งกระตุกได้ ความผิดปกติของรูม่านตาที่อาจพบได้ เช่น การที่รูม่านตา 2 ข้างไม่เท่ากัน (anisocoria) การที่รู

ม่านตาไม่สามารถคงการตอบสนองต่อแสงไว้ได้ (hippus) เป็นต้น การเคลื่อนไหวของลูกตาที่ผิดปกติ เช่น การกลอกตาไปด้านหนึ่งเป็นๆหายๆ (intermittent eye deviation towards one side) การกระตุกของลูกตาไปด้านหนึ่งเป็นๆหายๆ (nystagmoid jerky movements) หรือ การกระพริบตาเป็นพักๆ (repetitive eyelid blinking) หรือแม้กระทั่งการกระตุกเล็กๆน้อยๆของกล้ามเนื้อที่ต่างๆของร่างกาย ในผู้ป่วยรายนี้ตรวจไม่พบอาการแสดงต่างๆเหล่านี้

ข้อตกลงล่าสุดของ International League Against Epilepsy (ILAE) Task Force ในปี ค.ศ. 2015⁶ ถือว่าอาการชักเกร็งกระตุกที่นานกว่า 5 นาทีหรืออาการชักที่อาจสั้นกว่า 5 นาที แต่ผู้ป่วยไม่คืนระดับความรู้สึกตัวนานกว่า 5 นาที เป็นอาการชักต่อเนื่อง (convulsive status epilepticus) ส่วนอาการชักแบบไม่เกร็งกระตุกให้ถือระยะอาการชักที่มากกว่า 10 นาที เป็นภาวะชักแบบต่อเนื่อง (nonconvulsive status epilepticus) ในระหว่างนอนโรงพยาบาลพบว่า มีบางช่วงเวลาที่มีอาการสับสนนานกว่า 10 นาที บางครั้งนานเป็นชั่วโมง ดังนั้นหากอาการสับสนของผู้ป่วยรายนี้ได้รับการยืนยันว่าเป็นอาการชักแบบไม่เกร็งกระตุก จะถือได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะชักแบบต่อเนื่องแบบไม่เกร็งกระตุก

2. ภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราว (transient ischemic attack)

จากการศึกษาเกี่ยวกับภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวในโรงพยาบาล (ไม่ใช่การศึกษาในชุมชน) พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยของภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราว ประมาณ 2 ชั่วโมง (207 นาที) โดยร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีระยะเวลาของภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดมากกว่า 30 นาที^{15, 16} ภาวะสับสนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยรายนี้อาจเกิดจากหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวได้ แต่อาจไม่ใช่ช่วงของระยะเวลาที่พบบ่อยนั้นคืออยู่ในช่วงที่สั้นเกินไป อย่างไรก็ตามคงต้องใช้ลักษณะทางคลินิกอย่างอื่นช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ที่สำคัญคืออาการแสดงของภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือด

แบบชั่วคราวมักมาด้วยอาการอ่อนแรง ความรู้สึกที่ผิดปกติ การพูดที่ผิดปกติ การมองเห็นที่ผิดปกติ อาการเวียนศีรษะและการทรงตัวที่ผิดปกติ¹⁷ ส่วนอาการแสดงที่พบไม่บ่อย ได้แก่ ภาวะหมดสติชั่วคราว (syncope) ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะหมดสติชั่วคราว ตรวจพบภายหลังว่าเป็นหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวได้ประมาณ 1.5-2% แต่ในบางการศึกษาพบได้สูงถึง 7%¹⁸ ส่วนอาการสับสนที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวก็พบไม่บ่อยเช่นเดียวกัน ตำแหน่งของสมองที่เมื่อเกิดภาวะขาดเลือดแล้วผู้ป่วยจะมาด้วยอาการสับสนได้แก่ สมองซีกที่ไม่เด่น (non-dominant hemisphere) ในบริเวณของ parieto-occipital และในบริเวณของ frontal area หรือสมองซีกเด่น (dominant hemisphere ในบริเวณของ occipital area โดยรอยโรคที่บริเวณ frontal area ของสมองซีกไม่เด่นมักมาด้วย อาการสับสนแบบไม่วุ่นวาย (hypoactive delirium) ส่วนรอยโรคที่บริเวณ parieto-occipital area จะมาด้วยอาการสับสนแบบวุ่นวาย (hyperactive delirium)¹⁹

สิ่งที่สำคัญในการช่วยบอกว่าเป็นภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวหรือไม่คือการตรวจร่างกายทางระบบประสาทอย่างละเอียด พบว่าในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวที่มาด้วยสับสนส่วนหนึ่งตรวจพบมีอาการอ่อนแรงของแขนขาซีกซ้าย ซึ่งอาจมีอาการอ่อนแรงเพียงเล็กน้อย หรืออาจตรวจพบภาวะเพิกเฉยต่อสิ่งแวดล้อมด้านซ้าย (neglect) ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นอาการที่เกิดจากรอยโรคของสมองซีกไม่เด่น ซึ่งคนส่วนใหญ่คือซีกขวา ในผู้ป่วยรายนี้จากการตรวจร่างกายอย่างละเอียดไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นใหม่ อาการอ่อนแรงซีกขวาเป็นอยู่เดิมตั้งแต่ผ่าตัด

เมื่อพิจารณาทั้งหมดจะพบว่าความเป็นไปได้ที่อาการสับสนเป็นๆหายๆของผู้ป่วยรายนี้จะเป็นจากภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวเป็นไปได้น้อย เนื่องจากระยะเวลาของอาการสับสนสั้น ร่วมกับอาการสับสนที่เกิดจากภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวพบได้น้อย และตรวจไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาท

ที่เกิดขึ้นใหม่ อย่างไรก็ตามต้องมีการตรวจพิเศษเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรคด้วยการถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ (computed tomography) หรือภาพเอ็มอาร์ไอ (magnetic resonance imaging)

3. ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นดูรา (subdural hematoma)

ผู้ป่วยสามารถมาพบแพทย์ด้วยอาการเพ้อ (delirium) หรืออาการสับสน ได้โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ²⁰ และอาการแสดงที่เกิดจากภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองสามารถเกิดขึ้นเป็นช่วงสั้นๆ แล้วหายได้ในระยะเวลา 5-10 นาที และบางครั้งอาจนานมากกว่า 30 นาที^{20, 21} ความผิดปกติทางระบบประสาทที่เป็นๆหายๆที่เกิดจากภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองที่มีรายงานมากที่สุดคือ อาการพูดไม่ออก (expressive aphasia) ในผู้ป่วยรายนี้คงต้องมีการถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะนี้

4. อาการเพ้อ (delirium) จากภาวะ metabolic encephalopathy

อาการสับสนในภาวะนี้มักเป็นระยะเวลานานเป็นชั่วโมง อาจมีความรุนแรงมากน้อยแตกต่างกันในช่วงต่างๆ ของวัน เช่น มักมีอาการสับสนมากในช่วงเย็นและกลางคืน ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า “sundown syndrome” ซึ่งจะพบได้

บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมร่วมด้วย²² ผู้ป่วยรายนี้อาการสับสนเป็นช่วงสั้นๆ และไม่มีอาการสับสนขึ้นๆลงๆระหว่างวัน ทำให้ไม่คิดถึงภาวะสับสนจากอาการเพ้อ (delirium) ที่เกิดจากภาวะ metabolic encephalopathy

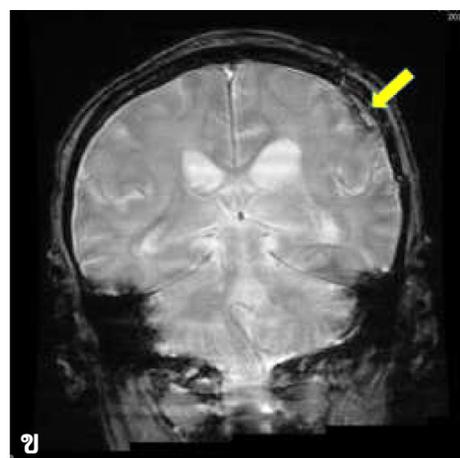
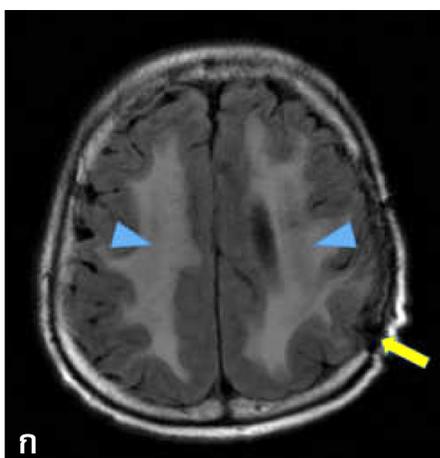
ผลตรวจเลือดและรังสีวิทยาเบื้องต้น

- สีมาโทคริต 22% เม็ดเลือดขาว 19,000 cells/ μ L (polymorphonuclear cell 89%), เกล็ดเลือด 17,000 cells/ μ L
- ครีอะทีนิน 0.6 mg/dL
- ระดับอิเล็กโทรไลต์ปกติทั้งหมด ยกเว้นระดับของแมกนีเซียมต่ำ 0.33 mmol/L และโพแทสเซียมต่ำ 2.3 mEq/L

การตรวจพิเศษเพื่อช่วยวินิจฉัยโรค

1. ภาพเอ็มอาร์ไอ (MRI) พบมี extensive bilateral white matter lesions ในสมองทั้งสองข้าง และพบ hemosiderin deposit ที่บริเวณที่ได้รับการผ่าตัดที่ parietal area ด้านซ้าย ไม่พบรอยโรคใหม่ (ภาพที่ 2 ก และ ข)

2. Electroencephalogram (EEG) ตรวจพบอาการชักแบบไม่เกร็งกระตุก นานครั้งประมาณ 1-2 นาที แต่พบ



ภาพที่ 2 ก. Fluid-attenuated Inversion Recovery (FLAIR) เครื่องหมายลูกศรชี้ให้เห็นบริเวณที่ได้รับการผ่าตัด ที่บริเวณ parietal area ด้านซ้าย เครื่องหมายสามเหลี่ยมแสดง extensive bilateral white matter lesions ในสมองทั้งสองข้าง ข. ภาพ gradient echo เครื่องหมายลูกศรแสดง hemosiderin deposit บริเวณที่ได้รับการผ่าตัดไม่พบรอยโรคใหม่จากภาพเอ็มอาร์ไอ

บ่อยครั้งคือเกิดขึ้นทุก 5-10 นาที โดยในระหว่างชักแต่ละครั้งผู้ป่วยไม่คืนระดับความรู้สึกตัวกลับมาเท่าเดิม จึงจัดได้ว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะชักต่อเนื่องแบบไม่เกร็งกระตุก อาการชักในขณะที่ตรวจพบคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติคือ ผู้ป่วยไม่ตอบสนอง แต่ลืมตา เรียกไม่ทำตามคำสั่ง กระพริบตาถี่ๆ (repetitive eyelid blinking) และเคี้ยวปาก (lip smacking) (คลื่นไฟฟ้าสมองในขณะชักแสดงตามภาพที่ 3 ก-ง)

การวินิจฉัยโรค: ภาวะชักต่อเนื่องแบบไม่เกร็งกระตุก (nonconvulsive status epilepticus)

4. กลไกการเกิดภาวะชักแบบต่อเนื่อง (Pathogenesis of status epilepticus)

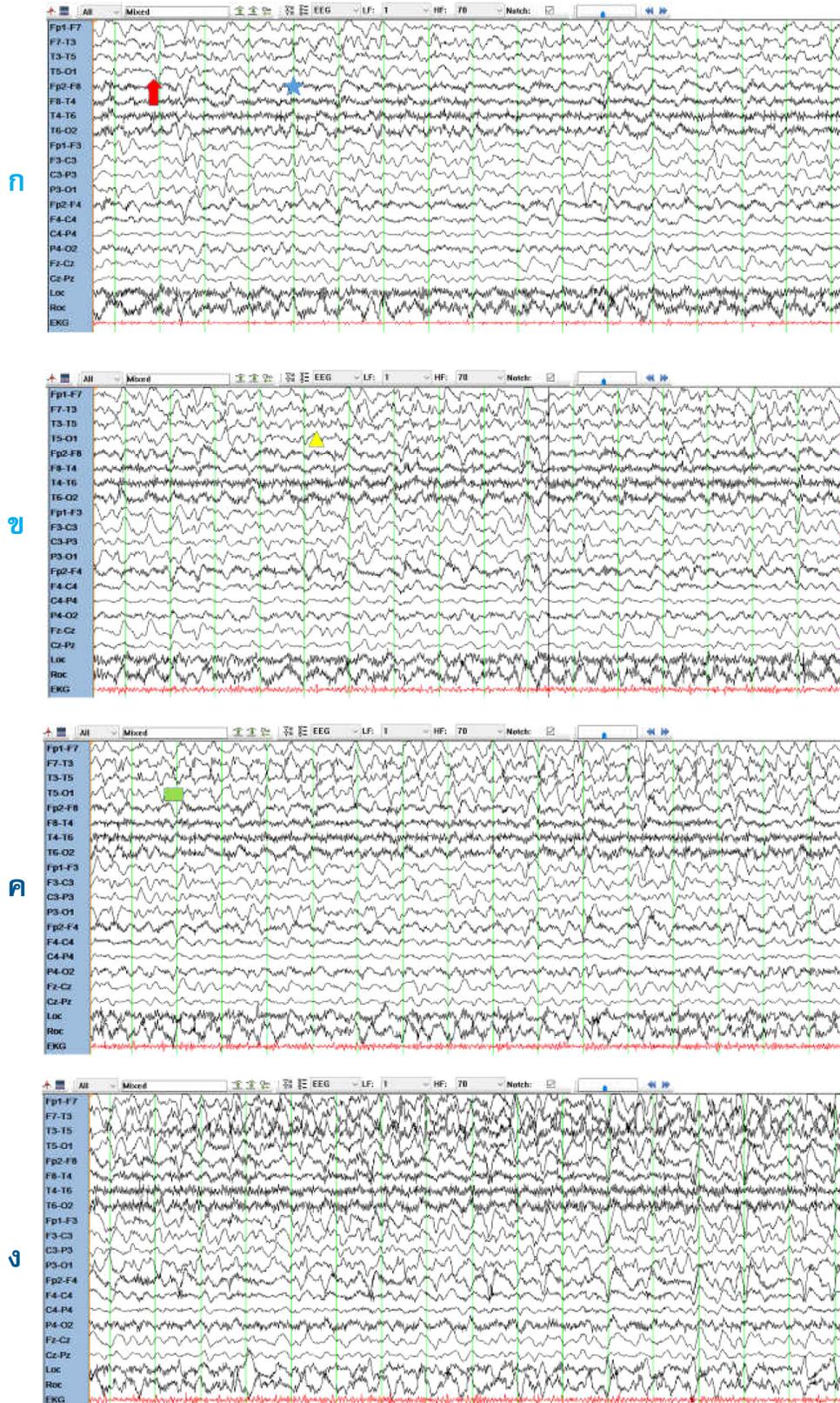
กลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากอาการชัก (seizure) กลายเป็นภาวะชักแบบต่อเนื่อง (status epilepticus) นั้นมีความซับซ้อน (complex interaction mechanism) ซึ่งประกอบไปด้วย 2 องค์ประกอบที่สำคัญคือ การเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์ประสาท (cellular level) และการเปลี่ยนแปลงระดับเครือข่ายของเซลล์ประสาท (network level)²³

4.1 การเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์ประสาท (cellular level) จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ปัจจุบันเราพอทราบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญดังต่อไปนี้

4.1.1 การเปลี่ยนแปลงการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase pump ในภาวะปรกตินั้น Na^+/K^+ ATPase pump จะทำหน้าที่รักษาศักย์ไฟฟ้าขณะพักที่เยื่อเซลล์ (resting membrane potential) ให้มีค่าประมาณ -66 mV ²⁴ โดยการ pump 3 Na^+ ion ออกจากเซลล์ ในขณะที่ pump 2 K^+ ion เข้าภายในเซลล์ ส่งผลให้ศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์มีค่าน้อยกว่า (เป็นลบ) เมื่อเทียบกับศักย์ไฟฟ้าภายนอกเซลล์ และการที่ศักย์ไฟฟ้าขณะพักที่เยื่อเซลล์มีค่าเป็นลบ จะทำให้เซลล์อยู่ในภาวะที่ถูกกระตุ้นให้เกิดศักยะงาน (action potential) ได้ยาก และทำให้ไม่อยู่ในภาวะไวต่อการกระตุ้นของเซลล์ประสาท (neuronal hyperexcitability)²⁵ ดังนั้นการทำงานของผิดปกติของ Na^+/K^+ ATPase pump จะ

ทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในภาวะที่ไวต่อการกระตุ้นและนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงจากอาการชัก (seizure) ให้กลายเป็นภาวะชักแบบต่อเนื่อง (status epilepticus) ได้

4.1.2 การควบคุมสมบัติการทำให้เกิด excitatory synapse เมื่อมีการกระตุ้นที่ gamma-aminobutyric acid (GABA_A) receptor (sustained excitatory GABA_A signaling) ในภาวะปรกตินั้นเมื่อมีการกระตุ้นที่ GABA_A receptor จะเกิดการไหลเข้าของ Chloride (Cl^-) เข้าสู่เซลล์ และทำให้เกิด inhibitory synapse เซลล์จะอยู่ในภาวะที่ถูกกระตุ้นได้ยากและการทำงานของเซลล์ประสาทจะลดลง กลไกที่สำคัญที่ทำให้ GABA_A receptor ทำหน้าที่ inhibitory synapse คือการที่เซลล์สามารถรักษาปริมาณ Cl^- ภายในเซลล์ให้ต่ำตลอดเวลา (maintaining low intraneuronal Cl^- levels) เพื่อเตรียมพร้อมต่อการไหลเข้าของ Cl^- ในขณะที่เกิดการกระตุ้นที่ GABA_A receptor จากการศึกษาในหนูพบว่าเซลล์ประสาทของหนูที่เพิ่งคลอด (เปรียบเทียบกับเซลล์ประสาทของทารกแรกคลอด) จะมีปริมาณ Cl^- ภายในเซลล์สูง ทำให้เมื่อมีการกระตุ้นที่ GABA_A receptor จะเกิดการไหลออกของ Cl^- แทนที่จะเป็นการไหลเข้า ส่งผลให้ศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์มีค่าเป็นบวก (ศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์มีค่าเป็นบวก) และทำให้เกิด excitatory synapse เซลล์อยู่ในภาวะถูกกระตุ้นได้ง่าย เกิด giant depolarizing potentials (GDPs)²⁶⁻²⁸ การที่ immature neurons มีปริมาณ Cl^- ภายในเซลล์สูงนั้นเกิดจากการทำงานของ $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ cotransporter isoform 1 (NKCC1) ซึ่งทำให้มีการไหลเข้าเซลล์ของ Cl^- คู่มากับ Na^+ และ K^+ ion^{28,29} พบว่า excitatory synapse ที่เกิดจากการกระตุ้นที่ GABA_A receptor ใน immature brain นี้มีความสำคัญต่อพัฒนาการของเครือข่ายเซลล์ประสาท (development of neuronal network) ในช่วงวัยนี้ และเมื่อหนูโตขึ้น (เทียบได้กับเมื่อมนุษย์โตขึ้น) จะมีขบวนการที่ทำให้มีการขับ Cl^- ออกนอกเซลล์มากขึ้นเรื่อยๆ ส่งผลให้การทำหน้าที่ของ GABA_A receptor ค่อยๆเปลี่ยนจากการทำให้เกิด excitatory synapse กลายเป็น inhibitory synapse ซึ่งขบวนการนี้จะใช้ neuron-specific K^+/Cl^- cotransporter isoform 2



ภาพที่ 3 คลื่นไฟฟ้าสมองขณะผู้ป่วยมีอาการสับสน ก. เครื่องหมายลูกศร ชี้ให้เห็นคลื่นไฟฟ้าสมองก่อนมีอาการชักพบมี inter-ictal epileptiform discharges ที่บริเวณ temporo-parietal area ด้านซ้าย เครื่องหมายดาว ชี้ให้เห็นจุดเริ่มต้นของชักที่บริเวณ temporal area ด้านซ้าย ข, ค, ง เครื่องหมายสามเหลี่ยม และสี่เหลี่ยมผืนผ้า ชี้ให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองขณะมีอาการชักในเวลาต่อมาที่ชัดเจนขึ้นเรื่อยๆ ที่สมองซีกซ้าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณ temporal area

(KCC2) ในการขับ Cl^- ออกจากเซลล์ คู่ไปกับ K^+ ion เพื่อทำให้ปริมาณ Cl^- ภายในเซลล์อยู่ในระดับต่ำ ร่วมกับการที่มีปริมาณของ NKCC1 ลดลงใน mature neurons³⁰

ในภาวะที่เกิดพยาธิสภาพที่เซลล์ประสาทในโรคต่างๆ โดยเฉพาะในภาวะที่ทำให้เกิดอาการชัก พบว่ามีความผิดปกติของการทำงานของ KCC2 โดยมีการทำงานลดลง (downregulation) ของ KCC2 ส่งผลให้การขับออกของ Cl^- ลดลง ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ Cl^- ภายในเซลล์และทำให้เกิด excitatory synapse เซลล์อยู่ในภาวะถูกกระตุ้นได้ง่าย นอกจากนี้พบว่าในผู้ป่วยโรคลมชักอาจมีความผิดปกติของ NKCC1 นั่นคือการที่มีปริมาณ NKCC1 มาก (upregulation) เหมือนกันกับที่พบใน immature neurons ส่งผลให้เกิดการไหลเข้าของ Cl^- เข้ามาภายในเซลล์มากขึ้น ส่งผลให้เซลล์อยู่ในภาวะไวต่อการกระตุ้น³¹

4.1.3 ความผิดปกติของเกลีย โดยเฉพาะ astrocyte จะมีผลให้สูญเสียการควบคุมสภาวะสมดุล (homeostasis) ของการสร้างและการขนส่งพลังงาน การชำระโปแตสเซียมออกจากภายนอกเซลล์ (potassium buffering) และปริมาณ glutamate ซึ่งสุดท้ายแล้วมีผลให้เซลล์ประสาททำงานผิดปกติ รวมไปถึงการทำให้เกิดอาการชักและโรคลมชัก มีหลักฐานทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ว่าความผิดปกติของเกลียขึ้นเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคลมชัก^{32, 33}

4.1.4 การเปลี่ยนแปลงของตัวรับสารสื่อประสาท (neurotransmitter receptor) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ที่เรียกว่า ขบวนการ “receptor trafficking” จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า เมื่อมีอาการชักที่ยาวนาน (นานในรอบเวลาวินาที่ถึงนาที) จะมีการเปลี่ยนแปลงของตัวรับสารสื่อประสาท โดยที่มีการลดลงของ GABA_A receptor ในขณะที่มีการเพิ่มขึ้นของ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ส่งผลให้เซลล์อยู่ในภาวะไวต่อการกระตุ้น ขบวนการ receptor trafficking นี้เป็นเหตุผลที่สำคัญที่อธิบายเรื่องการไม่ตอบสนองต่อยาชักในผู้ป่วยที่มีอาการชักเป็นเวลานาน เนื่องจากไม่มีหรือมีปริมาณลดลงของ GABA_A receptor ทำให้ยากันชักที่ออกฤทธิ์ที่ GABA_A

receptor ไม่สามารถจับกับ receptor เพื่อกระตุ้นให้เกิด inhibitory synapse ได้^{34, 35}

4.2 การเปลี่ยนแปลงระดับเครือข่ายของเซลล์ประสาท (network level)

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และรอยโรคที่พบจากภาพ magnetic resonance imaging (MRI) ในผู้ป่วยที่มีอาการชักหรือภาวะชักแบบต่อเนื่อง พบว่าเมื่อจุดกำเนิดชักเกิดขึ้นที่ผิวสมอง (cortex) และมีการกระจายของชักนั้นมาที่ thalamus หรือ hippocampus ผ่านทาง cortico-thalamic หรือ cortico-hippocampal pathway จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นย้อนกลับไปจุดกำเนิดชักที่ผิวสมอง (positive feedback loop) และทำให้เกิดอาการชักที่ต่อเนื่อง (perpetuate seizure activity)²³

5. แนวปฏิบัติการให้การรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องตาม 2016 American Epilepsy Society (AES) guideline

ที่ผ่านมาแนวปฏิบัติ (guideline) การให้การรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องนั้นมีความหลากหลายมาก บาง guideline จัดทำขึ้นเพื่อการนำมาใช้ในระดับสถาบัน สมาคมวิชาชีพ หรือระดับประเทศ สำหรับ guideline ที่จัดทำขึ้นในระดับนานาชาติ (international guideline) นั้นจนถึงปัจจุบันมี 4 guidelines ได้แก่ 1) 1993 The Epilepsy Foundation of America’s Working Group on Status Epilepticus guideline³⁶; 2) 2010 The European Federation of Neurological Societies (EFNS) guideline³⁷; 3) 2012 Neurocritical Care Society (NCS) guideline¹⁰; และ 4) 2016 American Epilepsy Society (AES) guideline³⁸

บทความนี้จะกล่าวถึง international guideline ล่าสุดของ American Epilepsy Society (AES) guideline ซึ่งตีพิมพ์เมื่อ ค.ศ. 2016³⁸ guideline นี้เป็น guideline สำหรับการให้การรักษา convulsive status epilepticus ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ (ภาพที่ 4)

ข้อสังเกตสำหรับ 2016 AES guideline นี้ ใน third therapy phase สามารถให้ anesthetic drugs หรือยาที่

Time line	Interventions
0-5 min Stabilization phase	1. Stabilize patient (airway, breathing, circulation, disability -neurologic exam) 2. Time seizure from its onset, monitor vital signs 3. Assess oxygenation, give oxygen via nasal cannula/mask, consider intubation if respiratory assistance needed 4. Initiate EEG monitoring 5. Collect finger stick blood glucose, if glucose < 60 mg/dl then give - 100 mg thiamine IV then 50 ml D50WIV 6. Attempt IV access and collect electrolytes, hematology, toxicology screen, (if appropriate) anticonvulsant drug levels
5-20 min Initial therapy phase	A benzodiazepine is the initial therapy of choice (Level A): Choose <u>one</u> of the followings; IV diazepam (0.15-0.2 mg/kg dose, max 10 mg/dose, may repeat dose once, Level A OR IV midazolam (10 mg for > 40 kg, 3 mg for 13-40 kg, single dose, Level A)
20-40 min Second therapy phase	There is no evidenced based preferred second therapy of choice (Level U): Choose <u>one</u> of the following second line options and give as a single dose IV fosphenytoin (20 mg PE/kg, max: 1500 mg PE/dose, sinle dose, Level U) OR IV valproic acid (40 mg/kg, max: 3000 mg dose, single dose, Level B) OR IV levetiracetam (60 mg/kg, max: 4500 mg dose, single dose, Level U)
40-60 min Third therapy phase	There is no clear evidence to guide therapy in this phase (Level U): Choices include: repeat second line therapy or anesthetic doses of either thiopental, midazolam, pentobarbital, or propofol (all with cEEG monitoring)

ภาพที่ 4 แนวปฏิบัติการให้การรักษากาภาวะชักแบบต่อเนื่อง 2016 American Epilepsy Society (AES) guideline

อยู่ใน second therapy phase ได้ ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงของอาการชักและความพร้อมที่จะย้ายผู้ป่วยเข้าไปดูแลใน intensive care unit หากมีการเลือกใช้ anesthetic drugs

6. ข้อตกลงแนวปฏิบัติในการหาสาเหตุและแนวทางการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องที่สามารถใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติของประเทศไทยในระดับโรงพยาบาลศูนย์

ปัญหาหนึ่งที่สำคัญในการนำ guideline ต่างๆ มาใช้ในเวชปฏิบัติจริงนั้นคือ ไม่สามารถให้การดูแลรักษาได้ตาม guideline เนื่องจากความพร้อมในแต่ละโรงพยาบาลไม่เท่ากัน ในบริบทของประเทศไทยนั้นระดับความพร้อม

ของแต่ละโรงพยาบาลมีความแตกต่างกัน การนำ international guideline มาใช้อาจทำได้ยาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องขีดจำกัดของการหาสาเหตุของภาวะชักแบบต่อเนื่อง และชนิดของยากันชักที่มีใช้ในแต่ละโรงพยาบาล ผู้เขียนและคณะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชักในประเทศไทยและตัวแทนแพทย์ประสาทวิทยาจากโรงพยาบาลศูนย์ในภาคต่างๆ ของประเทศ ได้มารวมตัวกันเพื่อหาข้อตกลงแนวปฏิบัติในการหาสาเหตุและแนวทางการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องที่สามารถใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติในระดับโรงพยาบาลศูนย์ของประเทศไทย (ตารางที่ 3 และ 4) โดยใช้วิธี modified Delphi method ในการหาข้อตกลง⁹⁹

ตารางที่ 3 ข้อตกลงแนวปฏิบัติในการหาสาเหตุของภาวะชักแบบต่อเนื่อง

Timing since seizure onset (within minutes/hours)	Initial investigations
5 min	Oximetry or ABG
5 min	CBC, glucose (DTx and serum), serum sodium, serum calcium, serum magnesium, BUN/creatinine, LFT; urinalysis ¹ ; AED levels ²
1 h	Lumbar puncture (LP) ^{3, 4} (cell count, glucose, protein, gram stain and bacterial culture; HSV type I and II ⁵)
4 h	Head CT with contrast study ⁶
Timing since once all initial tests are all negative (within hours)	Investigations when initial tests are all negative
24 h	Repeated LP Serum and/or CSF autoimmune and paraneoplastic antibodies testing; CSF for less common viral encephalitis ⁷ ; CSF lactate, serum VDRL; serum TSH, anti-TPO, anti-thyroglobulin; serum testing for scrub typhus ⁸ Toxicology screen and comprehensive toxicology panel ⁹ ; CSF cytology and/or flow cytometry ¹
48 h	Brain MRI with contrast study ⁶
Timing since once all previous tests are all negative (within hours)	Investigations when etiology of status epilepticus remains indeterminate
24 h	Serum porphyrins ^{1, 10, 12} ; serum heavy metals ^{1, 12} ; mitochondrial gene mutation ^{1, 11, 12}

¹ If clinically indicated² Only in patients with known history of epilepsy³ Indicated in patients with

- Antecedent infectious symptoms, either fever or hypothermia, or a suppressed immune system
- No alternative etiology for their SE identified after obtaining a history, basic laboratory investigation, and neuroimaging

⁴ Unless the suspicion of CNS infection is high, brain imaging (usually a CT scan) should be performed before a LP is performed⁵ If there was clinical suspicion (i.e. behavioral changes/ confusion/ psychosis prior to seizures, with or without fever)⁶ Unless contraindicated (i.e. markedly impaired renal function; in this case imaging studies without contrast study are acceptable)⁷ i.e. viral PCR for other Herpesviridae (varicella zoster, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, HHV 6, HHV 7), Flaviviridae (dengue, Zika, yellow fever, West Nile virus, Japanese encephalitis virus, St Louis encephalitis virus, eastern equine encephalomyelitis virus, western equine encephalomyelitis virus), enterovirus, influenza⁸ If there was antecedent or current history of fever⁹ i.e. isoniazid, TCA, theophylline, cocaine, sympathomimetics, alcohol, organophosphate, cyclosporine¹⁰ With appropriate tests¹¹ If there was elevated CSF lactate¹² It is optional to be done if the patient's finance and the hospital's laboratory capacity are not an issue.

Note: We did not include chest/abdomen/pelvis CT as an early investigation for SE, but it can be done to help for selecting an appropriate treatment once the patients are serologically proved to have autoimmune or paraneoplastic encephalitis

ตารางที่ 4 ข้อตกลงแนวปฏิบัติในการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง

Definition	Status epilepticus (SE) is defined as 5 min or more of (i) continuous clinical and/or electrographic seizure activity or (ii) recurrent seizure activity without recovery (returning to baseline) between seizures	
	Refractory SE is used to define patients who continue to experience either clinical or electrographic seizures after receiving adequate doses of an initial benzodiazepine followed by a second acceptable antiepileptic drug (AED)	
Goal of SE treatment	Termination of clinical and electrographic seizures	
Timing since seizure onset	Initial management and first-line drug	Monitoring
At 5-10 min	Non-invasive oxygen therapy; consider intubation ¹ and/or ICU admission ² in some patients Give continuous IV fluid ³	- O ₂ saturation, BP, and HR (maintain SBP at normal or high-normal levels)
	If glucose < 60 mg/dl, give IV thiamine 100 mg and then IV bolus injection of 50 ml of 50% glucose	- body temperature ^a - periodically check bicarbonate ^b
	Administer IV diazepam (DZP) ⁴ at dose of 0.15-0.2 mg/kg/dose, maximum up to 10 mg per dose, can be repeated for another dose if seizures do not stop after 5 min	
Timing since giving DZP	Second-line drug (i.e. seizures still continue after the first-line drug)	Monitoring
At 15 min	Consider administer IV phenytoin ^{5, 6, 7} unless contraindicated Alternative drugs: IV valproic acid ⁸ and IV levetiracetam ⁹	- ECG and BP
Timing since giving the second-line drug	Third-line drug ¹⁰ (i.e. seizures still continue after the second-line drug)	Monitoring
At 20 min	Consider administer IV infusion midazolam ¹¹ Alternative drugs: IV pentobarbital ¹² /thiopental ¹³ , IV propofol ¹⁴ , IV lacosamide ¹⁵ , IV phenobarbital ¹⁶	- O ₂ saturation, BP - Propofol: ECG, CPK, bicarbonate
	Treatment of super-refractory SE (i.e. seizures still continue after 24-hour administration of anesthetic agents)	Monitoring
	Pharmacological therapies: ketamine ¹⁷ , corticosteroids, inhaled anesthetics, and immunomodulations (i.e. IVIg or plasma exchange) Non-pharmacological therapies ¹⁸ : vagus nerve stimulation, ketogenic diet, hypothermia, electroconvulsive therapy (ECT), transcranial magnetic stimulation (TMS), and surgical treatment	- Ketamine: BP
	Drug withdrawal After clinical and electrographic seizures disappear for 24 hours, anti-seizure drugs are then gradually withdrawn	

ตารางที่ 4 (ต่อ) ข้อตกลงแนวปฏิบัติในการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง

Long-term antiepileptic drugs
<p>Indicated in the following conditions;</p> <ul style="list-style-type: none"> - known case of epilepsy - remote structural brain lesions - If there is no cause of SE identified or in cases with acute brain lesion, the decision to initiate long-term AED should be individualized. Epileptiform EEG abnormalities support a recommendation to start long-term AED

- ¹ Intubation should be performed either in GCSE or nonconvulsive SE (NCSE) if airway/gas exchange is compromised or elevated intracranial pressure
- ² SE patients (GCSE/NCSE) with either intubation or anesthetic agents should be admitted in ICU
- ³ Avoid overhydration
- ⁴ Administer DZP only to patients with active convulsions [5-min continuing seizures or repeated seizures without return to baseline lasting more than 5 min in both generalized convulsive status epilepticus (GCSE) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE)]. If seizures have already stopped and the patient's condition does not fulfill the definition of status epilepticus, instead of diazepam longer-acting second-line agents (i.e. phenytoin, valproic acid, levetiracetam) are preferred
- ⁵ Phenytoin (PHT) should be diluted in 50-100 ml of normal saline and loaded at dose of 20 mg/kg/dose at maximum rate of 50 mg/min. After loading if seizures do not stop after 10 min, additional dose of PHT 5 mg/kg/dose can be given, up to the total maximum dose of 30 mg/kg. Maintenance dose at 5-7 mg/kg/day in three divided dose.
- ⁶ IV PHT should be avoided in patients with currently known hypokalemia and hypomagnesemia
- ⁷ PHT should be administered cautiously to patients with known cardiac conduction abnormalities. The PHT infusion should be slowed or stopped if significant hypotension develops or the QT interval widens or if arrhythmia develops.
- ⁸ Valproic acid (VPA) should be loaded at 20-40 mg/kg at the rate of 3-6 mg/kg/min, may give additional dose of 20 mg/kg at 10 min after loading. Maintenance dose at 30-60 mg/kg/day in two divided doses or continuous infusion.
- ⁹ Levetiracetam (LEV) should be loaded at 1,000-3,000 mg at the rate of 2-5 mg/kg/min. Maintenance dose at 2-4 g/day in two divided doses
- ¹⁰ In case of GCSE and subtle status we should proceed immediately to the infusion of anesthetic doses of midazolam, propofol or barbiturates. However, in case of NCSE who are hemodynamically stable and have not required intubation we should postpone anesthetic drugs and try another not previously used non-anesthetic drugs, i.e. PHT, VPA, or LEV
- ¹¹ Midazolam: 0.1 mg/kg bolus at an infusion rate of 2 mg/min, followed by 0.05-2 mg/kg/h continuous infusion (CI). If there is breakthrough SE, consider giving 0.1 mg/kg bolus and increasing CI rate by 0.05-0.1 mg/kg/h every 3-4 h
- ¹² Pentobarbital: 5-15 mg/kg bolus at an infusion rate \leq 50 mg/min, may give additional 5-10 mg/kg, followed by 0.5-5 mg/kg/h CI. If there is breakthrough SE, consider giving 5 mg/kg bolus and increasing CI by 0.5-1 mg/kg/h every 12 h
- ¹³ Thiopental: 2-7 mg/kg bolus at an infusion rate \leq 50 mg/min, followed by 0.5-5 mg/kg/h CI. If there is breakthrough SE, consider giving 1-2 mg/kg bolus and increasing CI rate by 0.5-1 mg/kg/h every 12 h
- ¹⁴ Propofol: 1-2 mg/kg bolus, followed by at 20 mcg/kg/min CI, may increase up to 30-200 mcg/kg/min CI. Use caution when administering high doses (>80 mcg/kg/min) for extended periods of time (i.e., > 48 h)
- ¹⁵ Lacosamide should be loaded at 200-400 mg (200 mg IV over 15 min), followed by 100-200 mg every 12 h. Maintenance dose at 400-600 mg/day in two divided doses.
- ¹⁶ Phenobarbital: 15-20 mg/kg loading at the rate of 50-100 mg/min, may give additional dose of 5-10 mg/kg at 10 min after loading. Maintenance dose at 1-4 mg/kg/day in two divided doses.
- ¹⁷ Ketamine: 1.5 mg/kg every 3 to 5 min until seizure stops, up to a maximum of 4.5 mg/kg, followed by 20 mg/kg/min (1.2 mg/kg/h) CI. If there is breakthrough seizure, consider giving 1.5 mg/kg bolus and increasing CI rate by 10-20 mg/kg/min until seizure control is established. Maintenance dose at 5 to 125 mg/kg/min (0.3-7.5 mg/kg/h)
- ¹⁸ These are optional to be given, depending upon the patient's finance and current capacity of the hospitals.
- ^a Avoid and prevent significant hyperthermia
- ^b Give bicarbonate only if SE patients have severe metabolic acidosis

Note: The electroencephalography (EEG) was not included in this consensus since this was developed for the Tele-cRCT⁴⁰ study where as the study protocol all patients are subject to be allocated to undergo EEG recording either continuous or routine EEG and also intended to be generalized to be used in other regional hospitals in Thailand where few of them have EEG service for critically ill adult patients.

7. การศึกษาล่าสุดเกี่ยวกับการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง (Recent studies in status epilepticus management)

ยากันชักที่อยู่ใน First therapy phase ของ 2016 American Epilepsy Society (AES) guideline นั้นมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็น Class I รับรอง แต่ยังไม่มีการศึกษา Class I ใดที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ยืนยันว่ายาชนิดใดเป็นยาที่มีประสิทธิผลและปลอดภัยในการนำมาใช้ใน Second therapy phase ล่าสุดมีการตีพิมพ์ผลการศึกษารandomized controlled trial ที่ชื่อว่า “The Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT)” เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา 3 ชนิดคือ valproic acid, fosphenytoin, และ levetiracetam พบว่าประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา 3 ชนิดนี้ไม่แตกต่างกัน⁴¹

นอกจากยังมีผลการศึกษาที่ได้จาก registry ที่ชื่อว่า “Sustained Effort Network for treatment of Status Epilepticus (SENSE)” ซึ่งทำในกลุ่มประเทศในยุโรป 3 ประเทศได้แก่ เยอรมัน สวิสเซอร์แลนด์ และออสเตรเลีย ในเบื้องต้นข้อมูลจาก SENSE registry ชี้ให้เห็นว่าในเวชปฏิบัติจริงนั้น ยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดสำหรับการใช้เป็นที่ First therapy คือ benzodiazepines (BZDs) โดยที่ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของประสิทธิภาพระหว่างชนิดต่างๆของ BZDs และพบว่าการให้ขนาดของ BZDs ต่ำกว่าขนาดที่แนะนำตาม guideline มีผลต่อการที่ชักจะไม่หยุด นอกจากนี้พบว่าในเวชปฏิบัติของกลุ่มประเทศเหล่านี้มีการใช้ยาอื่นที่ไม่ใช่ BZDs เป็น First therapy อยู่ประมาณ 15% ซึ่งส่วนใหญ่คือ levetiracetam ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพในการหยุดชักไม่แตกต่างกับ BZDs⁴²

ความเร่งด่วนและเวลาที่เหมาะสมในการให้ anesthetic drugs จากการศึกษาล่าสุดพบว่าการให้ anesthetic drugs ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากที่ผู้ป่วยติดต่อยากันชัก (refractory status epilepticus) (ติดต่อยากันชัก 2 ชนิด โดยที่ยาหนึ่งในนั้นคือ BZDs) จะทำให้หน้าที่การทำงานของสมองของผู้ป่วยดีกว่าการให้ anesthetic drugs หลัง

48 ชั่วโมง และทำให้ลดความจำเป็นที่ต้องปรับ anesthetic drugs จนทำให้เกิด burst suppression ลดอัตราการการใช้ thiopental และทำให้ระยะเวลาของภาวะชักต่อเนื่องสั้นลง⁴³

การให้ corticosteroids ในผู้ป่วย refractory status epilepticus และ super-refractory status epilepticus [อาการชักต่อเนื่องหรือเกิดซ้ำที่ยาวนานกว่า 24 ชั่วโมง หลังจากได้ anesthetic agents⁴⁴] จนถึงปัจจุบันพบว่าการให้ corticosteroids จะมีผลดีในการหยุดชักและทำให้น้ำที่การทำงานของสมองของผู้ป่วยดีขึ้นในผู้ป่วยที่สาเหตุของภาวะชักแบบต่อเนื่องนั้นเกิดจากการอักเสบ (inflammation process) เช่น autoimmune encephalitis เป็นต้น แต่ยังไม่มีความชัดเจนในการนำไปใช้ในภาวะชักแบบต่อเนื่องที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ⁴⁵

8. การนำการบันทึกคลื่นไฟฟ้าสมองแบบต่อเนื่อง (continuous electroencephalography monitoring; cEEG) มาใช้ในการวินิจฉัยและการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง

ตาม 2012 Neurocritical Care Society (NCS) guideline¹⁰ และ 2016 American Epilepsy Society (AES) guideline³⁸ แนะนำให้มีการทำ cEEG เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะ NCS/NCSE และช่วยในการพิจารณาให้ยากันชักที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดในการทำ cEEG ในหลายโรงพยาบาลยังไม่สามารถทำการตรวจ cEEG ได้ นอกจากนี้ที่ผ่านมาเรายังไม่มีความชัดเจนเชิงประจักษ์ที่ยืนยันว่าการตรวจ cEEG จะช่วยให้หน้าที่การทำงานของสมองของผู้ป่วยที่มีภาวะชักแบบต่อเนื่องดีขึ้น หรืออัตราการตายลดลง ล่าสุดมีการศึกษาที่ชื่อว่า “Continuous EEG Randomized Trial in Adults (CERTA)”⁴⁶ ที่ศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตายของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ cEEG (บันทึกคลื่นไฟฟ้าสมอง 30-48 ชั่วโมง)เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจแบบระยะสั้น (บันทึกคลื่นไฟฟ้าสมอง 20 นาที 2 ครั้งห่างกัน 48 ชั่วโมง) ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตายไม่แตกต่างกัน ถึงแม้ว่าการตรวจ cEEG จะทำให้พบชักมากขึ้นและนำไปสู่การปรับยากันชักที่มากกว่าใน

กลุ่มที่ได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองแบบระยะสั้น ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าในที่มีข้อจำกัดในการทำ cEEG อาจพิจารณาทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองแบบระยะสั้นแทนได้ อย่างไรก็ตามการนำผลการศึกษานี้ไปใช้อาจมีข้อควรระวังคือ กลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ค่อนข้างมีความหลากหลายของสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยซึมและความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกัน ดังนั้นในอนาคตจึงควรมีการศึกษาที่รวบรวมผู้ป่วยที่มีความจำเพาะมากขึ้นเพื่อหาข้อสรุปที่แน่ชัดถึงประโยชน์ที่ได้จากการทำ cEEG ในแต่ละประเภทของผู้ป่วย

ผู้เขียนและคณะวิจัย ได้กำลังดำเนินการงานวิจัยในลักษณะเดียวกับ CERTA ในประเทศไทย มีชื่อว่า “Efficacy and economic evaluation of delivery of care with tele-continuous EEG in critically ill patients: a multicentre, randomised controlled trial (Tele-cRCT) study” โดยความร่วมมือระหว่างศูนย์โรคลมชัก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และภาควิชาโรคบาดวิद्याคณิกและชีวสถิติ คณะแพทยศาสตร์ รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับโรงพยาบาลศูนย์ของประเทศไทย 6 แห่งได้แก่ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โรงพยาบาลพุทธชินราช โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี และโรงพยาบาลหาดใหญ่ การศึกษานี้ต้องการศึกษาประสิทธิผลและค่าความคุ้มทุนของการทำ cEEG ว่ามีส่วนช่วยในการทำให้หน้าที่การทำงานของผู้ป่วยดีขึ้นหรือไม่ หากเราสามารถค้นหาอาการชัก โดยเฉพาะ NCS/NCSE ได้เร็วและให้การรักษาได้รวดเร็ว โดยจะมีคณะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคลมชักเป็นผู้แปลผลคลื่นไฟฟ้าสมองผ่านระบบแพทย์ทางไกล (tele-EEG)⁴⁰

9. การรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องด้วยการผ่าตัด (Surgical treatment of status epilepticus)

มีรายงานผลลัพธ์ของการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องด้วยการผ่าตัดไม่มากนัก ทั้งหมดเป็นรายงานผู้ป่วย

(case report) และรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) ที่มีภาวะชักแบบต่อเนื่องที่ดื้อต่อยาชัก (refractory status epilepticus) และ super-refractory status epilepticus สาเหตุภาวะชักของผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดมีความหลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีรอยโรค (nonlesional); hippocampal sclerosis; autoimmune encephalitis; intracerebral hemorrhage; focal cortical dysplasia; และไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยยากันชักหลายชนิดแล้ว แต่ยังคงมีภาวะชักแบบต่อเนื่อง การผ่าตัดส่วนใหญ่คือการผ่าตัด focal resection นำจุดกำเนิดชักออก นอกจากนี้ยังมีการทำ multiple subpial resection (MST); functional hemispherectomy; และ corpus callosotomy การระบุจุดกำเนิดชักเพื่อการผ่าตัดนั้น จำเป็นต้องมีการตรวจเพิ่มเติมที่นอกเหนือไปจาก MRI โดยเฉพาะในรายที่ไม่มีรอยโรคจาก MRI การตรวจเพิ่มเติมได้แก่ single photon emission computed tomography (SPECT); proton emission tomography (PET); EEG source localization; รวมไปถึงการทำ intraoperative หรือ extraoperative electrocorticography ผลการผ่าตัดพบว่าส่วนหนึ่งให้ผลดีสามารถหยุดอาการชักได้ อย่างไรก็ตามปัจจุบันเรายังไม่ทราบถึงเวลาที่เหมาะสมที่จะพิจารณาผ่าตัดและยังไม่ทราบแน่ชัดถึงวิธีการผ่าตัดที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะชักแบบต่อเนื่องที่ดื้อต่อยาชัก⁴⁷⁻⁵⁰

10. บทสรุป และการนำไปใช้ทางคลินิก (Summary and clinical implications)

ในช่วง 5-10 ปีที่ผ่านมามีองค์ความรู้เกี่ยวกับภาวะชักแบบต่อเนื่องเพิ่มขึ้นในหลายประเด็น ไม่ว่าจะเป็นเกณฑ์การวินิจฉัย การแบ่งประเภทของภาวะชักแบบต่อเนื่อง กลไกที่ทำให้เกิดภาวะชักแบบต่อเนื่องซึ่งจะนำไปสู่การหายหรือวิธีการใหม่ๆที่นำมาใช้รักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง มีแนวปฏิบัติ (guideline) สำหรับการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่องที่เป็นที่ยอมรับในระดับนานาชาติ มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็น Class I มากขึ้นเพื่อยืนยันประสิทธิผลของการรักษาของยาในกลุ่ม First และ Second

therapy มีการให้ความสำคัญกับการเฝ้าติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองด้วยการทำ cEEG เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและการรักษาภาวะชักแบบต่อเนื่อง นอกจากนี้ยังมีรายงานเพิ่มขึ้นเรื่อยๆของผลลัพธ์ที่ได้จากการรักษาด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีภาวะชักแบบต่อเนื่องที่ติดต่อกันชัก ความรู้เหล่านี้จะช่วยให้แพทย์สามารถนำไปใช้เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะชักแบบต่อเนื่องได้อย่างมั่นใจมากขึ้น และช่วยให้ผู้ป่วยมีหน้าที่การทำงานของสมองที่ดีขึ้น และอัตราการตายน้อยลง

เอกสารอ้างอิง

1. Lv RJ, Wang Q, Cui T, Zhu F, Shao XQ. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis. *Epilepsy Res* 2017;136:12-7.
2. Tiamkao S, Pranbul S, Sawanyawisuth K, Thepsut-hammarat K. A national database of incidence and treatment outcomes of status epilepticus in Thailand. *Int J Neurosci* 2014;124(6):416-20.
3. Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Arch Neurol* 2010;67(8):931-40.
4. Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: a review. *Epilepsy Res* 2011;93(1):1-10.
5. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135(Pt 8):2314-28.
6. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515-23.
7. Wong M, Wozniak DF, Yamada KA. An animal model of generalized nonconvulsive status epilepticus: immediate characteristics and long-term effects. *Exp Neurol* 2003;183(1):87-99.
8. Shirasaka Y. Lack of neuronal damage in atypical absence status epilepticus. *Epilepsia* 2002;43(12):1498-501.
9. Genton P, Ferlazzo E, Thomas P. Absence status epilepsy: delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008;49(4):642-9.
10. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17(1):3-23.
11. Limotai C, Ingsathit A, Thadanipon K, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. How and Whom to Monitor for Seizures in an ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2019;47(4):e366-e73.
12. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(1):120-2.
13. Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006;47(9):1499-503.
14. Dobesberger J, Ristić AJ, Walser G, Kuchukhidze G, Unterberger I, Höfler J, et al. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures--A video-EEG analysis. *Epilepsy Behav* 2015;49:111-7.
15. Kimura K, Minematsu K, Yasaka M, Wada K, Yamaguchi T. The duration of symptoms in transient ischemic attack. *Neurology* 1999;52(5):976-80.
16. Weimar C, Kraywinkel K, Rödl J, Hippe A, Harms L, Kloth A, et al. Etiology, duration, and prognosis of transient ischemic attacks: an analysis from the German Stroke Data Bank. *Arch Neurol* 2002;59(10):1584-8.
17. Kim JS. Symptoms of transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci* 2014;33:82-102.
18. Davidson E, Rotenberg Z, Fuchs J, Weinberger I, Agmon J. Transient ischemic attack-related syncope. *Clin Cardiol* 1991;14(2):141-4.
19. Caplan LR. Delirium: a neurologist's view--the neurology of agitation and overactivity. *Rev Neurol Dis* 2010;7(4):111-8.

20. Black DW. Mental changes resulting from subdural haematoma. *Br J Psychiatry* 1984;145:200-3.
21. Moster ML, Johnston DE, Reinmuth OM. Chronic subdural hematoma with transient neurological deficits: a review of 15 cases. *Ann Neurol* 1983;14(5):539-42.
22. Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY. Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry Investig* 2011;8(4):275-87.
23. Burman RJ, Raimondo JV, Jefferys JGR, Sen A, Akerman CJ. The transition to status epilepticus: how the brain meets the demands of perpetual seizure activity. *Seizure* 2020;75:137-44.
24. Jessell TM, Siegelbaum SA, Kandel ER, Schwartz JH, AJ. H. Principles of Neural Science. 5th ed: McGraw-Hill Education; 2012.
25. Schomer DL, FHL dS. Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields: Oxford University Press; 2018.
26. Cherubini E, Rovira C, Gaiarsa JL, Corradetti R, Ben Ari Y. GABA mediated excitation in immature rat CA3 hippocampal neurons. *Int J Dev Neurosci* 1990;8(4):481-90.
27. Ben-Ari Y, Cherubini E, Corradetti R, Gaiarsa JL. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. *J Physiol* 1989;416:303-25.
28. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 2007;87(4):1215-84.
29. Dzhalal VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005;11(11):1205-13.
30. Uvarov P, Pruunsild P, Timmusk T, Airaksinen MS. Neuronal K⁺/Cl⁻ co-transporter (KCC2) transgenes lacking neurone restrictive silencer element recapitulate CNS neurone-specific expression and developmental up-regulation of endogenous KCC2 gene. *J Neurochem* 2005;95(4):1144-55.
31. Liu R, Wang J, Liang S, Zhang G, Yang X. Role of NKCC1 and KCC2 in Epilepsy: From Expression to Function. *Front Neurol* 2019;10:1407.
32. Bedner P, Dupper A, Hüttmann K, Müller J, Herde MK, Dublin P, et al. Astrocyte uncoupling as a cause of human temporal lobe epilepsy. *Brain* 2015;138(Pt 5):1208-22.
33. Jabs R, Seifert G, Steinhäuser C. Astrocytic function and its alteration in the epileptic brain. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 2:3-12.
34. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, Lumley L, Naylor D, Eavey R, et al. Benzodiazepine-refractory status epilepticus: pathophysiology and principles of treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1378(1):166-73.
35. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005;25(34):7724-33.
36. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270(7):854-9.
37. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010;17(3):348-55.
38. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16(1):48-61.
39. Limotai C, Boonyapisit K, Suwanpakdee P, Jirasakuldej S, Wangponpattanasiri K, Wongwiangiunt S, et al. From international guidelines to real-world practice consensus on investigations and management of status epilepticus in adults: A modified Delphi approach. *J Clin Neurosci* 2020;72:84-92.
40. Limotai C, Ingsathit A, Thadanipon K, Pattanaprateep O, Pattanateepapon A, Phanthumchinda K, et al. Efficacy and economic evaluation of delivery of care with tele-continuous EEG in critically ill patients: a

- multicentre, randomised controlled trial (Tele-cRCT) study protocol. *BMJ Open*. 2020;10(3):e033195.
41. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2103-13.
42. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol*. 2019;85(3):421-32.
43. Madžar D, Reindl C, Giede-Jeppe A, Bobinger T, Sprügel MI, Knappe RU, et al. Impact of timing of continuous intravenous anesthetic drug treatment on outcome in refractory status epilepticus. *Crit Care*. 2018;22(1):317.
44. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-18.
45. Pantazou V, Novy J, Rossetti AO. Intravenous Corticosteroids as an Adjunctive Treatment for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus: An Observational Cohort Study. *CNS Drugs* 2019;33(2):187-92.
46. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, Rüegg S, Zubler F, Novy J, et al. Continuous vs Routine Electroencephalogram in Critically Ill Adults With Altered Consciousness and No Recent Seizure: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020;77(10):1-8.
47. Basha MM, Suchdev K, Dhakar M, Kupsky WJ, Mittal S, Shah AK. Acute Resective Surgery for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *Neurocrit Care* 2017;27(3):370-80.
48. Vendrame M, Loddenkemper T. Surgical treatment of refractory status epilepticus in children: candidate selection and outcome. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17(3):182-9.
49. Ng YT, Kerrigan JF, Rekate HL. Neurosurgical treatment of status epilepticus. *J Neurosurg* 2006;105(5 Suppl):378-81.
50. Marashly A, Lew S, Koop J. Successful surgical management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) presenting with gelastic seizures in a 3 year old girl. *Epilepsy Behav Case Rep* 2017;8:18-26.

Olfactory Groove Schwannoma: Two Case Reports

นพ.รักไทย บุญเรือง*
นพ.ระวีวัชร บรณรักษ์ณา†
ศ.นพ.ชนพ ช่างโชติ‡

*หน่วยศัลยกรรมประสาท กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลตำรวจ
†กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลตำรวจ
‡ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ Abstract

ผู้เขียนรายงานผู้ป่วย olfactory groove schwannoma ขนาดใหญ่สองรายซึ่งพบได้น้อยมากและอภิปรายทฤษฎีการเกิดเนื้องอก schwannoma ในตำแหน่งนี้

รายที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 43 ปี มาด้วยอาการพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงมากขึ้นมาสองปี ได้รับการรักษาด้วยยาจิตเวช ต่อมาอาการเป็นมากขึ้นและเริ่มมีอาการได้กลิ่นลดลง ตรวจเพิ่มเติม พบก้อนเนื้องอกขนาด 4.8 x 4.6 x 4.3 ซม ที่กลางฐานกะโหลกส่วนหน้า ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเนื้องอกออกทั้งหมด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นเนื้องอกชนิด schwannoma (WHO 2016 grade I) หลังผ่าตัดไม่มีภาวะแทรกซ้อน ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ชีวิตได้ปกติและสามารถหยุดยาจิตเวชได้

รายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 50 ปี มาด้วยอาการปวดศีรษะมาสองปี ต่อมาปวดศีรษะมากขึ้นร่วมกับมีอาการแน่นจมูกและได้กลิ่นลดลง ตรวจเพิ่มเติม พบก้อนเนื้องอกใหญ่ขนาด 5.3 x 5.1 x 4.2 ซม ที่ฐานกะโหลกส่วนหน้าและทะเลฐาน cribriform plate ลงไปในช่องโพรงจมูก (ethmoid sinus) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเนื้องอกออกเกือบทั้งหมด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นเนื้องอกชนิด schwannoma (WHO 2016 grade I) หลังผ่าตัดไม่มีภาวะแทรกซ้อนและอาการปวดศีรษะหายสนิท

Authors presented two very rare cases of a large olfactory groove schwannoma. The theories of their origin are also discussed.

Case 1

A 43-year-old Thai male presented with progressive behavioral change for 2 years. Although he was treated with antipsychotic drugs, his symptoms were worsening after which he also noted decreased olfactory sensation. Radiologic investigations showed a large extra-axial frontal-based tumor, 4.8 x 4.6 x 4.3 cm, causing pressure effect to both frontal lobes. The tumor was totally removed. The pathological examination revealed schwannoma (WHO 2016 grade I). The postoperative course was uneventful. The patient could resume normal daily life, without antipsychotic drugs.

Case 2

A 50-year-old Thai female presented with progressive headache over 2-year duration. In addition, she experienced tight nose and decreased smelling sensation. CT and MRI brain showed a bulky extra-axial frontal based tumor, 5.3 x 5.1 x 4.2 cm, causing pressure effect to the left frontal lobe. The mass extended and penetrated the cribriform plate into the ethmoid sinus. The tumor was subtotally removed. Pathological examination revealed schwannoma (WHO 2016 grade I). No complications occurred, postoperatively. Headache was cured, and the nasal symptoms were improved.

บทนำ

Intracranial schwannoma เป็นเนื้องอกสมองที่พบได้ประมาณ 8% ของเนื้องอกสมองทั้งหมด มีต้นกำเนิดมาจาก Schwann cell ซึ่งเป็นเซลล์เยื่อหุ้มเส้นประสาท โดย vestibular schwannoma พบได้มากที่สุด รองลงมาคือ trigeminal schwannoma^{1,2} สำหรับเนื้องอก schwannoma ที่เกิดใน anterior cranial fossa หรือบริเวณ olfactory groove นั้นพบได้น้อยมาก เพราะตามทฤษฎีเส้นประสาทหลักในบริเวณดังกล่าว คือ olfactory bulb - olfactory tract ซึ่งไม่มี Schwann cell ที่จะเป็ต้นกำเนิดของเนื้องอก schwannoma ได้ จึงได้มีการเรียกชื่อเนื้องอกตำแหน่งนี้ตาม anatomical location แทน เช่น subfrontal schwannoma, frontal base schwannoma, anterior cranial fossa schwannoma และ olfactory groove schwannoma เป็นต้น^{3,4} อย่างไรก็ตาม มีรายงานการพบเนื้องอก schwannoma ในตำแหน่งนี้อยู่บ้าง แต่ก็เป็จำนวนน้อยมาก พบไม่ถึง 70 รายทั่วโลก^{5,6} โดยในประเทศไทย มีรายงานผู้ป่วยก่อนหน้านี้ 1 ราย⁷ สำหรับทฤษฎีการเกิดเนื้องอก schwannoma ในตำแหน่งนี้ จะมีการอธิบายต่อไปนี้

รายงานผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยชายอายุ 43 ปี เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย มาด้วยอาการพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงมากขึ้นมาสองปี เช่น ชอบพูดจาหยาบคาย ทำร้ายผู้อื่น มีความคิดจะเผาบ้านตัวเอง เป็นต้น ได้รับการรักษาด้วยยาจิตเวชอยู่ระยะหนึ่งแต่

อาการไม่ดีขึ้น ร่วมกับเริ่มมีอาการไตกลั่นลดลง ผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจ CT และ MRI สมอง พบก้อนเนื้องอกใหญ่ขนาด 5.3 x 5.1 x 4.2 ซม ที่กลางฐานกะโหลกส่วนหน้า และกดเบียดเนื้อสมองส่วนหน้า (frontal lobe) โดยเป็น mixed solid-cystic extra-axial mass และมีลักษณะเป็น heterogeneously rim-enhancing lesion (รูปที่ 1)

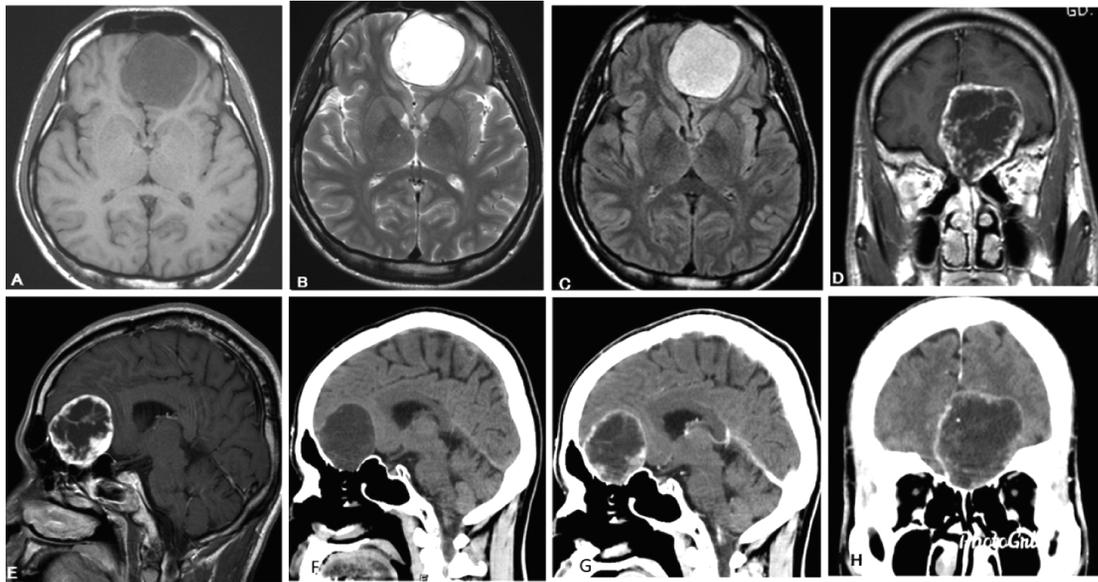
จากการตรวจร่างกายทางระบบประสาทไม่มีอาการอ่อนแรง ผู้ป่วยทำตามสั่งได้ดี แต่มีอาการสับสน

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกทั้งหมด โดยการผ่าตัด bifrontal craniotomy-anterior interhemispheric approach และมีการซ่อมฐานกะโหลกด้วย vascularized pericranial graft ร่วมกับการทำ frontal sinus cranialization (รูปที่ 2)

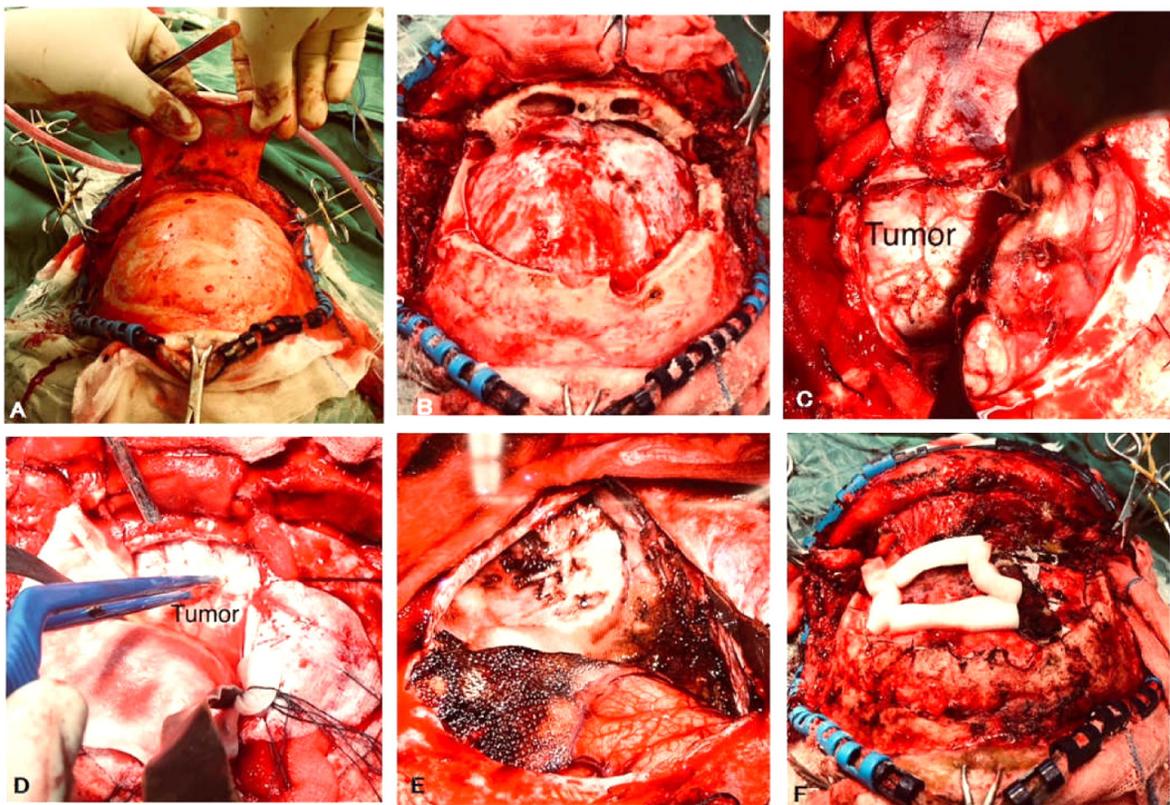
หลังผ่าตัดผู้ป่วยฟื้นตัวดี ไม่มีภาวะแทรกซ้อน อาการสับสนค่อยๆ ดีขึ้นอย่างชัดเจน จนสามารถกลับไปใช้ชีวิตปกติได้และไม่ต้องให้ยาจิตเวช ผู้ป่วยไม่มีภาวะ CSF rhinorrhea และจมูกยังสามารถรับกลิ่นได้ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นเนื้องอกชนิด schwannoma (WHO 2016 grade I) (รูปที่ 3) ต่อมาผู้ป่วยได้รับการทำ MRI brain ที่ระยะเวลาประมาณ 2 เดือน หลังผ่าตัด ไม่พบ residual tumor (รูปที่ 4)

รายงานผู้ป่วยรายที่ 2

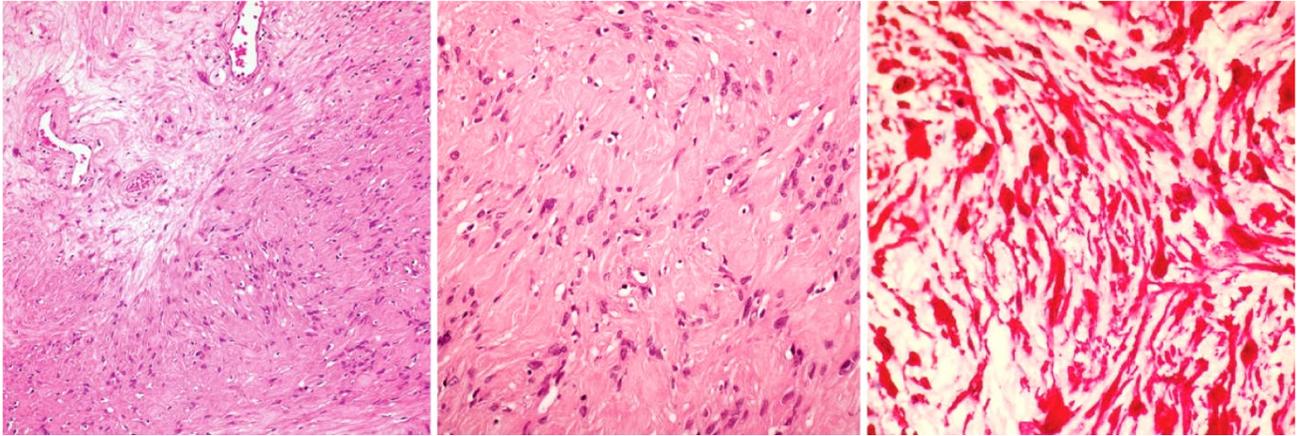
ผู้ป่วยหญิงอายุ 50 ปี เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย มาด้วยอาการปวดศีรษะเป็นๆ หายๆ มาสองปี ต่อมาปวดศีรษะมากขึ้นในเวลาสองเดือนและมีอาการแน่นจมูกร่วม



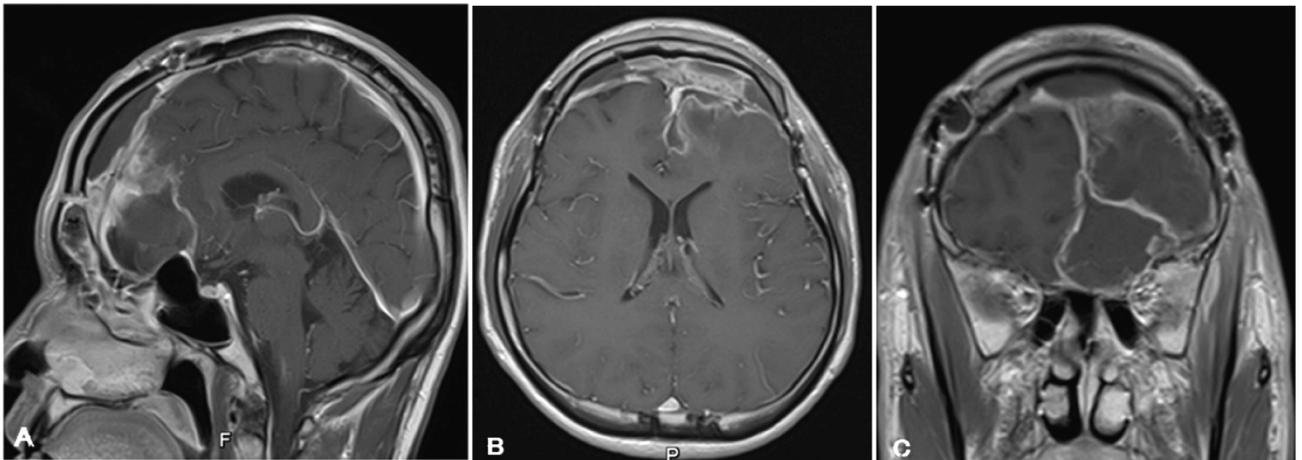
รูปที่ 1 A : axial MRI T1WI แสดงลักษณะ hypointense lesion, B : axial MRI T2WI แสดงลักษณะ mixed iso-hyperintense lesion และมีลักษณะ CSF cleft ติดกับขอบหน้าของก้อน, C : axial MRI FLAIR แสดงลักษณะ hyperintense signal ซึ่งเป็นลักษณะ cystic content ในก้อนที่ไม่ใช่ CSF signal, D และ E : coronal และ sagittal MRI T1WI with Gd แสดงลักษณะ heterogeneous rim-enhancement ของก้อน และขอบเขตของก้อนที่ไม่ได้มีการทะลุลงไปถึง paranasal sinuses, F, G, และ H : sagittal CT non-contrast, with contrast, และ coronal CT with contrast ตามลำดับ แสดงลักษณะ hypodense mass with heterogeneous rim-enhancement ของก้อน โดยในก้อนไม่มี calcification และยังมีลักษณะ bone remodeling ที่ฐานกะโหลกที่ติดกับขอบล่างของก้อน โดยที่ขอบเขตของก้อนยังอยู่บนฐานกะโหลก ไม่ได้มีการทะลุลงไปใน ethmoid sinus



รูปที่ 2 A : bicoronal flap with pericranial graft harvestment , B : bifrontal craniotomy, C-D : anterior interhemispheric approach, E : total tumor removal, F : cranial base repair with vascularized pericranial graft and dura closure



รูปที่ 3 ภาพแสดงพยาธิวิทยาของ schwannoma ก้อนเนื้ออกมีส่วนที่เป็น solid และ cyst มีส่วนที่เซลล์เนื้องอกอยู่กันอย่างหนาแน่น สลับกับบริเวณที่เซลล์เนื้องอกอยู่กันอย่างหลวม ๆ (ซ้าย) เซลล์เนื้องอกมีนิวเคลียสรูปกระสวย เรียงตัวเป็น fascicle พบ nuclear palisading pattern ที่ไม่ค่อยชัดเจนมากนัก (กลาง) ผลการย้อม immunostain พบการแสดงออกของโปรตีน S-100 ที่ชัดเจนในเซลล์เนื้องอก (ขวา) พบการแบ่งตัวของเซลล์น้อยมาก

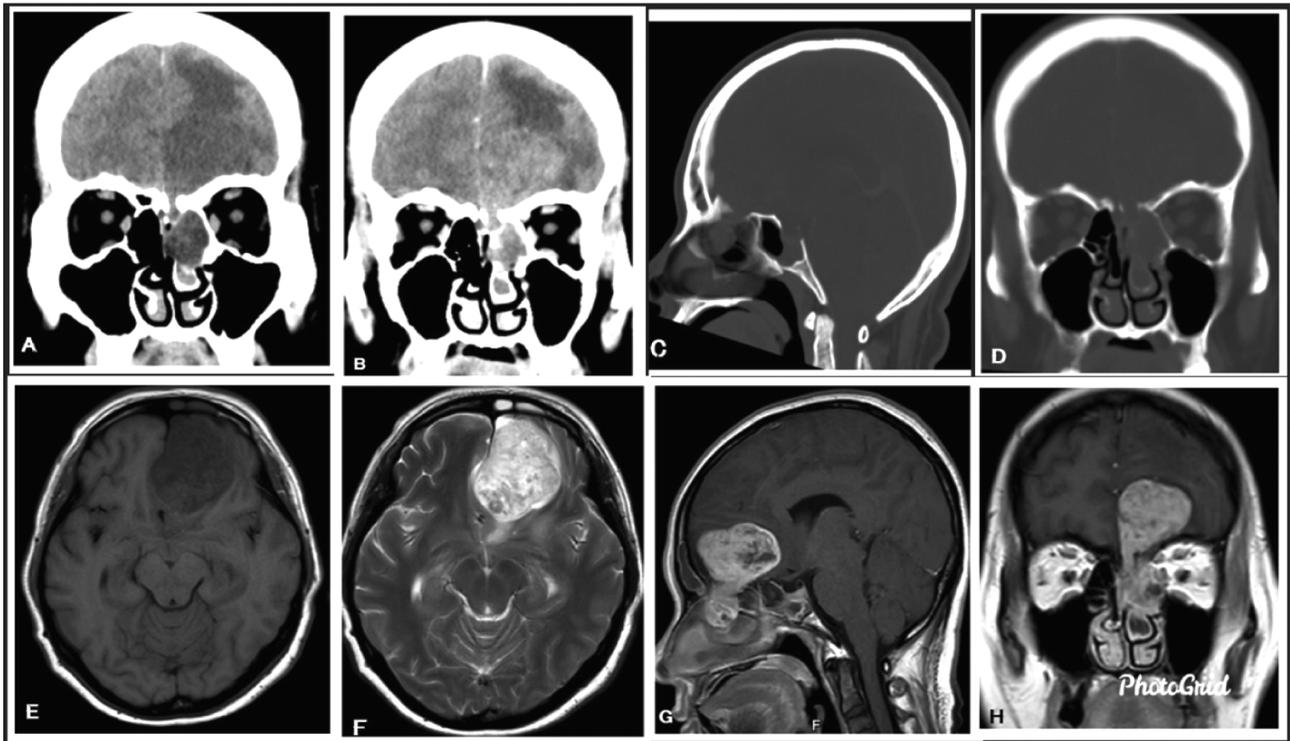


รูปที่ 4 A : sagittal MRI brain with Gd, B : axial MRI brain with Gd, C : coronal MRI brain with Gd แสดงบริเวณ surgical cavity ไม่พบ residual tumor

กับการได้กลิ่นที่ลดลง ตรวจร่างกายทางระบบประสาทพบว่า olfactory sensation ของรูจมูกข้างซ้ายน้อยกว่าข้างขวา ผู้ป่วยไม่มีอาการอ่อนแรง พูดคุยได้ปกติ ต่อมาผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจทำ CT และ MRI สมอง พบก้อนเนื้องอกใหญ่ขนาด 5.3 x 5.1 x 4.2 ซม ที่ฐานกะโหลกส่วนหน้า และกดเบียดเนื้อสมองส่วนหน้าข้างซ้าย (left frontal lobe) และมีส่วนที่ต่อทะลุฐานกะโหลก cribriform plate ลงไปในช่องโพรงจมูก (ethmoid sinus) และฝังในเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน middle turbinate ข้างซ้าย (รูปที่ 5)

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเนื้องอกด้วยวิธี bifrontal craniotomy-transbasal approach และมีการซ่อมฐานกะโหลกด้วย pericranial graft และ abdominal fat ร่วมกับการทำ frontal sinus cranialization (รูปที่ 6)

หลังผ่าตัดผู้ป่วยฟื้นตัวดี ไม่มีภาวะแทรกซ้อน และไม่มีภาวะน้ำโพรงสมองรั่วออกจมูก (CSF rhinorrhea) อาการปวดศีรษะหายสนิท อาการแน่นจมูกและเรื่องการได้กลิ่นดีขึ้น ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นเนื้องอกชนิด schwannoma (WHO 2016 grade I) (รูปที่ 7) และจาก



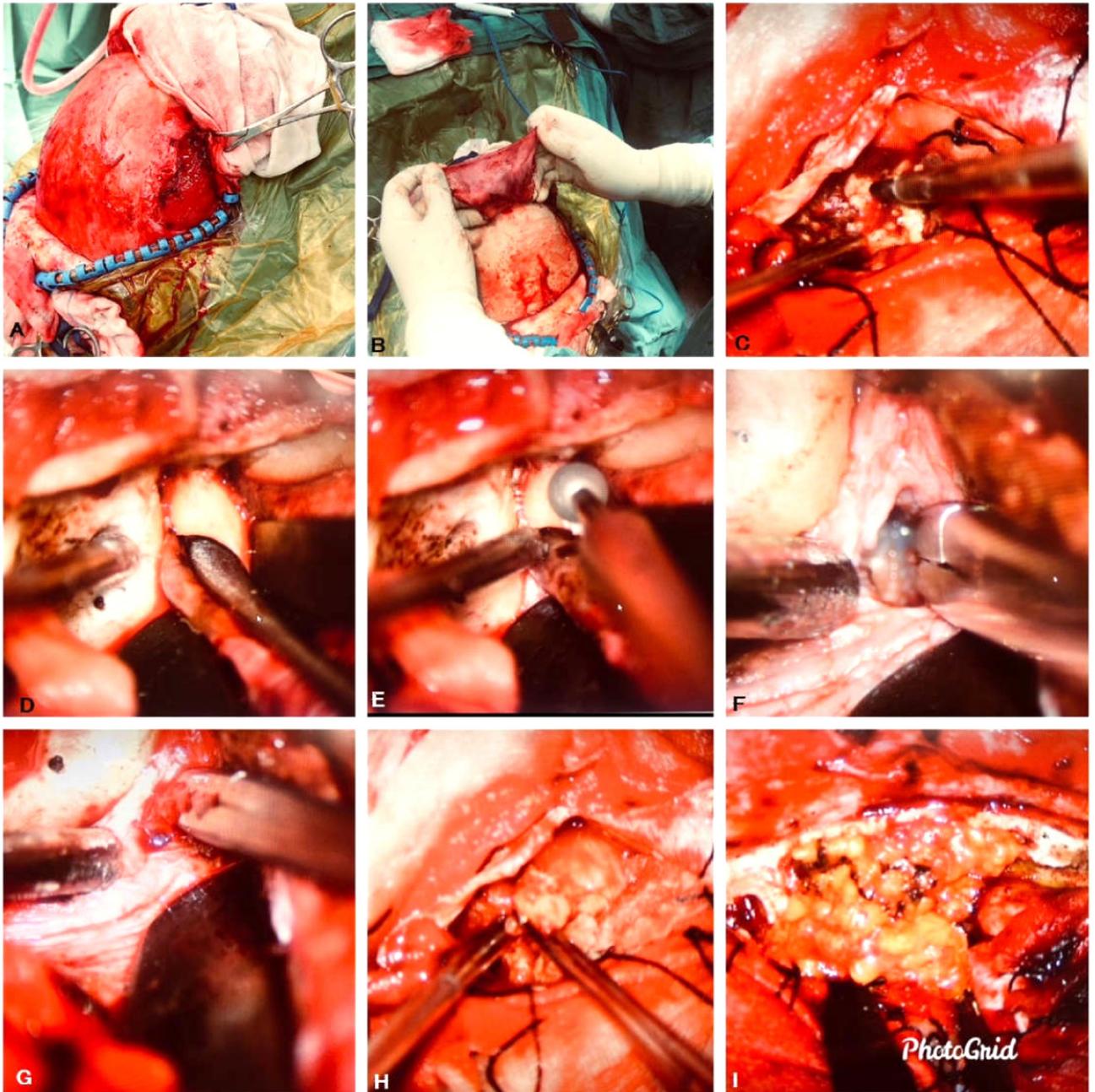
รูปที่ 5 A-B : coronal CT non and with contrast แสดงลักษณะ heterogeneous enhancing mass ที่ frontal base ช้างซ้าย โดยมีส่วนที่ทะลุ cribriform plate ลงไปใน ethmoid sinus และติดกับ middle turbinate นอกจากนี้ ยังมีลักษณะ vasogenic edema บริเวณเนื้อสมอง frontal lobe ที่ติดกับ tumor, C-D : sagittal and coronal CT bone window แสดงลักษณะ bone remodeling and defect บริเวณรอยต่อของ intra-extracranial part ของ tumor , E : axial MRI T1WI แสดง hypointense signal ของ tumor, F : axial MRI T2WI แสดงลักษณะ heterogeneously hyperintense signal ของ tumor และตามขอบของ tumor มี CSF cleft ซึ่งเป็นลักษณะของ extra-axial mass , G-H : sagittal and coronal MRI T1WI with Gd แสดง heterogeneously enhancing mass และแสดงขอบเขตของ tumor ที่ชัดเจนทั้ง intra-extracranial part

การทำ CT brain ที่เวลา 1 วันหลังผ่าตัด พบว่าผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเนื้ออกออกเกือบทั้งหมด เหลือเนื้ออกส่วนที่อยู่ในช่องโพรงจมูกเล็กน้อย และเนื้อสมองบวมลดลง (รูปที่ 8)

อภิปราย

เนื้ออก schwannoma ที่ตำแหน่ง anterior cranial fossa หรือบริเวณ olfactory groove นั้นถือว่าพบได้น้อยมาก เพราะตามทฤษฎี เส้นประสาทหลักบริเวณดังกล่าวคือ olfactory bulb และ olfactory tract นั้นไม่มี Schwann cell ที่จะมาเป็นต้นกำเนิดของเนื้ออก schwannoma ได้⁴ จึงได้มีการศึกษาค้นคว้ากันมากมายก่อนหน้านี้ และนำไปสู่ทฤษฎีการเกิด olfactory groove schwannoma

หรือ schwannoma ในตำแหน่ง anterior skull base และ paranasal sinuses โดยแบ่งเป็นสองกลุ่มทฤษฎีหลักคือ developmental และ non-developmental theories สำหรับกลุ่มทฤษฎี developmental นั้น มีการกล่าวถึง aberrant Schwann cells โดยตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลง (transformation) ของ mesenchymal pial cells ไปเป็น ecdodermal Schwann cell หรือมี migration หรือ displacement ของ neural crest cells ส่วนกลุ่มทฤษฎี non-developmental นั้น มีการตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับการเกิด schwannoma ในตำแหน่งนี้ว่าเกิดจาก Schwann cell ที่มีเป็นปกติอยู่แล้วใน neural structures ข้างเคียง เช่น anterior ethmoidal nerves, meningeal branches of trigeminal nerves ตลอดจน Schwann cell ที่อยู่ใน olfactory

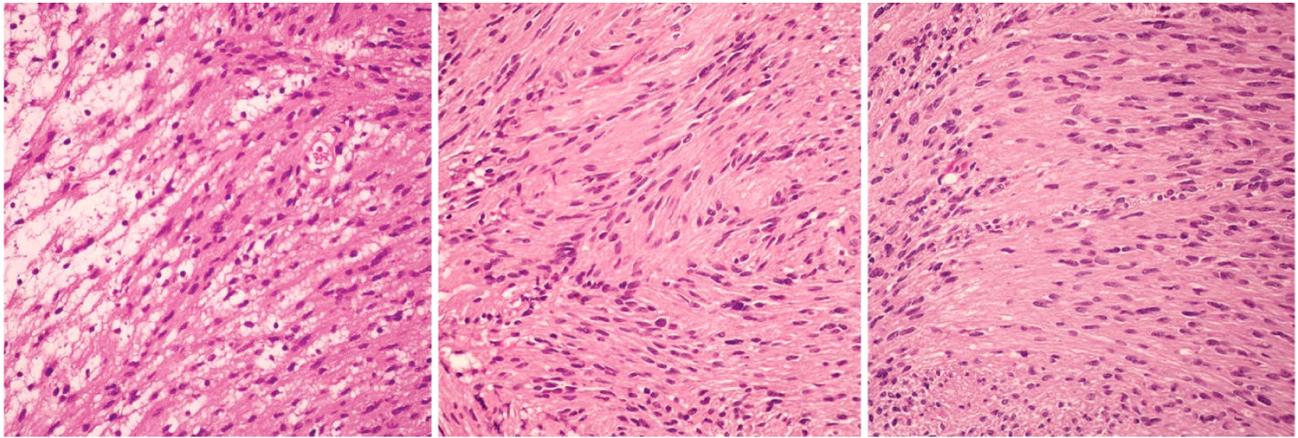


รูปที่ 6 A-B : bicornal flap with pericranial graft harvestment, C : bifrontal craniotomy for tumor removal of the intradural part, D-G: extradural-transbasal approach for tumor removal of the extracranial part, H : intradural skull base repair with pericranial graft and abdominal fat , I : frontal sinus cranialization and extradural repair with abdominal fat graft and fibrin glue

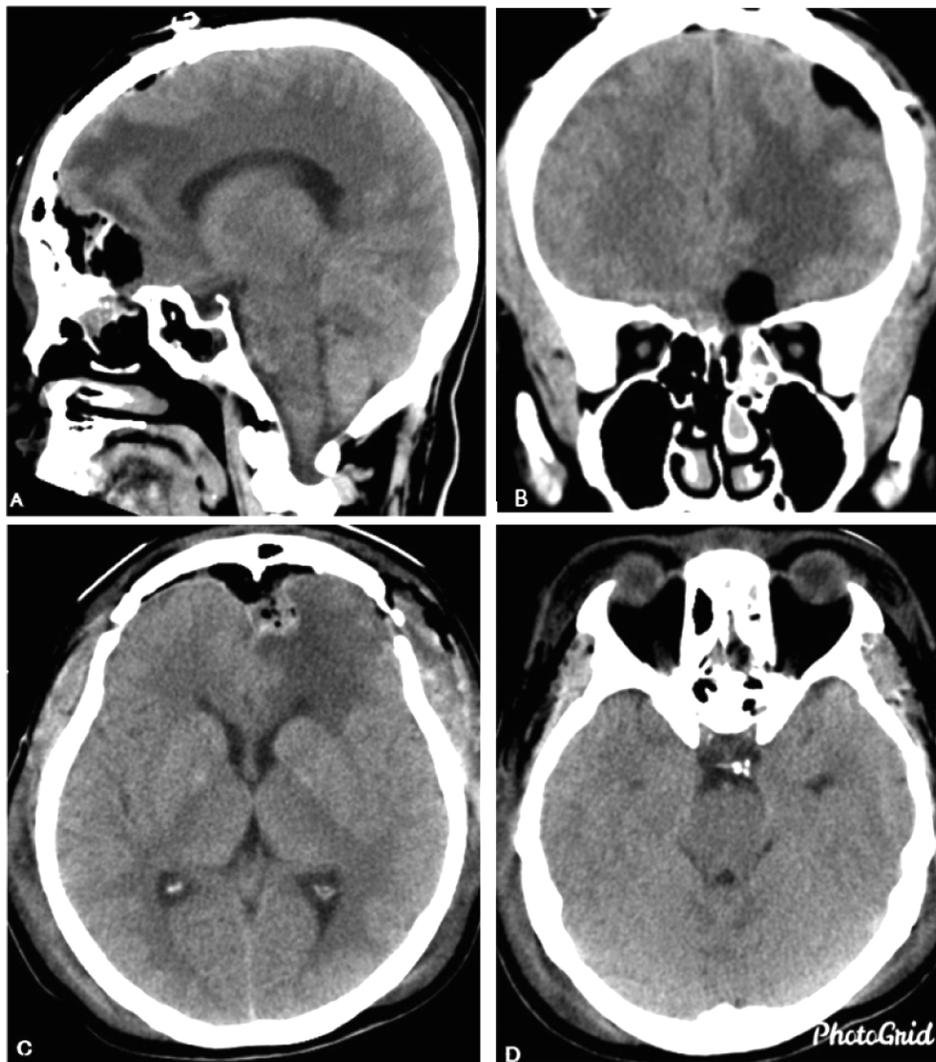
mucosa^{3,8,9,10}

หรือจาก cranial nerve zero (the nervus terminalis) ซึ่งได้รับการยืนยันว่ามีจริงในคน เพราะเมื่อก่อนคิดว่ามีแต่เฉพาะในสัตว์มีกระดูกสันหลังที่ไม่ใช่มนุษย์¹¹ นอกจากสองกลุ่มทฤษฎีดังกล่าว เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาเกี่ยวกับ

Olfactory Ensheathing Cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่อยู่ใน olfactory nerve fascicle นำไปสู่การตั้งชื่อเนื้องอกที่เกิดบริเวณนี้ที่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกับ schwannoma ว่า olfactory ensheathing cell (OEC) tumor¹² อย่างไรก็ดีตาม ปัจจุบันยังไม่มี immunohistochemical marker ที่



รูปที่ 7 ภาพแสดงพยาธิวิทยาของ schwannoma จากกล้องจุลทรรศน์ พบส่วนที่เซลล์เนื้องอกอยู่กันอย่างหนาแน่น สลับกับบริเวณที่เซลล์เนื้องอกอยู่กันอย่างหลวม ๆ (ซ้าย) เซลล์เนื้องอกมีนิวเคลียสรูปกระสวย เรียงตัวเป็น fascicle (กลาง) พบ nuclear palisading pattern ได้บ้าง (ขวา) พบการแบ่งตัวของเซลล์น้อยมาก



รูปที่ 8 A : sagittal CT brain, B : coronal CT brain, C : axial CT brain upper view, D : axial CT brain lower view แสดง subtotal tumor removal

จำเพาะต่อ OEC tumor และ OEC tumor ก็ยังไม่ได้รับการกล่าวถึงใน WHO classification ของเนื้องอกระบบประสาท ปีล่าสุดการวินิจฉัย OEC tumor ที่ผ่านมาทางพยาธิวิทยาใช้หลักว่า OEC tumor จะไม่มีการแสดงออกของโปรตีน Leu7 (CD57) ในขณะที่โปรตีนดังกล่าวจะตรวจพบใน schwannoma แต่โปรตีน Leu7 ก็ไม่ได้มีความจำเพาะในการวินิจฉัยแยกโรคอย่างเด็ดขาด เพราะใน schwannoma ก็มีผลย้อม Leu7 เป็นลบได้ถึงร้อยละ 20 จึงจะต้องทำการศึกษาต่อไปในระดับโมเลกุลว่า OEC tumor นั้นมีจริงหรือไม่ และมีความแตกต่างจาก schwannoma อย่างไร รวมไปถึงการพยากรณ์โรคด้วย¹²

ปัจจุบัน การรักษาหลักของเนื้องอกทั้งสองชนิดยังเป็นการผ่าตัด โดยพยายามทำ total resection^{13,14,15,16} มีบางการศึกษาที่กล่าวถึงการใช้ radiosurgery ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด^{17,18}

สรุป

เนื้องอกสมอง schwannoma ที่อยู่บริเวณ anterior cranial base อาจมีชื่อเรียกแตกต่างกันเช่น subfrontal schwannoma, frontal base schwannoma หรือ olfactory groove schwannoma เป็นต้น เป็นเนื้องอกที่พบได้น้อยจากที่มีรายงานผู้ป่วยจนถึงปัจจุบัน พบไม่ถึง 70 ราย การรักษาหลักคือการผ่าตัดเนื้องอกออกให้ได้ทั้งหมด ถือเป็น gold standard ถึงแม้จะมีจำนวนรายงานผู้ป่วยทั่วโลกให้ได้ศึกษาเกี่ยวกับ prognosis ไม่มากนัก แต่จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่า หากมีการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ทั้งหมดหรือเกือบทั้งหมด พบว่ามี prognosis ที่ดี และถึงแม้จะเป็นเนื้องอกที่พบเจอได้น้อย แต่หากเจอเนื้องอกในบริเวณนี้ที่ลักษณะทางรังสีเข้าได้กับ schwannoma และการดำเนินโรคเป็นแบบ benign tumor ประสาทศัลยแพทย์ควรมี olfactory groove schwannoma อยู่ใน การวินิจฉัยแยกโรคอยู่ด้วยตั้งแต่ก่อนผ่าตัด ร่วมกับเนื้องอกชนิดอื่นที่เจอได้บ่อยในบริเวณนี้ เช่น esthesioneuroblastoma, olfactory neuroblastoma, meningioma, sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC) ที่มี intracranial extension เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol* 2019;21(Suppl 5):v1–v100.
- Sarma S, Sekhar LN, Schessel DA. Nonvestibular schwannomas of the brain: a 7-year experience. *Neurosurgery* 2002;50(3):437–48
- Adachi K, Yoshida K, Miwa T, Ikeda E, Kawase T. Olfactory schwannoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149(6):605–10.
- Quick J, Hattingen E, Delbridge C, Seifert V, Marquardt G. Schwannoma of the olfactory nerve. Report of two cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;132:44–6.
- Figuerola-Ángel V, Rodríguez-Aceves CA, Calderon-Miranda WG, Escobar-Hernandez N, Joaquim AF, Moscote-Salazar LR. Subfrontal Schwannoma: Case report and review of literature. *World Neurosurg* 2018;111:386–90.
- Taha MM, AlBakry A, ElSheikh M, AbdelBary TH. Olfactory Nerve Schwannoma: A Case Report and Review of the Literature. *Surg J (NY)* 2018;4:e164–e6.
- วาณีรัตน์ กาฬสีห์, จรัส วัชรประภาพงศ์, ทิวพร เทศสวัสดิ์วงศ์. Giant frontal skull base schwannoma: A case report. *สงขลานครินทร์เวชสาร* 2552;27(5):429–34.
- Micovic MV, Zivkovic BM, Zivanovic JD, Bascarevic VL, Bogosavljevic V, Rasulic LG. Ancient Olfactory Schwannoma—Case Report and Literature Review. *Turk Neurosurg* 2017;27:656–1.
- Figueiredo EG, Soga Y, Amorim RL, Oliveira AM, Teixeira MJ. The puzzling olfactory groove schwannoma: a systematic review. *Skull Base* 2011;21:31–6.
- Timothy J, Chakrabarty A, Rice A, Marks P. Olfactory groove schwannoma revisited. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:671–2.
- Fuller GN, Burger PC. Nervus terminalis (cranial nerve zero) in the adult human. *Clin Neuropathol* 1990;9:279–83.

12. Murtaza M, Chacko A, Delbaz A, Reshamwala R, Rayfield A, McMonagle B, et al. Why are olfactory ensheathing cell tumors so rare? *Cancer Cell Int* 2019;19:260.
13. Ogino-Nishimura E, Nakagawa T, Mikami Y, Ito J. Olfactory ensheathing cell tumor arising from the olfactory mucosa. *Case Rep Med* 2012;2012:426853.
14. Bohoun CA, Terakawa Y, Goto T, Tanaka S, Kuwae Y, Ohsawa M, et al. Schwannoma-like tumor in the anterior cranial fossa immunonegative for Leu7 but immunopositive for Schwann/2E. *Neuropathology* 2017;37:265-71.
15. Arai H, Hirato J, Nakazato Y. A novel marker of Schwann cells and myelin of the peripheral nervous system. *Pathol Int* 1998;48:206-14.
16. Yasuda M, Higuchi O, Takano S, Matsumura A. Olfactory ensheathing cell tumor: a case report. *J Neurooncol* 2006;76:111-3.
17. Kim SH, Lee JH, Sung SK, Choi CH. Subfrontal schwannoma extended broadly to nasal cavity treated by gamma knife radiosurgery following surgical excision: A case report. *Brain Tumor Res Treat* 2017;5:116-9.
18. Elsharkawy M, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan JP. Gamma Knife surgery for nonvestibular schwannomas: radiological and clinical outcomes. *J Neurosurg* 2012;116:66-72.

Prevalence and risk factors for permanent cerebrospinal fluid diversion in children after posterior fossa tumor surgery

นพ.ภัทร วรรณิ

รศ.นพ.กฤษณพันธ์ บุญยรัตเวช

หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Abstract

Objectives: Posterior fossa tumors are common in children, which are prone to cause disturbances of cerebrospinal fluid (CSF) dynamics. Approximately 15.5–40% of patients require CSF diversion procedure after tumor resection. The incidence of postoperative ventriculoperitoneal (VP) shunt in children after posterior fossa tumor surgery in Thailand has not been described and the risk factors are poorly understood. The authors, therefore, conducted a study to identify the risk factors for postoperative VP shunt

Material and methods: The authors retrospectively reviewed data of the patients who underwent surgery for posterior fossa tumor between January 2002 and August 2019. The potential factors for postoperative VP shunt were collected included age at time of surgery, sex, the use of pre- and post-operative external ventricular drainage, degree of hydrocephalus, extent of resection, perioperative complications, and pathological diagnosis. The potential risk factors were analyzed by regression models.

Results There were 100 patients (41 females and 59 males) with mean age at time of surgery of 8 years. Ventriculoperitoneal shunt was required in 23 (23%) patients. Univariate logistic regression models revealed a below-near-total resection as the only risk factor. (RR 3.65, 95% CI 1.17–11.37; P= 0.03).

Conclusions Prevalence of ventriculoperitoneal shunt after surgery is 23%. Below near-total tumor resection is significant risk factor for postoperative ventriculoperitoneal shunt.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เนื้องอกในสมองส่วนหลังเป็นโรคที่พบบ่อยในเด็ก ซึ่งอาจทำให้การไหลเวียนของน้ำโพรงสมอง-ไขสันหลังผิดปกติได้ ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกในสมองส่วนหลังประมาณ 15.5-40% ต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อระบายโพรงน้ำในสมอง อุบัติการณ์ของการใส่สายระบายโพรงน้ำในสมองภายหลังได้รับการผ่าตัดเนื้องอกในสมองส่วนหลังในเด็กไทยยังไม่เคยได้รับการศึกษามาก่อน และปัจจัยเสี่ยงของการใส่สายระบายน้ำโพรงสมองยังไม่ชัดเจน ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาเพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการใส่สายระบายโพรงน้ำในสมอง

วิธีดำเนินการวิจัย: คณะผู้วิจัยได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกในสมองส่วนหลังใน รพ.จุฬาลงกรณ์ย้อนหลังตั้งแต่ มกราคม 2545 ถึง สิงหาคม 2562 โดยเก็บรวบรวมตัวแปรต่างๆที่มีผลต่อการใส่ สายระบายโพรงน้ำในสมอง เช่น อายุ เพศ การใส่สายระบายโพรงน้ำในสมองชั่วคราวก่อนหรือหลังการผ่าตัด การ รุนแรงของภาวะน้ำคั่งในโพรงสมอง ขอบเขตของการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด และผลพยาวิทายของ เนื้องอก โดยวิเคราะห์ตัวแปรต่างๆด้วยการวิเคราะห์การถดถอย

ผลลัพธ์: ผู้ป่วยจำนวน 100 คน (หญิง 41, ชาย 59) อายุเฉลี่ย 8 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกในสมองส่วน หลัง 23% ได้รับการใส่สายระบายโพรงน้ำในสมองภายหลัง โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงคือ การผ่าตัดที่สามารถเอาเนื่อ งออกออกได้น้อยกว่า 90%

สรุป: อุบัติการณ์ของการใส่สายระบายโพรงน้ำในสมองอยู่ที่ 23% ภายหลังได้รับการผ่าตัดเนื้องอกในสมองส่วน หลัง โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ การผ่าตัดที่สามารถเอาเนื้องอกออกได้น้อยกว่า 90%

Introduction

Tumors in central nervous system are the second most common childhood tumors following leukemia and are the most common solid tumors in children with estimated incidence of 2–3.5 per 100,000¹ Approximately 54–70% of these tumors locate in the posterior fossa.^{2,3} The tumor in this location tends to disturb the cerebrospinal fluid (CSF) flow resulting in obstructive hydrocephalus in 70–90% of patients.^{4,5} Although modern microsurgical techniques and treatment protocol reduces morbidity and mortality rate, hydrocephalus is still one of the most important morbidity in patients with a posterior fossa tumor. Previous studies have shown that between 15.5–40% of children who have hydrocephalus subsequently require a CSF diversion procedure.^{6–8} The predictors for post-resection hydrocephalus would be beneficial to optimize the care for these children. Therefore, the aim of our study is to find prevalence and risk factors for post-operative ventriculoperitoneal (VP) shunt in children after posterior fossa tumor surgery.

Method

Study design and patient selection

This retrospective study includes the patients under 18 years old with a posterior fossa tumor who underwent surgical resection or biopsy in King Chulalongkorn memorial hospital between January 2002 and August 2019. Exclusion criteria were previous tumor resection/biopsy and previous ventriculoperitoneal (VP) shunt. Initially, there were 184 patients, however, 84 patients were excluded by various reasons, and the remaining 100 patients were included in the analysis.

Patient data were retrospectively reviewed to evaluate prevalence of postoperative CSF diversion and the associated risk factors. The protocol for this study was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

Clinical data and postoperative CSF diversion

The following parameters were collected for the analysis: *General data* including demographic data, clinical features, postoperative VP shunt; *Tumor characteristics* including localization (midline, hemispheric),

metastasis, and pathological diagnosis; *Ventricular characteristics* including presence/absent of hydrocephalus, degree of hydrocephalus (mild, moderate and marked ventriculomegaly was defined by the Evan's ratios of 0.27–0.34, 0.35–0.40, and >0.40, respectively. A ratio of less than 0.27 was considered to be normal), and presence of transependymal edema; *Surgery characteristics* including surgical approach, extent of resection status as described in the operative report (Total resection– no visible tumor; Near total resection– less than 10% residual tumor; Subtotal resection – more than 10% residual tumor), preoperative and postoperative external ventricular drainage (EVD), and postoperative complications; *Canadian Preoperative Prediction Rule for Hydrocephalus* (CPPRH) score and modified CPPRH score.⁹ A patient with CPPRH score greater than 5 was considered as high risk.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to describe demographic data. A t-test was used to compare the difference between continuous variables. Chi-square was used to compare the difference between categorical variables. Binary logistic regression was used to calculate relative risk. Statistical analysis was performed by using a standard software package (SPSS). A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Result

There were 100 patients (41 females and 59 males) with the diagnosis of posterior fossa tumor undergoing tumor resection or biopsy for the first time. The mean age at the time of operation was 8.02 ± 4.77 years (range, 0.05–18 years). On admission, the common symptoms were headache (42%), ataxia

Table 1 Patient characteristics

	Total
Ventricular characteristics	
Transependymal edema	59/76 (77.6%)
Hydrocephalus	65/76 (85.5%)
Degree of hydrocephalus	
– None	11/76 (14.5%)
– Mild	24/76 (31.6%)
– Moderate	23/76 (30.3%)
– Marked	18/76 (23.7%)
Surgery characteristics	
Pre-operative EVD	14/96 (14.6%)
Pre-operative EVD duration (days)	2.76
Extent of resection	
– Total	43/100 (43%)
– Near-total	31/100 (31%)
– Below-near total (subtotal)	22/100 (22%)
– Biopsy	4/100 (4%)
Post-op EVD	40/94 (42.6%)
Post-op EVD duration (days)	6.53
Complication	34/100 (34%)
– Dead	1/100 (1%)
– Pseudomeningocele	9/100 (9%)
– Meningitis	8/100 (8%)
– CSF leakage	1/100 (1%)
– Cranial nerve injury	6/100 (6%)
– Hematoma	7/100 (7%)
Tumor characteristics	
Midline location	77/100 (77%)
Metastasis (total)	21/100 (21%)
– Supratentorial metastasis	3/100 (3%)
Pathology	
– Ependymoma	11/100 (11%)
– Medulloblastoma	50/100 (50%)
– Pilocytic astrocytoma	18/100 (18%)
– Dorsally exophytic brainstem glioma	2/100 (2%)
– Glioblastoma multiforme	8/100 (8%)
– Diffuse intrinsic pontine glioma	4/100 (4%)
– Other neoplasms	7/100 (7%)
CPPRH score	2.68 ± 1.46
High risk CPPRH	3/44
Modified CPPRH score	2.99 ± 2.05
High risk mCPPRH	13/76

Table 2 Patient characteristics by cohort

	Non-VP shunt (n=77)	VP shunt (n=23)	p-value
Male (%)	47/77 (61)	12/23 (52.2)	0.45
Age (yr)	8.02 ± 4.77	7.99 ± 5.66	0.976
Papilledema (%)	32/44 (72.7)	6/9 (66.7)	0.701
Ventricular characteristics			
Transependymal edema (%)	46/61 (75.4)	13/15 (86.7)	0.498
Hydrocephalus (%)	52/61 (85.2)	13/15 (86.7)	1
Degree of hydrocephalus			
- None (%)	9/61 (14.8)	2/15 (13.3)	1
- Mild (%)	19/61 (31.1)	5/15(33.3)	
- Moderate (%)	18/61 (29.5)	5/15(33.3)	
- Marked (%)	15/61 (24.6)	3/15(20)	
Tumor characteristics			
Midline tumor (%)	59/77 (76.6)	18/23 (78.3)	0.87
Metastasis (total) (%)	14/77 (18.2)	7/23 (30.4)	0.206
-Cerebral metastasis (%)	1/77 (1.3)	2/23 (8.7)	0.131
Pathological diagnosis			
- Ependymoma (%)	6/77 (7.8)	5/23 (21.7)	0.384
- Medulloblastoma (%)	40/77 (51.9)	10/23 (43.5)	
- Pilocytic astrocytoma (%)	15/77 (19.5)	3/23 (13)	
- Dorsally exophytic brainstem glioma (%)	2/77 (2.6)	0/23 (0)	
- Glioblastoma multiforme (%)	6/77 (7.8)	2/23 (8.7)	
- Diffuse intrinsic pontine glioma (%)	3/77 (3.9)	1/23 (4.4)	
- Other neoplasm (%)	5/77 (6.5)	2/23 (8.7)	
Surgery characteristics			
Pre-operative EVD (%)	10/73 (13.7)	4/23 (17.4)	0.737
Pre-operative EVD duration (days)	0.34 ± 1.07	0.61 ± 1.62	0.364
Degree of resection			
- Total (%)	35/77 (45.5)	8/23 (34.8)	0.065
- Near-total (%)	26/77 (33.8)	5/23 (21.7)	
- Subtotal (%)	12/77 (15.6)	10/23 (43.5)	
- Biopsy (%)	4/77 (5.2)	0/23 (0)	
Post-op EVD	40/72 (55.6)	14/22(63.6)	0.502
Post-op EVD duration (days)	1.91± 3.63	3.95 ± 6.17	0.063
Major complication (%)			
- Pseudomeningocele (%)	8/77 (10.4)	1/23 (4.3)	0.68
- Meningitis (%)	6/77 (7.8)	2/23 (8.7)	1
- CSF leakage from wound (%)	0/77 (0)	1/23 (4.3)	0.23
CPPRH score			
- High risk CPPRH (%)	2/36 (5.6%)	1/8 (12.5)	0.461
Modified CPPRH score			
- High risk mCPPRH (%)	11/61 (18)	2/15 (13.3)	1

Table 3 Provide a result of the variables analyzed and their associated significance values.

	Relative risk for VP shunt	95% CI	P-value
Male	0.69	0.27-1.78	0.45
Age (yr)	0.99	0.9-1.1	0.98
Papilledema	0.75	0.16-3.49	0.71
Ventricular characteristics			
Transependymal edema	2.12	0.43-10.48	0.36
Hydrocephalus	1.13	0.22-5.85	0.89
Degree of hydrocephalus (none)			
- Mild	1.18	0.19-7.32	0.86
- Moderate	1.25	0.2-7.75	0.81
- Marked	0.9	0.13-6.46	0.92
Tumor characteristics			
Tumor location			
- Midline	1.1	0.36-3.38	0.87
Metastasis (total)	1.97	0.68-5.68	0.21
-Cerebral metastasis	7.24	0.63-83.76	0.11
Pathological diagnosis (other)			
- Ependymoma	2.08	0.28-15.77	0.48
- Medulloblastoma	0.63	0.11-3.7	0.61
- Pilocytic astrocytoma	0.5	0.06-3.9	0.51
- Dorsally exophytic brainstem glioma	0	0	0.99
- Glioblastoma multiforme	0.83	0.08-8.24	0.88
- Diffuse intrinsic pontine glioma	0.83	0.05-13.63	0.89
Surgery characteristics			
Preoperative EVD	1.33	0.37-4.71	0.66
Degree of resection (as compared to gross total resection)			
- Near-total	0.84	0.25-2.87	0.78
- Subtotal	3.65	1.17-11.37	0.03*
- Biopsy	0	0	0.99
Postoperative EVD	0.71	0.27-1.91	0.5
Complication	1.33	0.51-3.5	0.55
- Meningitis	1.13	0.21-6.0	0.89
- Pseudomeningocele	0.39	0.05-3.31	0.39
CPPRH score	1.42	0.8-2.51	0.23
- High-risk CPPRH	2.43	0.19-30.63	0.49
mCPPRH score	0.98	0.75-1.3	0.91
- High-risk mCPPRH	0.7	0.14-3.55	0.67

(24%), and nausea/vomiting (18%). An average duration of symptom was 2.6 months. There were 76 patients with the data of preoperative ventricular size and preoperative hydrocephalus was present in 65 (85.5%) patients. Preoperative papilledema was present in 38 of 53 (71.7%) patients whose data was available. Postoperative VP shunt was required in 23 (23%) patients. Details of overall patient data are shown in Table 1. There is no difference of patient characteristics between the non-VP shunt group and the VP shunt group as shown in Table 2. Among various risk factors, only below near-total tumor removal was significant risk for postoperative VP shunt (RR 3.65, 95% CI 1.17–11.37; P= 0.03). Predicting models (CPPRH & mCPPRH) were not correlated with the need for postoperative VP shunt (Table 3).

Degree of resection had a trend to be statistically significant (P = 0.065). and for each cohort are shown in Table 2.

Discussion

Postoperative shunt procedure is not uncommon following posterior fossa tumor surgery in children. Bognar et al. reported postoperative shunt and third

ventriculostomy in 15.5% of children with posterior fossa tumors resection.⁶ Lee et al. found 40% of children with medulloblastoma required permanent shunts after tumor resection.⁸ Postoperative VP shunt was required in 23% of children in our study keeping with previous reports. To the best of our knowledge, this is the first study of prevalence of postoperative shunt after posterior fossa tumor resection in children in Thailand.

Among various parameters analyzed in our study, only the subtotal resection was found to correlate with the need for postoperative VP shunt (Table 3). This suggest that greater than 10% residual tumor is more likely to obstruct normal CSF pathway than the more aggressive tumor removal. Kumar et al demonstrated that gross total resection was correlated with lower rate of shunt placement.¹⁰ Bognar et al. also found a trend toward fewer shunt placements in complete resection as compared to partial resection although the result did not reach statistical significance.⁶ Higher CPPRH or mCPPRH score is not a significant risk of postoperative VP shunt. Previous publications regarding risk factors for postoperative shunting procedures in pediatric posterior fossa tumor show discordant results (Table 4).

Table 4 Previous publications on risk factors for postoperative CSF diversion procedure

	Age	Preoperative Hydrocephalus	Tumor location	Extent of resection	EVD [†]	Complication	Pathological diagnosis
Culley et al. ⁷	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No
Bognar et al. ⁶	Yes	No	No	No*	Yes	No	Yes
Dias et al. ¹¹	No	No	No	Yes	N/A	N/A	No
Gnanalingham et al. ¹²	No	No	No	Yes	Yes	No	No
Lee et al. ⁸	Yes	Yes	No	Yes	No	No	N/A
Kumar et al. ¹⁰	Yes	N/A	N/A	Yes	No	No	Yes
Present study	No	No	No	Yes	No	No	No

[†]EVD=External ventricular drainage, * Trending without statistical significance, N/A = data not available

To the best of authors' knowledge, this is the first study of risk factor for the need of postoperative VP shunt after posterior fossa tumor resection in children in Thailand.

Study limitation

There are several limitations related to our results. First, this is a retrospective study with heterogeneous characteristics of the patients. Second, assessment of surgical resection was based on surgeons' impression in operative note. Third, there were significant number of incomplete data on some parameter particularly papilledema and preoperative hydrocephalus.

Conclusion

Prevalence of postoperative shunt was 23%. Below near-total tumor resection was significant risk factor for postoperative CSF diversion.

References

1. Lannering B, Marky I, Nordborg C. Brain tumors in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. *Epidemiology and survival. Cancer* 1990; 66(3):604-9.
2. Prasad KSV, Ravi D, Pallikonda V, Raman BVS. Clinicopathological Study of Pediatric Posterior Fossa Tumors. *J Pediatr Neurosci* 2017;12(3):245-50.
3. Young JL, Jr., Miller RW. Incidence of malignant tumors in U. S. children. *J Pediatr* 1975;86(2):254-8.
4. Foreman P, McClugage S, 3rd, Naftel R, Griessenauer CJ, Ditty BJ, Agee BS, et al. Validation and modification of a predictive model of postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12(3):220-6.
5. Lin CT, Riva-Cambrin JK. Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: a review. *Childs Nerv Syst* 2015;31(10):1781-9.
6. Bognár L, Borgulya G, Benke P, Madarassy G. Analysis of CSF shunting procedure requirement in children with posterior fossa tumors. *Childs Nerv Syst* 2003;19(5-6):332-6.
7. Culley DJ, Berger MS, Shaw D, Geyer R. An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children. *Neurosurgery* 1994;34(3):402-7.
8. Lee M, Wisoff JH, Abbott R, Freed D, Epstein FJ. Management of hydrocephalus in children with medulloblastoma: prognostic factors for shunting. *Pediatr Neurosurg* 1994;20(4):240-7.
9. Riva-Cambrin J, Detsky AS, Lamberti-Pasculli M, Sargent MA, Armstrong D, Moineddin R, et al. Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2009;3(5):378-85.
10. Kumar V, Phipps K, Harkness W, Hayward RD. Ventriculo-peritoneal shunt requirement in children with posterior fossa tumours: an 11-year audit. *Br J Neurosurg* 1996;10(5):467-70.
11. Dias MS, Albright AL. Management of hydrocephalus complicating childhood posterior fossa tumors. *Pediatr Neurosci* 1989;15(6):283-9; discussion 90.
12. Gnanalingham KK, Lafuente J, Thompson D, Harkness W, Hayward R. The natural history of ventriculomegaly and tonsillar herniation in children with posterior fossa tumours--an MRI study. *Pediatr Neurosurg* 2003;39(5):246-53.