

ความจำเป็นของการทดสอบแบบพลอสซายน์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน



นางสาว สุธิดา บุญยะไวโรจน์

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The Specificity of Applause Sign for Diagnosis of Huntington's Disease



Miss Suthida Boonyawairoj

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความจำเพาะของการทดสอบแอบพลอสซายน์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน

โดย

นางสาว สุธิดา บุญยะไวโรจน์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รุ่งโรจน์ พิทยศิริ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธนินทร์ อัสวีวีเชียรจินดา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทรวิบูลย์)

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมณฑิรา บุญยะรัตเวช สองเมือง)

ประธานกรรมการ

.....
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รุ่งโรจน์ พิทยศิริ)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธนินทร์ อัสวีวีเชียรจินดา)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สราวัช สุทธโรโยธิน)

กรรมการ

.....
(อาจารย์ นายแพทย์ ไพโรจน์ บุญคงชื่น)

กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

สุธิดา บุญยะไวโรจน์ : ความจำเพาะของการทดสอบแอนโพลอสายน์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน. (THE SPECIFICITY OF APPLAUSE SIGN FOR DIAGNOSIS OF HUNTINGTON'S DISEASE) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. นพ. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ผศ. นพ. ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา , 77 หน้า.

บทนำ โรคฮันติงตันเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มอาการโคเรียที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ประกอบด้วยสามอาการหลัก ได้แก่ การเคลื่อนไหวผิดปกติโดยเฉพาะอาการโคเรีย ความบกพร่องทางพฤติกรรมปัญญาและอาการทางจิตเวช โรคฮันติงตันเกิดจากการเรียงซ้ำกันของไซโตซีน อาดีนีน กัวนีน (ซีเอจี) ยาวผิดปกติ ลักษณะทางประสาทพยาธิวิทยาแสดงการฝ่อลงของมองส่วนสไตรเอตัมและฟรอนทัลเป็นลำดับ

วัตถุประสงค์ เพื่อวัดค่าความจำเพาะของการทดสอบแอนโพลอสายน์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันในผู้ป่วยงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย

วิธีการวิจัย ผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่เข้ารับการศึกษารวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ตำแหน่งและความรุนแรงของอาการโคเรีย รวมทั้งการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบอื่นด้วย ผลการตรวจทางระบบประสาท และการทดสอบทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงหน้าที่ของสมองกลีบฟรอนทัล ผู้ป่วยทุกรายได้รับการทดสอบแอนโพลอสายน์โดยการตบมือสามครั้งด้วยความเร็วที่สุดที่สามารถทำได้ หลังจากนั้นเก็บเลือดผู้ป่วยเพื่อวิเคราะห์ความยาวของการซ้ำกันของซีเอจีสำหรับโรคฮันติงตันหลังจากได้รับความยินยอมแล้ว

ผลการวิจัย จากผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย 33 ราย เป็นผู้ป่วยโรคฮันติงตันที่ยืนยันด้วยพันธุศาสตร์ 1 ราย และกลุ่มผู้ป่วยโรคอื่นที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน 22 ราย ค่าความจำเพาะและค่าความไวของการทดสอบแอนโพลอสายน์เท่ากับ 81.8 และ 9.1 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาเปรียบเทียบไม่ประสบความสำเร็จในการแยกแยะขององกลุ่มออกจากกัน ($P = 0.49$) ซึ่งคล้ายคลึงกับการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข่า ($P = 0.20$) การกรรอกตาไปด้านตรงข้าม ($P = 61$) และการทดสอบทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงหน้าที่ของสมองกลีบฟรอนทัล ($P = 0.65$)

สรุป การทดสอบแอนโพลอสายน์มีค่าความจำเพาะสูงและค่าความไวต่ำสำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย อาจจะมีสาเหตุมาจากจำนวนตัวอย่างที่น้อยเกินไป เช่นเดียวกับการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข่า การกรรอกตาไปด้านตรงข้ามและการทดสอบทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงหน้าที่ของสมองกลีบฟรอนทัลที่ไม่เป็นเครื่องมือที่พอในการแยกโรคฮันติงตันจากโรคอื่นที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย



ภาควิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต..... สุธิดา บุญยะไวโรจน์.....
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก..... R. Thi.....
การศึกษา.....2553..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5274826930 : MAJOR MEDICINE (NEUROLOGY)

KEYWORDS : HUNTINGTON'S DISEASE / APPLAUSE SIGN / FRONTAL ASSESSMENT BATTERY

SUTHIDA BOONYAWAIROJ: THE SPECIFICITY OF APPLAUSE SIGN FOR DIAGNOSIS OF HUNTINGTON'S DISEASE. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. ROONGROJ BHIDAYASIRI, M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. THANIN ASAWAVICHJENJINDA, M.D., 77 pp.

Introduction: Huntington's disease is the most common cause of hereditary chorea characterized by triad of movement disorders, mainly chorea, cognitive impairment, and psychiatric features. It is caused by an abnormal Cytosine-Adenine-Guanine (CAG) repeat expansion. The neuropathological features show progressive atrophy of the striatum and the frontal cortex.

Objectives: To determine the specificity of the applause sign for diagnosing Huntington's disease in choreiform patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Methods: Consecutive patients with the choreiform movements were studied. Demographic data, location and severity of chorea, additional abnormal movements, neurological signs, as well as the frontal assessment battery were collected. All patients were tested with applause sign by clapping three times as quickly as possible. Blood samplings were collected to analyze the CAG repeat lengths for Huntington's disease after permission.

Results: Thirty-three patients were screened. There were 11 cases in the genetically confirmed Huntington's disease group and 22 cases in other choreiform disorders group. The specificity and sensitivity of the applause sign, which is used to distinguish Huntington's disease from other chorea disorders, were 81.8% and 9.1%, respectively. However, results of comparison failed to discriminate between both groups ($P = 0.49$), similar as the knee jerk ($P = 0.20$), anti-saccade tasks ($P = 0.61$), and frontal assessment battery ($P = 0.65$).

Conclusions: The applause sign has high specificity and low sensitivity for diagnosis Huntington's disease in patients with choreic movements. These outcomes may result from small sample size. Moreover, the knee jerks, anti-saccade tasks, and frontal assessment battery are not tools good enough to separate Huntington's disease with other choreiform disorders as well.

Department : Medicine	Student's Signature <i>Suthida Boonyawairoj</i>
Field of Study : Medicine	Advisor's Signature <i>R. Blew</i>
Academic Year : 2010	Co-Advisor's Signature <i>Thanin</i>

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีเนื่องมาจากความเมตตากรุณา และการได้รับความช่วยเหลือเป็นอย่างดี จาก รองศาสตราจารย์นายแพทย์ รุ่งโรจน์ พิทยศิริ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา อาจารย์ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาหลักและอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมของการวิจัยครั้งนี้ ที่ได้ เสียสละเวลาในการให้ คำปรึกษาและคำแนะนำในการแก้ไขปัญหาต่างๆเป็นอย่างดีมาโดยตลอด ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบ พระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณอาจารย์ชนินทร์ ลีม่วงศ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ที่ช่วยเหลือด้านการตรวจจุลพยาธิวิทยาในการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน อีกรั้วพยาบาลและเจ้าหน้าที่ในศูนย์รักษาโรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ และตึกธนาคารกรุงเทพ ตึกภปร ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี และขอขอบคุณ บุคคลที่สำคัญยิ่งในการศึกษาวิจัยครั้งนี้คือ ผู้ป่วยและญาติผู้ดูแลทุกท่านที่สละเวลาอันมีค่ามาให้ ข้อมูลแก่ผู้วิจัย

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมาข้างต้นตลอดจนผู้ที่ไม่ได้ กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนช่วยเหลือให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบ พระคุณคุณพ่อ คุณแม่ และพี่ชายที่คอยเป็นกำลังใจตลอดมา ขอขอบคุณแพทย์ประจำบ้าน ประสาทวิทยาทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือและให้กำลังใจเสมอมา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 คำสำคัญ.....	4
1.7 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	5
1.8 วิธีดำเนินการวิจัย.....	5
1.9 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	7
1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	7
1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข	8
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
2.1 แนวคิดและทฤษฎี.....	9
2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	17
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	28
3.1 รูปแบบการวิจัย	28
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย	28
3.3 วิธีการดำเนินการวิจัย	32

บทที่	หน้า
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล	36
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	37
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
5. อภิปรายผล สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	47
รายการอ้างอิง.....	53
ภาคผนวก.....	65
ภาคผนวก ก. ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย	66
ภาคผนวก ข. แบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย.....	70
ภาคผนวก ค. แบบทดสอบ Thai Mental State Examination.....	73
ภาคผนวก ง. แบบทดสอบ Abnormal Involuntary Movement Scale.....	75
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	77



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญญัตราสาร

		หน้า
ตารางที่ 1.1	สาเหตุของการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย	1
ตารางที่ 2.1	แสดงค่าความไว ความจำเพาะ และ positive predictive value ของการทดสอบ applause sign เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสันชนิดเริ่มและโรคฮันติงตัน.....	18
ตารางที่ 2.2	ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในการศึกษาของ Dubios และคณะ.....	25
ตารางที่ 2.3	ค่าเฉลี่ยของการทดสอบ FAB และจำนวนผู้ป่วย PSP MSA และ PD ที่มีคะแนนมากกว่าและเท่ากับ 15 กับน้อยกว่า 15.....	25
ตารางที่ 2.4	ข้อมูลพื้นฐานและคะแนนการตรวจ FAB และ MMSE ของกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันและกลุ่มคนปกติ.....	26
ตารางที่ 4.1	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยของการวิจัยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 33 คน.....	42
ตารางที่ 4.2	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นที่พบร่วมกับการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย.....	42
ตารางที่ 4.3	แสดงสาเหตุของการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้ง 33 คน.....	43
ตารางที่ 4.4	แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน จำนวน 11 คน.....	43
ตารางที่ 4.5	แสดงผลการทดสอบแอบพลอสซายน์ในผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย 33 คน.....	44
ตารางที่ 4.6	แสดงค่าความไว ความจำเพาะ ค่าความถูกต้อง ค่า positive predictive value ค่า negative predictive value และค่า likelihood ratio ของการทดสอบแอบพลอสซายน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคฮันติงตัน.....	45
ตารางที่ 4.7	แสดงข้อมูลของผลการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข่า การกลอกตาไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้นและการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทาล ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันและกลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน จำนวน 33 คน.....	46

สารบัญญภาพ

		หน้า
รูปภาพที่ 2.1	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat และอายุที่เริ่มแสดงอาการ.....	12
รูปภาพที่ 2.2	แสดงการเปลี่ยนแปลงใน basal ganglia circuitry ระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคฮันติงตัน.....	13
รูปภาพที่ 2.3	แสดงการฝ่อของ caudate nucleus ทั้งสองข้างของผู้ป่วยโรคฮันติงตันจากการตรวจ magnetic resonance imaging (coronal view) ของสมอง.....	14
รูปภาพที่ 3.1	แสดงผลของ DNA electrophoresis ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน.....	35
รูปภาพที่ 3.2	แสดงผลของ DNA electrophoresis ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน.....	35
รูปภาพที่ 3.3	แสดงผลของ DNA electrophoresis เป็นกราฟ และรายงานจำนวน CAG repeat ในแต่ละ allele ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน.....	36

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 4.1 แสดงความผิดปกติของการทดสอบแอบพลอสซายน์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันและกลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน จำนวน 33 คน.....	44



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย (Chorea) เป็นการเคลื่อนไหวเร็วกว่าปกติที่เกิดอย่างไม่
มีแบบแผนแน่นอนและต่อเนื่อง ไม่สามารถควบคุมภายใต้จิตใจได้ สามารถเกิดที่บริเวณใบหน้า
ลำตัว หรือแขนขา คูคล้ายกับการ ฟอนร่า สาเหตุเกิดจากโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและโรคที่ไม่
ถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยโรคฮันติงตัน (Huntington's disease) เป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อม
ของระบบประสาท ซึ่งพบบ่อยที่สุดในกลุ่มที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary chorea) ใน
ผู้ป่วยที่มาด้วยการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ส่วนโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมอื่น พบได้น้อย
สาเหตุที่เกิดจากโรคที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น จากยาหรือสารพิษ โดยเฉพาะยาที่เกี่ยวข้อง
กับโรคทางจิตประสาททำให้เกิดการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียได้บ่อย จากหลอดเลือดสมอง
ผิดปกติ จากการสร้างภูมิต้านทานต่อตัวเอง จากการติดเชื้อ จากระดับฮอร์โมนที่ผิดปกติ เป็นต้น

ตารางที่ 1.1 สาเหตุของการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย

1. Genetic causes

- Huntington's disease (HD)
- Autosomal dominant HD-like syndrome
 - HD-like 1, 2
 - Spinocerebellar ataxia 1, 2, 3, 17
- Autosomal recessive HD-like syndrome
 - HD-like 3
 - Chorea-acanthocytosis
 - Pantothenate-kinase associated neurodegeneration
 - Wilson's disease
- X-linked HD-like syndrome

○ McLeod syndrome
<ul style="list-style-type: none"> ● Mitochondrial disorder
<p>2. Non genetic causes</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Drug ● Infectious: HIV, Toxoplasmosis, Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), Japanese encephalitis virus ● Immunologic: Sydenham chorea, Systemic lupus erythematosus ● Vascular ● Hormonal: Chorea gravidarum, Hyperthyroidism ● Metabolic-intoxication: Hypo/hyperglycemia, Hypo/hyponatremia, Hypo/hypercalcemia, Hypomagnesemia, Carbon monoxide poisoning ● Miscellaneous: Brain anoxia, Posttrauma

ถึงแม้โรคฮันติงตันจะเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยเท่ากับโรคอื่นที่ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย แต่ความสำคัญอยู่ที่โรคนี้สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมไปสู่บุตรหลานแบบยีนเด่น โดยมีอาการและอาการแสดงหลัก 3 อย่างซึ่งประกอบด้วย การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย (chorea) ซึ่งอาจจะรบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันหรือหน้าที่การงาน ความบกพร่องในด้านพุทธิปัญญา (cognitive impairment) หรือความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรมโดยเฉพาะภาวะซึมเศร้า (depression) ที่มีแนวโน้มจะฆ่าตัวตายสูงกว่าคนปกติ [1-2] นำไปสู่การสูญเสียคุณภาพชีวิตที่ดี ซึ่งการวินิจฉัยโรคจากอาการและอาการแสดงทำได้ไม่ง่าย เนื่องจากอาการดังกล่าวไม่มีความจำเพาะ สามารถพบได้ในโรคอื่นอีกหลายโรค เช่น การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียในโรคฮันติงตันกับสาเหตุจากยา เป็นต้น อีกทั้งเกิดความลำบากในการรักษาผู้ป่วยและการดูแลจากผู้ดูแลผู้ป่วยโรคฮันติงตันแต่ละราย ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของโรคฮันติงตันเริ่มเกิดที่ striatum ประกอบด้วย caudate nucleus และ putamen ซึ่งมีการเชื่อมโยงไปยังส่วนต่างๆของสมอง เช่น frontal cortex, subcortical area, thalamus และ basal ganglia [3-4] การวินิจฉัยโรคฮันติงตันประกอบด้วย อาการและอาการแสดงทางคลินิก การตรวจทางรังสีวิทยา และการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ โดยการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์เป็นการตรวจที่สำคัญมากเพื่อใช้ในการยืนยันการวินิจฉัยโรคฮันติงตันซึ่งถือเป็น gold standard เพราะการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องมีความสำคัญทั้งในเรื่องการดูแลรักษาผู้ป่วยและการดูแล สมาชิกในครอบครัวที่มีความเกี่ยวข้อง

ทางพันธุกรรม แต่การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์นั้น มีข้อจำกัดในหลายด้าน เช่น โรงพยาบาลที่สามารถตรวจได้มีน้อยไม่มาก ค่าใช้จ่ายในการตรวจค่อนข้างสูง มีความลำบากในการส่งเลือดตัวอย่างตรวจ เป็นต้น ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะศึกษาว่าการตรวจร่างกาย หรือการทดสอบทางจิตประสาทใดมีความจำเพาะเพียงพอในการวินิจฉัยแยกโรคฮันติงตันออกจากโรคอื่นที่ทำให้มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย โดยอาศัยความเกี่ยวข้องกันระหว่างการตรวจร่างกายหรือการทดสอบทางจิตประสาทและทฤษฎีของพยาธิสภาพของโรคฮันติงตัน ได้แก่ การทดสอบแอบพลอสซายน์ การตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า การกลอกตาและการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล เป็นต้น

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

การทดสอบแอบพลอสซายน์ในกลุ่มผู้ป่วยสัญชาติไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีความจำเพาะต่อโรคฮันติงตันหรือไม่

คำถามรอง

การตรวจร่างกายเกี่ยวกับการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า การกลอกตา ไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้นและการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล มีความจำเพาะต่อโรคฮันติงตันหรือไม่ในกลุ่มผู้ป่วยสัญชาติไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ แบบ โคเรีย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาความจำเพาะของการทดสอบแอบพลอสซายน์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย

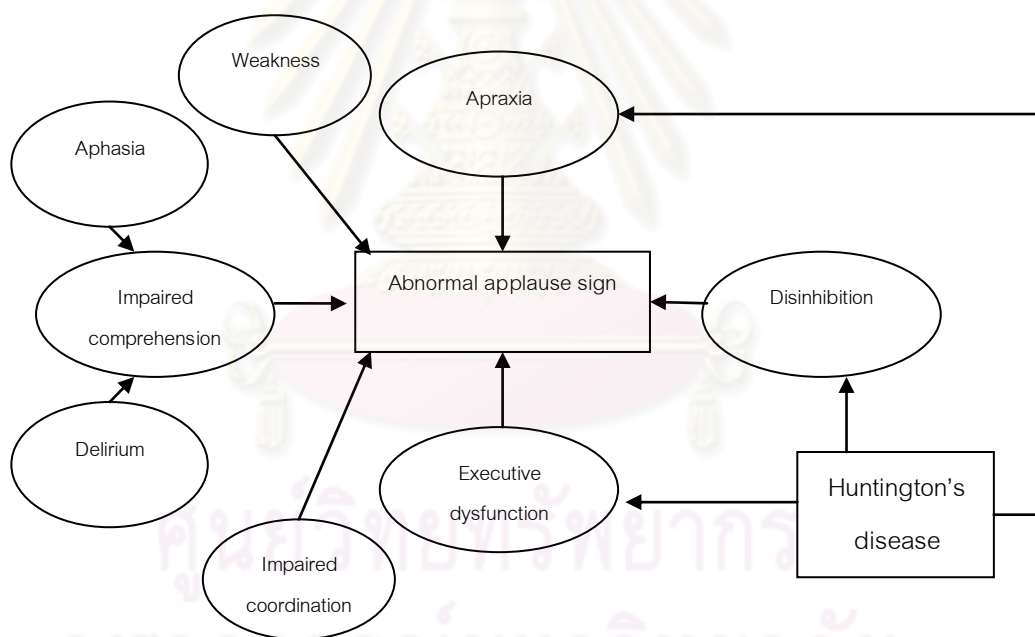
วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการตรวจร่างกายเกี่ยวกับการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า การกลอกตา ไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้นและการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่

แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล กับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ทำในผู้ป่วยสัญชาติไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในหรือผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2553 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2553

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 คำสำคัญ

Huntington's disease
 Applause sign
 Frontal assessment battery

1.7 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. Applause sign คือ การตรวจร่างกายโดยให้ผู้ป่วยตบมือ 3 ครั้งโดยให้มือ 2 ข้างประกบกันจนเกิดเสียง ทำ ติดต่อกันด้วยความเร็วที่สุดเท่าที่ผู้ป่วยสามารถทำได้ หลังจากแพทย์แสดงตัวอย่างให้เห็นและอธิบายจนผู้ป่วยเข้าใจ รายงานผลของครั้งแรกที่ผู้ป่วยทำ ถ้า คนปกติจะสามารถตบมือได้เท่ากับ 3 ครั้งพอดี ถ้าผู้ป่วยตบมือมากกว่า 3 ครั้ง ถือว่าผิดปกติ [5]

2. Huntington's disease ประกอบด้วยอาการและอาการแสดงทางการเคลื่อนไหวผิดปกติ ความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรม และความผิดปกติทางพุทธิปัญญา ร่วมกับการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ พบว่า *IT15* gene บนโครโมโซมที่ 4 มีจำนวนที่เรียงซ้ำกันของสามนิวคลีโอไทด์ (CAG repeat) มากกว่าหรือเท่ากับ 36 ยูนิต [6]

1.8 วิธีดำเนินการวิจัย

1. เลือกผู้ป่วยที่เข้ามาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย บริเวณส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย โดยผู้วิจัยไม่ทราบการวินิจฉัยโรคมาก่อน

2. ผู้วิจัยขอความยินยอมจากอาสาสมัคร และญาติสายตรงของอาสาสมัครที่ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอกหรือหอผู้ป่วยก่อน ผู้วิจัยอธิบายเกี่ยวกับโรคฮันติงตัน โดยเน้นเรื่องการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในลักษณะยีนเด่น อาการของผู้ป่วยโรคฮันติงตันระยะเริ่มแรก ขั้นตอนการวิจัยโดยละเอียดและตอบข้อสงสัยของอาสาสมัครและญาติ จากนั้นให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนที่จะลงนามให้ความยินยอม

3. ชักประวัติ เกี่ยวกับ เพศ อายุ อายุขณะที่เริ่มมีอาการ ระดับการศึกษาโดยคิดเป็นจำนวนปีที่ศึกษา และบันทึกข้อมูลลงในแบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย

4. ตรวจร่างกายผู้ป่วยทั้ง 4 ประเภท ดังภาคผนวก ข ดังนี้

- ให้ผู้ป่วยตบมือ 3 ครั้งติดต่อกันด้วยความเร็วที่สุดที่สามารถทำได้ หลังจากแพทย์แสดงให้ดูก่อน (Applause sign)
- ผู้ป่วยนั่งบนเก้าอี้ แล้วตรวจรีเฟล็กซ์ที่เข่าด้วยไม้เคาะเข่า ที่ละข้าง (Knee jerk)
- บอกให้ผู้ป่วยมองไปด้านตรงข้ามกับคำสั่งของแพทย์ (Anti-saccade-tasks)
- การตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล (Frontal assessment battery) ประกอบด้วย 6 หัวข้อดังนี้

- บอกคำที่ขึ้นต้นด้วย “ส” ให้มากที่สุดภายใน 1 นาที โดยยกเว้นชื่อคนหรือชื่อเฉพาะ

- บอกความเหมือนของสิ่งต่อไปนี้ ส้ม-กล้วย ไต-เท้า อี ดาเวียง-กุหลาบ-มะลิ
- ให้ผู้ป่วยเคาะ 1 ครั้ง เมื่อแพทย์เคาะ 1 ครั้ง และไม่ต้องเคาะ เมื่อแพทย์เคาะ 2 ครั้ง
- ให้ผู้ป่วยเคาะ 2 ครั้ง เมื่อแพทย์เคาะ 1 ครั้งและเคาะ 1 ครั้ง เมื่อแพทย์เคาะ 2 ครั้ง
- ให้ทำตามแพทย์ 3 รอบ “ทุบ-สับ-ตบ” บนโต๊ะตรวจ หลังจากนั้นทำเองอีก 3 รอบ
- ให้แพทย์แตะบนฝ่ามือผู้ทดสอบ 2 ข้าง ครั้งแรกไม่ต้องบอกอะไร ครั้งที่สองบอก ว่าไม่ต้องกำมือของแพทย์

จากนั้นลงคะแนนในแบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย

5. สำหรับการทดสอบแอบพลอสซายน์ ผู้ป่วยบาง คนจะถูกถ่ายวีดีโอขณะตรวจไว้ เพื่อให้ผู้ร่วมทำวิจัยอีกหนึ่งท่านซึ่งเป็นแพทย์ผู้ชำนาญทางระบบประสาทมาดูในภายหลัง ส่วนผู้ป่วยบาง คนจะถูกตรวจซ้ำโดยผู้ร่วมทำวิจัยในวันเดียวกัน จากนั้นจะมีการลงผลของการทดสอบในแบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย

6. ชักประวัติและตรวจร่างกายทางระบบประสาท ร่วมกับตรวจร่างกายที่เกี่ยวข้องกับ การเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย พร้อมกับให้คะแนนตามความรุนแรงของการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย (Abnormal Involuntary Movement Scale;AIMS) ตรวจสภาพสมองด้วยแบบทดสอบ Thai Mental State Examination อาการทางการเคลื่อนไหวผิดปกติที่เกิดร่วมกับการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย โรคประจำตัวอื่น และการรักษาที่ได้รับอยู่ในขณะนั้น จากนั้นบันทึกข้อมูลลงในแบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย

7. เจาะเลือดผู้ป่วยประมาณ 6-10 ซีซี โดยวิธีปราศจากเชื้อ ใส่ในหลอด EDTA เพื่อส่งตรวจทางอณูพันธุศาสตร์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันที่หน่วยอณูพันธุศาสตร์ คณะแพทย ศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล โดยผู้ป่วยเดินทางไปเจาะเลือดตรวจที่โรงพยาบาล ศิริราชด้วยตนเอง หรือเจาะเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากนั้นส่งเลือดพร้อมใบร้องขอตรวจเลือดของโรงพยาบาลศิริราชใส่ซองพัสดุกันกระแทกไปทางไปรษณีย์ภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากงานวิจัยได้รับการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

8. รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย การตรวจร่างกาย รวมคะแนนของการตรวจทางประสาท จิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพอนทัลโดยมีคะแนนเต็ม 18 คะแนน และลงบันทึกผลการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์เป็นจำนวนยูนิตของ CAG repeat

9. ประเมินผลและรวบรวมข้อมูลที่ได้ มาทำการศึกษาหา ความจำเพาะและความไวของการทดสอบแบบพลอสซายน์ในการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน รวมทั้งหาความสัมพันธ์ของการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า การกลอกตาและการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัลกับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย

1.9 ข้อจำกัดของการวิจัย

1. ความชุกของผู้ป่วยโรคฮันติงตันในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหว ผิดปกติ แบบโคเรีย ได้จากการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพราะไม่มีคนศึกษาไว้ก่อนหน้านี้ ดังนั้นอาจทำให้การศึกษานี้ไม่เป็นตัวแทนที่ดีของประชากรทั้งหมดที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย

2. การตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล ต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ดังนั้นการตรวจ ผู้ป่วยในช่วงบ่ายหลังจากที่ผู้ป่วยนั่งรอตรวจเป็นเวลานาน อาจจะทำให้ความร่วมมือลดน้อยลงนำไปสู่ความแม่นยำของการทดสอบลดน้อยลงได้

3. การตรวจเลือดทางอณูพันธุศาสตร์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันจะต้องส่งไปตรวจที่โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งอาจจะเกิดความผิดพลาดจากการเก็บ หรือการส่งต่อของเลือดตัวอย่าง ทำให้ข้อมูลทางอณูพันธุศาสตร์อาจคลาดเคลื่อนได้

1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบการทดสอบใดที่ใช้ในงานวิจัยนี้มีความจำเพาะต่อโรคฮันติงตัน ซึ่งอาจจะนำการทดสอบนั้นมาใช้คัดแยกผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ว่ารายใดจำเป็นต้องตรวจทางอณูพันธุศาสตร์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค

2. ทราบความชุกของโรคฮันติงตันในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหว ผิดปกติ แบบโคเรีย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

3. ทราบถึงความลำบากและระยะเวลาในการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล รวมถึงทราบข้อมูลในผู้ป่วยสัญชาติไทย เนื่องจากผู้ทำการศึกษาการตรวจทางประสาทจิตวิทยาวินิจฉัยในประเทศไทยมีไม่มากนัก

4. สามารถประเมินความรุนแรงของความผิดปกติของ การตรวจทางประสาทจิต ติวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล ในผู้ป่วยโรคฮันติงตันและผู้ป่วยอื่นที่ มีการเคลื่อนไหว ผิดปกติแบบโคเรียซึ่งจะนำไปสู่การดูแลรักษาตัวผู้ป่วยเองและการให้คำแนะนำกับญาติอย่างเหมาะสม
5. ทราบสาเหตุของโรคต่างๆในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลาของการวิจัย

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

1. การเก็บเลือดส่งตรวจทางอณูพันธุศาสตร์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตันจำเป็นจะต้องส่งไปที่โรงพยาบาลศิริราช ถ้าไม่สามารถส่งภายใน 24 ชั่วโมงได้ เลือดของผู้ป่วยควรถูกแช่ในตู้เย็น ไม่เช่นนั้นผลการตรวจอาจจะผิดพลาดได้ ดังนั้นตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยทุกรายจะส่งตรวจภายใน 24 ชั่วโมงหรือให้ผู้ป่วยเดินทางไปตรวจเลือดด้วยตนเองที่โรงพยาบาลศิริราช
2. ผู้ป่วยบางรายไม่ยินยอมตรวจวินิจฉัยยืนยันโรคฮันติงตัน เพราะฉะนั้นการวินิจฉัยโรคจึงใช้เพียงประวัติและตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้ชำนาญเฉพาะสาขาการเคลื่อนไหวผิดปกติ อาจทำให้ข้อมูลที่ได้น่าเชื่อถือเพียงพอ จึงแก้ไขโดยพยายามเพิ่มจำนวนตัวอย่างขึ้น
3. การเกิดอคติจากผู้วิจัยเป็นผู้ทำการทดสอบเพียงผู้เดียว อาจจะทำให้ผลการวิจัยไม่น่าเชื่อถือ จึงแก้ไขโดยให้ผู้ร่วมทำวิจัยที่ไม่ทราบการวินิจฉัยโรคมาก่อนลงคะแนนการตรวจร่างกายจากวิดีโอหรือตรวจด้วยตัวผู้ร่วมทำวิจัยเองอีกครั้ง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวคิดและทฤษฎี

โรคฮันติงตัน (Huntington's disease) มีอุบัติการณ์การเกิดโรคประมาณ 4-10 คนต่อประชากรในทั่วโลก 100,000 คนโดยไม่แบ่งแยกเพศ [7] โดยจะพบมากในประชากรที่อาศัยอยู่บริเวณทะเลสาบมาราโคโบของประเทศเวเนซุเอล่า มีอุบัติการณ์ถึง 2% เกาะในประเทศทาสมาเนียและบางบริเวณในประเทศสกอตแลนด์ [8-10] ส่วนประชากรของประเทศฟินแลนด์ หรือนอร์เวย์พบอุบัติการณ์น้อย เช่นเดียวกับประชากรญี่ปุ่นที่มีอุบัติการณ์เพียง 0.5 คนต่อ 100,000 คน [11] อัตราความชุกของโรคฮันติงตันมีรายงานว่าอยู่ที่ 2-7 คนต่อประชากร 1,000,000 คนในแต่ละปี [12-13] เพศหญิงและเพศชายไม่มีความแตกต่างกันในแง่อุบัติการณ์ของโรค [14] ส่วนข้อมูลในแง่อุบัติการณ์หรือความชุกของผู้ป่วยโรคฮันติงตันในทวีปเอเชีย รวมทั้งประเทศไทย ยังไม่มีผู้ศึกษาที่แน่ชัด อีกทั้งสัดส่วนของผู้ป่วยโรคฮันติงตันต่อประชากรที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย นั้น ยังไม่มีข้อมูลที่ถูกต้องน่าเชื่อถือ แต่จากการสืบค้นข้อมูลของคลินิกโรคพาร์กินสัน และฐานข้อมูลจากโปรแกรมค้นหารหัสโรค (ICD-10) ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี พ.ศ. 2551 พบว่า ผู้ป่วยโรคฮันติงตันมีความชุกเท่ากับ 20 คนต่อผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย 100 คน

อาการและอาการแสดงของโรคฮันติงตัน

โรคฮันติงตัน เป็นโรคของการเสื่อมทางระบบประสาทที่มีการดำเนินโรคเลวลงอย่างค่อยเป็นค่อยไป มักจะเริ่มแสดงอาการในผู้ใหญ่วัยกลางคน อายุโดยเฉลี่ยประมาณ 35-45 ปี [15] ในขณะที่ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 20 ปี หรือ juvenile Huntington's disease และผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี หรือ late-onset Huntington's disease เป็นกลุ่มที่พบได้น้อย มีรายงานว่าจะพบได้ในผู้ป่วยที่อายุน้อยเพียง 2 ปีหรืออายุมากถึง 80 ปี [7, 9]

อาการและอาการแสดงของโรคฮันติงตันประกอบด้วยอาการหลัก 3 อาการ ได้แก่

1. อาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว ซึ่ง ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่ร่างกายได้บ่อยถึง 90% [14] โดยเฉพาะใน

ผู้ป่วยวัยกลางคน มักจะเริ่มที่ส่วนนิ้วมือและนิ้วเท้าก่อน จากนั้น ลามมาที่บริเวณ ใบหน้าและแขนขา ลักษณะของโคเรียนี้ จะไม่สามารถควบคุมการเคลื่อนไหว ผิดปกติของอวัยวะนั้นได้ เช่น ยกคิ้ว แลบลิ้น เคี้ยวปาก บิดมือเหมือนกำลังเดินรำ เป็นต้น และเมื่อให้ ผู้ป่วยฝืนตัวเองเพื่อที่จะคงท่าทางนั้นอยู่เป็นระยะเวลาหนึ่ง ผู้ป่วยจะไม่สามารถทำได้เช่นกัน ลักษณะเช่นนี้ เรียกว่า motor impersistence ซึ่งเป็นลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะกับโรคฮันติงตันและสามารถบอกความรุนแรงของโรคได้ เนื่องจากมีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับการดำเนินโรค [16] ในผู้ป่วยที่อายุน้อย บางครั้งอาจจะมาพบแพทย์ด้วยอาการเกร็งแข็งหรือเคลื่อนไหวช้าได้ บ่อยกว่าการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย แต่ถ้าโรคดำเนินไปถึงระยะท้าย อาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่เกิดในระยะต้น จะเปลี่ยนเป็นเคลื่อนไหวช้าลงหรือมีอาการเกร็งแข็งมากขึ้นเช่นกัน อาการแสดงที่อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน เช่น พูดไม่ชัด รีเฟล็กซ์ไวกว่าปกติ โดยเฉพาะการตรวจรีเฟล็กซ์ที่เข่า ถ้าพบว่าหลังจากเคาะด้วยไม้เคาะรีเฟล็กซ์ เข่าของผู้ป่วย จะกระดกค้างไว้นานหลายวินาที ซึ่งเป็นลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะกับโรคฮันติงตันเช่นกัน [17-18] การทรงตัวไม่ดีทำให้มีโอกาสล้มได้บ่อยถึง 60% [19] หรือความผิดปกติของทักษะการเคลื่อนไหว (apraxia) เป็นต้น การเคลื่อนไหวอีกรูปแบบหนึ่งที่เกิด ความผิดปกติได้ตั้งแต่ในระยะแรกของโรคคือ การเคลื่อนไหวของตาผิดปกติ โดยจะพบหลากหลายรูปแบบ อาทิ ความเร็วในการกลอกตาช้าลง การเริ่มที่จะกลอกตาเพื่อตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นทำได้ลดลง เพิ่มความผิดพลาดจากการมองไปด้านตรงข้ามต่อสิ่งกระตุ้น [20-23]

2. อาการผิดปกติทางจิตและพฤติกรรม สามารถพบได้ในทุกระยะของโรคและหลากหลายอาการโดยไม่มีลักษณะจำเพาะต่อโรคฮันติงตัน อาการที่พบบ่อยได้แก่ อาการซึมเศร้า (30-40%) ซึ่งนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายเพิ่มมากขึ้นถึง 4-6 เท่า [1-2] อาการวิตกกังวล อาการหลงผิด โดยมักจะเป็นความรู้สึกหวาดระแวงหรือประสาทหลอน พฤติกรรมที่ผิดปกติทั้งเฉื่อยชา ไม่สนใจต่อสิ่งแวดล้อมหรือก้าวร้าวรุนแรง เป็นผลมาจากความผิดปกติของสมองกลีบพรอนทัลเป็นหลัก [24]
3. ความผิดปกติทางกระบวนการคิด หรือพุทธิปัญญา สามารถพบ ได้ตั้งแต่ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว โดยมีความรุนแรงตั้งแต่น้อยไป

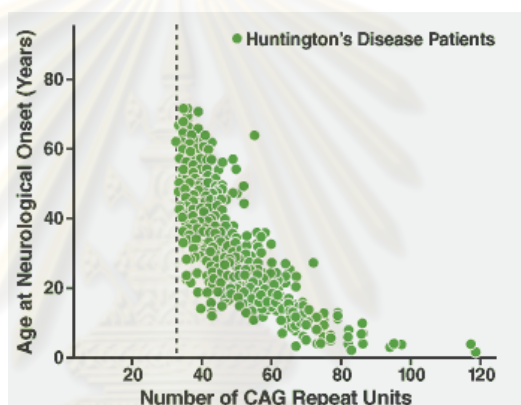
จนถึงมาก เช่น ความคิดช้า การวางแผนไม่ดี การแก้ปัญหาหรือการตัดสินใจไม่เหมาะสม การเรียนรู้บกพร่อง เป็นต้น บางครั้งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยถูกไล่ออกจากงาน ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญที่ นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ หรือนำไปสู่อาการที่รุนแรงมากขึ้นคือ กลุ่มอาการสมองเสื่อม ซึ่งจะแตกต่างจากกลุ่มอาการสมองเสื่อมของโรคอัลไซเมอร์ ตรงที่ไม่ค่อยมีปัญหาในด้านความจำหรือภาษา เพราะความผิดปกติทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคฮันติงตันเริ่ม ต้นเกิดที่ส่วนคอเดตนิวเคลียส (caudate nucleus) และพุตาดามิน (putamen) ซึ่งมีการเชื่อมโยงไปยังสมองส่วนอื่นหลายส่วน ได้แก่ ทาลามัส (thalamus) สมองส่วนใต้คอร์เท็กซ์ (subcortical area) และสมองกลีบพรอนทัล (frontal lobe) [3-4] เป็นต้น โดยเฉพาะสมองกลีบพรอนทัลเป็นส่วนสำคัญของอาการผิดปกติทางพุทธิปัญญา ทั้งอาการทางจิตหรือพฤติกรรมและพุทธิปัญญาบกพร่องนี้ อาจจะเป็นอาการสำคัญที่สร้างความยากลำบากในการดูแลผู้ป่วยโรคฮันติงตันมากกว่าอาการ ผิดปกติทางการเคลื่อนไหว

การดำเนินของโรคฮันติงตัน ตั้งแต่เริ่มแสดงอาการ หรือวินิจฉัยโรคไปจนกระทั่งเสียชีวิต จะใช้เวลาประมาณ 15-20 ปี [25] โดยในระยะท้ายของโรค ผู้ป่วยจะมีอาการกลืนลำบาก สำลักบ่อย ทรงตัวไม่ได้ เกร็งแข็งมาก และสมองเสื่อม ขึ้นรุนแรง ส่วนสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตบ่อยที่สุดคือ ปอดติดเชื้อจากการสำลัก

สาเหตุและการเกิดพยาธิสภาพ

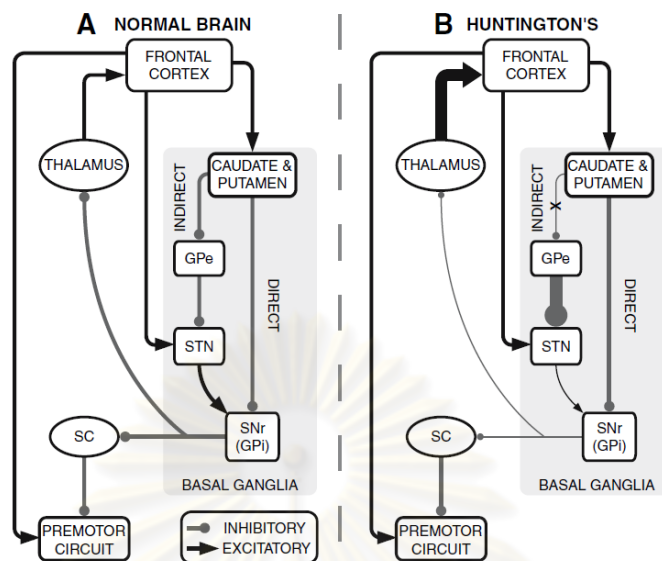
โรคฮันติงตันเกิดจากความผิดปกติของจำนวนที่ซ้ำกันของการเรียงสามนิวคลีโอไทด์ที่ชื่อ ไฮโดซีน (cytosine) อาดีนีน (adenine) กัวนีน (guanine) หรือเรียกว่า CAG repeat โดยนิวคลีโอไทด์นี้อยู่บนยีน *IT15* ของโครโมโซมที่ 4 ตรงตำแหน่ง 4p16.3 เมื่อมีความยาวของ CAG repeat มากกว่าปกติ จะทำให้การสร้างโปรตีนฮันติงติน (huntingtin) ผิดปกติไป โดยโปรตีนฮันติงตินนี้พบได้ในมนุษย์ทุกคนและอยู่ในหลายตำแหน่งของร่างกาย จะพบมากที่สมองและอวัยวะ [26-27] แต่ในปัจจุบันยังไม่ทราบหน้าที่ของโปรตีนฮันติงตินอย่างแน่ชัด เมื่อโปรตีน ฮันติงตินมีการเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะไป (mutant huntingtin) ก็สามารถทำให้เกิดโรคฮันติงตันได้ เรียกความผิดปกตินี้ว่า “Toxic gain of function” คนปกติจะมีจำนวนของ CAG repeat อยู่ในช่วง 6-34 ยูนิต โดยจำนวน CAG repeat ที่มากกว่า 28 จะเกิดความไม่เสถียร สามารถนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของจำนวน CAG repeat ในภายหลังได้ (73%) ส่วนที่เหลือ จำนวนจะลดลง [28-29] และถ้าจำนวนของ

CAG repeat อยู่ในช่วง 35-39 ยูนิต มีโอกาสที่จะเกิดโรคได้ในบางราย โดยจะแสดงอาการของโรคที่อายุค่อนข้างมาก ถ้าจำนวนของ CAG repeat มากกว่า 40 ยูนิต จะทำให้เกิดโรคฮันติงตันและแสดงอาการของโรคทุกราย [30] หลายการศึกษาที่มีความเห็นสอดคล้องกันว่า ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat กับอายุที่เริ่มเกิดอาการของผู้ป่วยเป็นลักษณะผกผันกันอย่างมีนัยสำคัญ หมายความว่า ในรายที่ผู้ป่วยมีจำนวนของ CAG repeat ที่ยาวมาก ผู้ป่วยรายนั้นจะเริ่มแสดงอาการของโรคตั้งแต่อายุที่น้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการถ่ายถอดยีนผิดปกติผ่านทางบิดา [31] ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า anticipation และการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าจำนวนของ CAG repeat ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหรือการดำเนินของโรค [32-34]



รูปภาพที่ 2.1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน CAG repeat และอายุที่เริ่มแสดงอาการ [35]

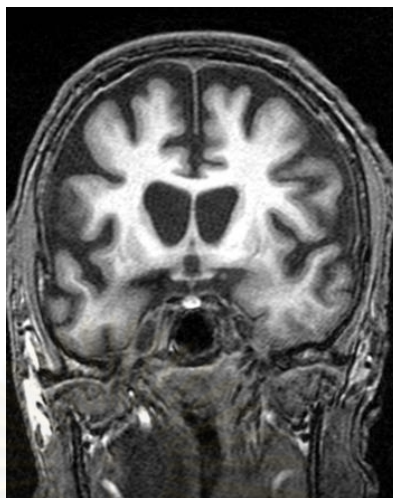
พยาธิสภาพของโรคฮันติงตัน เริ่ม ต้นเกิดขึ้นที่เซลล์ประสาทขนาดกลาง (medium-sized spiny neurons) ของเซลล์ในสมองส่วน caudate nucleus และ putamen ที่ค่อยๆ เสื่อมลงจากด้านล่างขึ้นไปสู่ด้านบนของเส้นทางทางอ้อม (indirect pathway) ในวงจรเบซอลแกงเกลีย (basal ganglia circuitry) ซึ่งเป็นส่วนที่ไวต่อการเกิดโรคฮันติงตัน [3, 7] โดยเส้นทางนี้จะไปเชื่อมต่อกับสมองส่วน globus pallidus externa และ subthalamic nucleus ส่งผลทำให้สมองส่วน thalamus ไปกระตุ้นสมองบริเวณ frontal lobe มากขึ้น จึงแสดงอาการออกมาในรูปแบบของการเคลื่อนไหวมากกว่าปกติเป็นลักษณะโคเรีย ร่วมกับมีความผิดปกติทางจิต อารมณ์ พฤติกรรม และบุคลิกภาพจากผลของสมองส่วน frontal lobe อีกทั้งใน basal ganglia circuitry ยังคงมีการเชื่อมโยงต่อไปที่สมองส่วนลิมบิก ไฮโปทาลามัส คอร์เทกซ์ส่วนอื่นๆ ก้านสมองและไขสันหลังร่วมด้วย [3, 20]



รูปภาพที่ 2.2 แสดงการเปลี่ยนแปลงใน basal ganglia circuitry ระหว่างคนปกติและผู้ป่วยโรคฮันติงตัน [20]

การตรวจรังสีวินิจฉัย

ในผู้ป่วยโรคฮันติงตันระยะแรก อาจจะไม่พบความผิดปกติ เมื่อได้รับการตรวจทางรังสีวินิจฉัยของสมอง เช่น เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography;CT) หรือ เอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging;MRI) จนกระทั่งระยะของโรคดำเนินถึงช่วงกลาง จะพบว่าการฝ่อตัวของสมองส่วน striatum ทั้ง caudate nucleus และ putamen เป็นลักษณะสำคัญ ร่วมกับมีการเพิ่มขนาดของ frontal horn ของ lateral ventricle ทั้งสองข้าง [36] ปัจจุบันมีการศึกษาด้วยเทคโนโลยีที่พัฒนาก้าวหน้าขึ้น เช่น การตรวจ functional MRI หรือ positron emission tomography (PET) scan หรือ MRI ที่สามารถวัดปริมาตรของ caudate nucleus ได้อย่างละเอียด ดังเช่น การศึกษาของ Aylward และคณะพบว่า การฝ่อของ caudate nucleus และ putamen จะเกิดขึ้นตั้งแต่ก่อนที่ผู้ป่วยจะแสดงอาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว ประมาณ 9-20 ปี [37-38] โดยปริมาตรของการฝ่อจะสัมพันธ์กับระยะเวลาของการดำเนินโรคและความรุนแรงของความบกพร่องทางพฤติกรรม [39] เมื่อศึกษาการฝ่อในระยะยาว อัตราการฝ่อลงของ striatum อาจมีความเกี่ยวข้องกับอาการทางระบบประสาทและความยาวของจำนวน CAG repeat [40-42] นอกจากนี้ความผิดปกติทางรังสีวิทยา จะพบ การบางลงของสมองในกลีบต่างๆ ของซีรีบรัมตรงชั้นคอร์เท็กซ์ (cerebral cortex) ร่วมด้วย โดยเฉพาะตำแหน่งของ sensorimotor บริเวณ frontal lobe ที่มักจะโดนกระทบมากที่สุด [43] ส่วนใหญ่จะเกิดในระยะท้ายของโรค



รูปภาพที่ 2.3 แสดงการฝ่อของ caudate nucleus ทั้งสองข้างของผู้ป่วยโรคฮันติงตัน จาก การตรวจ magnetic resonance imaging coronal view ของสมอง

ลักษณะทางประสาทพยาธิวิทยา

ในแง่ประสาทพยาธิวิทยาของโรคฮันติงตัน จะพบลักษณะของการสูญเสียของเซลล์ประสาทไปในตำแหน่งที่ค่อนข้างจำเพาะ โดยส่วนที่เกิดความผิดปกติชัดเจนที่สุดคือ striatum เมื่อศึกษาทางพยาธิวิทยาด้วยตาเปล่าจะพบมีการฝ่อของสมองส่วน caudate nucleus และ putamen เมื่อศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบว่ามี การหายไปของเซลล์ประสาท อีกทั้งมีการเพิ่ม ปริมาณของ astrocytes และ microglia ร่วมกับพบการบางลงของ cerebral cortex และเซลล์ประสาทเสียไปบริเวณ cortex ด้วย ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญของโรคฮันติงตันคือ พบ ก้อน โปรตีนในนิวเคลียส (intranuclear inclusion bodies) เมื่อย้อมพิเศษ จะติดส่วนของโปรตีนที่ ผิดปกติ เช่น mutant huntingtin เป็นต้น [44]

การวินิจฉัยโรคฮันติงตัน

โรคฮันติงตันสามารถวินิจฉัยจากอาการและอาการแสดงทางคลินิก โดยมีอาการสำคัญ อันได้แก่ อาการทางการเคลื่อนไหว อาการทางจิต หรือพฤติกรรม และอาการทางพุทธิปัญญา ร่วมกับประวัติครอบครัวที่มีญาติสายตรงป่วยเป็นโรคฮันติงตัน เพราะ โรคนี้สามารถถ่ายทอดทาง พันธุกรรมแบบยีนเด่น เมื่อทำการตรวจทางรังสีวินิจฉัยของสมอง แล้วพบมีการฝ่อตัวของ caudate nucleus จะเป็นการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้เช่นกัน ในปัจจุบันการตรวจ พิเศษทางอณูพันธุศาสตร์มีความสำคัญมากสำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน หลังจากที่มีการ

ค้นพบยีนที่เป็นสาเหตุของโรคฮันติงตันในปี ค.ศ. 1983 [45] และการค้นพบความผิดปกติของ CAG repeat ที่มีความยาวมากกว่าปกติและไม่เสถียร จนทำให้เกิดการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติและนำไปสู่การเกิดโรคฮันติงตันในปี ค.ศ. 1993 [46] ซึ่งความรู้ที่สำคัญเหล่านี้ นำไปสู่การวิเคราะห์หาความผิดปกติในสารพันธุกรรมหรือดีเอ็นเอ (DNA) ที่สกัดมาจากเม็ดเลือดขาว ในเลือดของมนุษย์ แสดงผลออกมาเป็นจำนวนยูนิตของ CAG repeat

จุดประสงค์หลักของการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ ประกอบด้วย

1. สำหรับการวินิจฉัยเพื่อยืนยันโรคหรือคัดโรค ฮันติงตันออก
2. เพื่อหาพาหะที่มียีนของโรคฮันติงตันในครอบครัวในขณะที่ยังไม่มีอาการ
3. ตรวจขณะตั้งครรภ์เพื่อหาพาหะที่มียีนของโรคฮันติงตัน

การศึกษาของ Berry Kremer และคณะ ในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกสงสัยโรคฮันติงตัน ร่วมกับประวัติครอบครัว จำนวน 1007 คน พบว่า ค่าความไว (sensitivity) ของการตรวจ CAG repeat เท่ากับ 98.8% (95% CI,97.7-99.4%) โดยจำนวน CAG repeat ของผู้ป่วยโรคฮันติงตัน 995 คนอยู่ระหว่าง 36-121 ยูนิต ส่วนค่าความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 100% (95% CI,95.2-100%) [6] ซึ่งถือได้ว่า การตรวจหาจำนวน CAG repeat ในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิก เข้าได้กับโรคฮันติงตันมีความไวและความจำเพาะสูง มาก

การรักษาโรคฮันติงตัน

ในปัจจุบัน ยาที่ใช้ช่วยในการชะลอการดำเนินโรคฮันติงตัน (neuroprotection) ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอ เช่น coenzyme Q10, minocycline, unsaturated fatty acids, riluzole, remacemide, alpha-tocopherol เป็นต้น [47-52] ดังนั้นยาที่ใช้เป็นส่วนใหญ่ในปัจจุบัน เป้าหมายหลัก คือ ใช้ในการรักษาตามอาการของโรค ซึ่งมีบางรายจะได้รับประโยชน์จากการลดการเคลื่อนไหวที่มากกว่าปกติ หรือการเพิ่มคุณภาพชีวิต และความปลอดภัยของชีวิต [53-55] ได้แก่

- อาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ผู้ป่วยควรจะได้รับ การรักษาต่อเมื่ออาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียนั้นรบกวนการดำรงชีวิตประจำวันหรืออาชีพการงาน ยาที่มีการศึกษาว่าได้ผลในการลดการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียชัดเจนที่สุด คือ tetrabenazine [56-58] ซึ่งอยู่ในกลุ่ม dopamine depletor agents เป็นยาตัวเดียวที่ถูกยอมรับโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) แต่ยังไม่มียากลุ่มนี้ในประเทศไทย ยาอีกกลุ่มหนึ่ง เช่น

dopamine blocking agents ทั้งกลุ่ม typical antipsychotics ได้แก่ haloperidol, fluphenazine, pimozide และกลุ่ม atypical antipsychotics ได้แก่ olanzapine เป็นยาที่มีการนำมาใช้บ่อย แต่หลักฐานของผลการศึกษายังไม่แน่ชัด [59] ผลข้างเคียงของยาทั้งสองกลุ่มนี้ที่สำคัญคือ ทำให้มีอาการ ง่วงซึม พาร์กินโซนซึม หรือภาวะ metabolic syndrome ได้ ดังนั้นอาจจะต้องมีความระมัดระวังในการใช้ยากกลุ่มดังกล่าว เนื่องจากผู้ป่วยโรคฮันติงตันในระยะหลังจะเปลี่ยนแปลงจากอาการโคเรียไปเป็นอาการเกร็งแข็งหรือเคลื่อนไหวช้า จึงนำไปสู่การปรับลดขนาดยาลงในภายหลัง ในผู้ป่วยที่อายุมาก อาจพิจารณาเลือกยากกลุ่ม atypical antipsychotics ก่อนยากกลุ่ม typical antipsychotics เพราะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า สำหรับยากกลุ่มอื่น ได้แก่ กลุ่ม NMDA antagonists, dopaminergic agents และ GABA agonists ยังมีหลักฐานจำกัดอยู่

- อาการซึมเศร้า ความสำคัญอยู่ที่การสืบค้นและการรักษาภาวะซึมเศร้า โดยอาจจะต้องมีการร่วมมือกันระหว่างแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยกับจิตแพทย์ในรายที่มีอาการรุนแรง ข้อมูลของการศึกษาอาจจะยังไม่ชัดเจนในปัจจุบัน แต่ พบว่าผลการรักษาภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยโรคฮันติงตันตอบสนองค่อนข้างดีต่อยาต้านซึมเศร้า ยา ที่สามารถเลือกใช้ได้ ได้แก่ tricyclic antidepressant, serotonin selective reuptake inhibitors (SSRI) [60-61] ถ้าการรักษาด้วยยาไม่ได้ผล อาจพิจารณา electroconvulsive therapy [62]
- ความผิดปกติของพฤติกรรม เช่น อาการก้าวร้าว ถ้าอาการดังกล่าวทำให้เกิดปัญหากับการดูแลผู้ป่วย พิจารณาการรักษาด้วย ยากลุ่ม antipsychotics เช่น haloperidol [63] หรือ olanzapine [64] เป็นต้น หรือภาวะนิ่งเฉยไม่สนใจสิ่งแวดล้อม ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้หน้าที่การทำงานของผู้ป่วยถดถอย การรักษาภาวะนี้ทำได้ค่อนข้างยาก อาจจะใช้ยาต้านซึมเศร้าโดยเฉพาะกลุ่ม SSRI [65]
- ภาวะสมองเสื่อม ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitor จะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยโรคฮันติงตันที่มีปัญหาด้านพุทธิปัญญาบกพร่อง ดังนั้นการพิจารณาเลือกยากกลุ่มนี้ อาจจะต้องคำนึงถึงผู้ป่วยเป็นรายๆไป

2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยโรคฮันติงตัน ตั้งแต่อาการผิดปกติของการเคลื่อนไหว อาการทางจิตและพฤติกรรม และอาการทางพุทธิปัญญา เป็นผลมาจากความผิดปกติทางพยาธิสรีรวิทยาและพยาธิวิทยาในแต่ละตำแหน่งของสมอง ส่วนของสมองที่เกิดความผิดปกติที่แตกต่างกันในผู้ป่วยโรคฮันติงตันแต่ละคน จะทำให้อาการแสดงทางคลินิกมีความแตกต่างกันออกไปด้วย อีกทั้งความรุนแรงและการดำเนินของโรค ก็มีผลต่ออาการของผู้ป่วยเช่นกัน

ในโรคฮันติงตัน สมองส่วนที่เกิดความผิดปกติ เริ่มต้นที่สมองส่วน striatum มีการเชื่อมโยงการทำงานไปสู่สมองส่วนอื่นหลายตำแหน่ง เกิดเป็นวงจรที่สำคัญต่อการแสดงอาการของโรคคือ วงจร cortico-striato-thalamo-cortical ซึ่งประกอบด้วยสมองส่วน cerebral cortex โดยเฉพาะสมองกลีบพรีมอร์ทัล basal ganglia และ thalamus เป็นผลให้ผู้ป่วยโรคฮันติงตันอาจมีอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับสมองส่วนต่างๆเหล่านี้

การทดสอบ applause sign ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน

การตบมือ (Applauding) เป็นพฤติกรรมที่ต้องใช้โปรแกรมการเคลื่อนไหว สอดคล้องกันของมือสองมือประสานกัน โดยอายุเฉลี่ยที่เด็กจะสามารถตบมือได้ คือ อายุ 11 เดือน [66-67] เมื่อปี ค.ศ. 1995 Dubois และคณะ ได้ศึกษาการตรวจร่างกายชื่อ “signe de l’applaudissement” เป็นการทดสอบความสามารถในการตบมือ ต่อเนื่องติดต่อกันสามครั้งตามคำสั่งของผู้ตรวจด้วยความเร็วที่สุดที่สามารถทำได้ ในผู้ป่วยรายหนึ่งที่มีความผิดปกติที่ caudate nucleus ช้างขวาโดยสาเหตุเกิดมาจากหลอดเลือดสมองตีบ [68] พบว่า มีความผิดปกติจากการตรวจร่างกายนี้ อาจจะเป็นผลมาจากความบกพร่องของความสามารถในการหยุดการเคลื่อนไหวที่กำลังดำเนินอยู่ได้ โดยเชื่อว่าความผิดปกตินี้ค่อนข้างจำเพาะกับพยาธิสภาพของวงจรภายในเบซอล แองเกลีย ของสมอง (striatopallidal pathway) [5] และมักพบในโรคที่เป็นความเสื่อมทางระบบประสาท ดังเช่น โรค progressive supranuclear palsy (PSP) ที่มีคนทำการศึกษามากที่สุด ซึ่งเป็นโรคที่มีพยาธิสภาพในส่วน of basal ganglia ที่เชื่อมต่อกับสมองส่วนกลีบพรีมอร์ทัลเช่นกัน เป็นต้น

Dubois และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วย PSP จำนวน 42 คน ผู้ป่วย Parkinson’s disease (PD) จำนวน 17 คน และ ผู้ป่วย frontotemporal dementia (FTD) จำนวน 24 คน ที่วินิจฉัยโรคจากอาการทางคลินิกตรงตามหลักเกณฑ์ของโรคทั้งสาม ในปี ค .ศ. 2005 พบว่า ความผิดปกติของการทดสอบ applause sign เกิดเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย PSP เท่านั้น คิดเป็น 71.4% ซึ่งทำให้เชื่อว่าการทดสอบ applause sign อาจจะสามารถช่วยแยกโรคระหว่างโรค PSP ออกจาก

โรค PD และพยาธิสภาพของการทดสอบนี้เกี่ยวข้องกับสมองส่วนใต้คอร์เท็กซ์ (subcortical area) เป็นหลัก อีกทั้งพบว่าความผิดปกติของการทดสอบ applause sign ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงจากการทดสอบทางจิตประสาท (neuropsychological tests) ด้วย [69]

การศึกษาประเภท case control ของ Laura และคณะ รายงานในปี ค.ศ. 2008 ต้องการที่จะศึกษาค่าความไวและค่าความจำเพาะของ การทดสอบ applause sign ในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่เพิ่ม ได้แก่ PSP PD multiple system atrophy (MSA) corticobasal degeneration (CBD) และได้รวมผู้ป่วยโรค Huntington's disease (HD) ด้วยเนื่องจากต้องการอธิบายความผิดปกติของการทดสอบ applause sign ในแง่ของสมองส่วนกลีบพรีมอร์ทัล ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยทั้งหมด 96 คนและกลุ่มควบคุม 21 คน การทดสอบ applause sign มีค่าความไวและความจำเพาะสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยโรค CBD คือ 77.8% และ 66.7% ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าการทดสอบ applause sign มีค่าความจำเพาะเท่ากับ 100% ในการแยกแยะระหว่างผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ basal ganglia และคนปกติ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดพบว่าเป็นกลุ่มผู้ป่วยโรค CBD ผลการทดสอบ applause sign มีความแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วย PD ($P < 0.005$) และ HD ($P < 0.005$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า การทดสอบ applause sign ยังไม่สามารถแยกกลุ่มผู้ป่วย PSP ออกจากกลุ่มโรคพาร์กินสันชนิดอื่น ๆ ได้ การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาเดียวที่ใช้การทดสอบ applause sign ในผู้ป่วย HD ทำให้ทราบว่า ค่าความไวของการตรวจนี้เท่ากับ 20.0% และค่าความจำเพาะเท่ากับ 58.5% [70]

ตารางที่ 2.1 แสดงค่าความไว ความจำเพาะ และ positive predictive value ของการทดสอบ applause sign เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคพาร์กินสันชนิดอื่น ๆ และโรคฮันติงตัน

Patients	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)
PD	12.5	49.0	10.3
CBD	77.8	66.7	24.1
MSA	53.9	64.5	24.1
PSP	52.6	66.1	34.5
HD	20.0	58.5	6.9

จากการศึกษาในอดีตเชื่อว่า การทดสอบ applause sign จำเพาะกับโรคที่เป็นความเสื่อมทางระบบประสาท แต่มีรายงานผู้ป่วยปี ค.ศ. 2008 โดย David และคณะ พบว่า การทดสอบ applause sign ผิดปกติเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการสับสนช่วงสั้นๆ โดยมีเรื่องปวดศีรษะและภาวะซีมเศร้าเป็นประวัติอดีต ตรวจ MRI สมองพบความผิดปกติที่ right striatum, left frontal และ bilateral white matter regions ซึ่งให้การวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด large B cell จากการตรวจพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลือง และหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผลการทดสอบ applause sign กลับสู่ปกติ โดยอาการแสดงที่บ่งบอกความผิดปกติของสมองส่วนพรอนทัลดีขึ้นบางส่วน แต่ MRI ของผู้ป่วยดีขึ้นเพียงเล็กน้อย โดยเป็นรายงานผู้ป่วยครั้งแรกที่พบความผิดปกติของการทดสอบ applause sign ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมทางระบบประสาท จึงเชื่อว่าความผิดปกติของการทดสอบ applause sign เป็นผลมาจากความผิดปกติของวงจร fronto-subcortical [71]

การตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน

ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน สามารถตรวจพบภาวะรีเฟล็กซ์ไวมากกว่าปกติ (hyper-reflexia) ได้ เนื่องจากมีการเสียของเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (pyramidal neuronal loss) นอกจากนี้ ยังพบว่ามีลักษณะของรีเฟล็กซ์ที่จำเพาะต่อผู้ป่วยโรคฮันติงตันด้วย รายงานครั้งแรกโดย Bing ในปี ค.ศ. 1932 เกี่ยวกับการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน โดยพบว่าผู้ป่วยจะเหยียดขาเกร็งอยู่นานหลายวินาที อาจจะเป็นข้างเดียวหรือสองข้างก็ได้ เรียกลักษณะนี้ว่า Hung-up knee jerk (HUKJ) ซึ่งเป็นผลมาจากการหดเกร็งค้างของกล้ามเนื้อ quadriceps femoris [18 72]

Timothy Brannan ศึกษาการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าในผู้ป่วยโรคฮันติงตันจำนวน 31 คน ในปี ค.ศ. 2002 พบว่า ผู้ป่วย 11 คน ที่มี HUKJ คิดเป็น 35.5% โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 45 ปี ระยะเวลาของโรคเฉลี่ย 10 ปี ผู้ป่วยทุกคนอยู่ในระยะท้ายของโรค ผู้ป่วยจำนวน 9 คน มีความผิดปกติของ HUKJ ทั้งสองข้าง และไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการโคเรีย เชื่อว่า อาจจะเป็นผลของความตึงตัวในกล้ามเนื้อ quadriceps มากขึ้น โดยเป็นส่วนหนึ่งของรีเฟล็กซ์ที่มีต้นกำเนิดมาจากสมองส่วน subcortical หรือ basal ganglia [17]

การตรวจการกลอกตาของผู้ป่วยโรคฮันติงตัน

ความผิดปกติของการกลอกตาสามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคฮันติงตันตั้งแต่วัยที่เพิ่งเริ่มแสดงอาการไปตลอดระยะของโรค โดยมีความหลากหลายของอาการแสดง เช่น การเริ่มกลอก

ตาไปตามสิ่งกระตุ้นด้วยอัตราเร็วที่ช้า ระหว่าง ที่พยายามกลอกตาไปมองสิ่งกระตุ้นทำด้วยอัตราเร็วที่ช้ากว่าปกติ ความผิดพลาดสูงในการมองไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้น การ ที่ไม่สามารถจ้องมองสิ่งกระตุ้นค้างไว้ เป็นต้น [20-21 73-74]

การกลอกตาอย่างรวดเร็วเพื่อนำภาพที่สนใจไปตกอยู่บนจอประสาทตา เรียกว่า Saccades มีความเกี่ยวข้องกับส่วนของสมองหลายบริเวณ แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ได้แก่

1. Reflexive saccades ถูกกระตุ้นจากสมองส่วน posterior parietal cortex และ parietal eye fields ผ่านเส้นทางตรง (direct pathway) ไปที่ superior colliculus ในก้านสมอง [75]
2. Volitional saccades ถูกกระตุ้นจากสมองส่วน frontal cortex บริเวณ frontal eye fields และ dorsolateral prefrontal cortex เชื่อมโยงไปที่ superior colliculus ในก้านสมองได้ 2 เส้นทางคือ ทางตรงและทางอ้อมผ่านทาง basal ganglia [76-78] ส่วนใน basal ganglia เอง มี 2 เส้นทางเช่นกันที่จะส่งไปถึง superior colliculus ได้แก่
 - a. เส้นทางตรง (Direct pathway) คือ เริ่มต้นจากสมองส่วน striatum ส่งสัญญาณไปที่ substantia nigra pars reticularis/ globus pallidus interna ผลทำให้เกิดการลดการยับยั้งที่ superior colliculus เพื่อให้เกิดการเริ่มต้นกลอกตาไปยังสิ่งกระตุ้นที่ต้องการ
 - b. เส้นทางอ้อม (Indirect pathway) คือ เริ่มต้นจากสมองส่วน striatum ส่งสัญญาณไปที่ substantia nigra pars reticularis/ globus pallidus interna โดยผ่าน globus pallidus externa และ subthalamic nucleus ก่อน จากนั้นมีผลไปยับยั้งการทำงานที่ superior colliculus เพื่อลดการทำงานของ saccades

เนื่องจากพยาธิสภาพของโรคฮันติงตันเริ่ม เกิดความผิดปกติจาก indirect pathway ในส่วนของ basal ganglia ก่อน ซึ่งเป็นตำแหน่งของพยาธิสภาพที่อธิบายอาการแสดงทางการเคลื่อนไหวที่เป็นแบบโคเรียเช่นเดียวกัน ผลจะทำให้ลดสัญญาณยับยั้งจาก basal ganglia ไปที่ superior colliculus ดังนั้น อาการแสดงทางตาที่พบความผิดปกติในผู้ป่วยตั้งแต่ระยะเริ่มแรก คือ ความสามารถที่จะลดการทำงานของ saccades ต่อสิ่งกระตุ้น (saccadic suppression) [20] ต่อมาเมื่อมีการดำเนินของโรคต่อเนื่องไป จะเกิดความผิดปกติที่ direct pathway ในส่วนของ basal ganglia ตามมา [79] เหมือนเช่นอาการทางการเคลื่อนไหวจะลดลง และกลายเป็น

เคลื่อนไหวช้าหรือเกร็งแข็ง ส่วนการเคลื่อนไหวที่ตา จะพบว่า มีความผิดปกติของการเริ่มต้นกลอกตาไปตามสิ่งกระตุ้น (saccadic initiation) ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นที่ทาลามัสไปสู่สมองส่วนคอร์เทกซ์ลดลง และเพิ่มสัญญาณยับยั้งจาก basal ganglia ไปที่ superior colliculus

การทำงานของตาในแง่ของ anti-saccade tasks จะกระทำได้อีกต้อง ต้องประกอบด้วย 2 กระบวนการที่ทำงานเป็นปกติ ได้แก่ ความสามารถในการกด reflexive saccades ไปสู่สิ่งกระตุ้นที่มองเห็น และความสามารถในการ กำเนิด volitional saccades ไปสู่ทิศทางตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้น [80]

การศึกษาของ Peltsch และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการกลอกตาเข้าหา (pro-saccade tasks) และออกจาก (anti-saccade tasks) สิ่งกระตุ้นในช่วงต้นและช่วงท้ายในผู้ป่วยโรคฮันติงตันจำนวน 9 คนที่วินิจฉัยจากการตรวจอนุพันธุศาสตร์ เทียบกับคนปกติที่อายุและเพศคล้ายกัน ในปี ค.ศ. 2007 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันมีความผิดพลาดจากการกลอกตาไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้นมากกว่าการกลอกตาไปตามสิ่งกระตุ้นทั้งช่วงต้นและช่วงท้าย โดย ตรวจพบว่า มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคด้วย ($P < 0.01$) [20]

Blekher และคณะ ศึกษาในผู้ที่มียีนของโรคฮันติงตันทั้งที่ไม่มีอาการ 27 คน มีอาการเล็กน้อย 16 คน และมีอาการของโรคชัดเจน 30 คน เทียบกับคนปกติจำนวน 142 คน โดยวินิจฉัยจากการตรวจอนุพันธุศาสตร์เพื่อหาจำนวนของ CAG repeat ในยีนฮันติงติน ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ที่มียีนโรคฮันติงตันทั้งที่ไม่แสดงอาการและมีอาการชัดเจนแล้ว จะมีความผิดพลาดของการกลอกตาที่แตกต่างจากคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0001$) โดยเฉพาะ anti-saccade tasks และพบว่าความผิดพลาดจะเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของอาการทางการเคลื่อนไหวของผู้ป่วย [21]

การศึกษาของ Becker และคณะ ในผู้ป่วยโรคฮันติงตันชาวเยอรมันจำนวน 29 คน พบว่าการประสานงานกันระหว่างศีรษะและตา (eye-head coordination) ในภาวะ anti-saccade นั้น มีความผิดพลาดในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่ากลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ [22]

การศึกษาไปข้างหน้าของ Dursun และคณะ ในผู้ป่วยโรคฮันติงตันที่ได้รับยา antipsychotics และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา จำนวน 8 คนต่อกลุ่ม เทียบกับคนปกติ 24 คน พบว่า ผู้ป่วยโรคฮันติงตันทั้งสองกลุ่มมีความผิดพลาดของการตรวจ anti-saccade tasks มากกว่ากลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) โดยไม่พบความแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา antipsychotics [81]

การตรวจทางประสาทจิตวิทยาในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน

ความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรมที่เกิดขึ้นในโรคฮันติงตัน บางครั้งสามารถเกิดได้ตั้งแต่วัยแรกโดยที่ยังไม่มีอาการผิดปกติของการเคลื่อนไหว และเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียหน้าที่การทำงานหรือสร้างปัญหาในการดูแล ผู้ป่วยให้กับผู้ดูแล

พฤติกรรมที่สัมพันธ์กับโรคของการเสื่อมทางระบบประสาท สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

1. Cortical dementia เป็นความบกพร่องในด้านภาษา ความจำ หรือทักษะในการเคลื่อนไหว พบได้ในโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)
2. Subcortical dementia เป็นความบกพร่องในด้านสมาธิ ความสนใจ การเรียนรู้ การวางแผน ขั้นตอนกระบวนการคิด หรือพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลง เช่น ไม่สนใจสิ่งแวดล้อม เป็นต้น [82-83] โดยไม่ค่อยพบลักษณะของความจำหรือภาษาที่ผิดปกติชัดเจน สามารถเรียกความบกพร่องที่เกิดขึ้นว่า executive dysfunction อาการนี้พบได้ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน PD และ PSP

Executive dysfunction เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเส้นทางที่เชื่อมระหว่างสมองกลีบพรีฟรอนทัลและ striatum (frontostriatal pathway) เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการของพฤติกรรมและพฤติกรรมบกพร่องคล้าย subcortical dementia มีรอยโรคที่สมองส่วน prefrontal cortex [84] และความผิดปกตินี้เกิดในผู้ป่วยโรคฮันติงตันเช่นกัน [39 85- 86] เพราะพยาธิสภาพของโรคฮันติงตันอยู่ในเส้นทางเดียวกับ ตำแหน่งของสมองที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรม

Lange และคณะ ได้ทำการศึกษากการ ตรวจทางประสาทจิตวิทยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของสมองส่วน basal ganglia ได้แก่ ผู้ป่วย PD PSP และ MSA เมื่อเทียบกับคนปกติ ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสามโรคมีคะแนนของการทดสอบ executive function ต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P \leq 0.05$) โดยเฉพาะผู้ป่วย PSP ที่สามารถแยกจากโรคที่เหลือได้ด้วยการทดสอบ verbal fluency ($P \leq 0.05$) [87]

การศึกษากการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่ประเมินเกี่ยวกับความสนใจ การรับรู้ ความจำ และการมีเหตุผล ของ Pillon และคณะ ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน 35 คน ผู้ป่วย PD 164 คน ผู้ป่วย PSP 45 คน ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ 44 คน และคนปกติ 97 คน พบว่า ผู้ป่วยโรคฮันติงตันมีความบกพร่องของการเรียนรู้และสมาธิในทุกๆระยะของโรค ซึ่งคล้ายคลึงกับผู้ป่วย PSP ที่มีความผิดปกติของสมองส่วน frontal-subcortical เด่น [88]

การศึกษาการตรวจทางประสาทจิตวิทยาในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน ส่วนใหญ่เพื่อที่จะช่วยในการบอกความรุนแรงของความผิดปกติ และสามารถช่วยวินิจฉัยความผิดปกติตั้งแต่ระยะแรกของ ผู้ที่มีฮันติงตัน แต่ยังมีหลักฐานไม่มากนักที่จะใช้การตรวจทางประสาทจิตวิทยาให้เป็นประโยชน์ในการแยกผู้ป่วยที่มีฮันติงตันออกจากผู้ที่ไม่ใช่ฮันติงตัน

Lemiere และคณะ ศึกษาไปข้างหน้า เป็นเวลา 2.5 ปี ในผู้ป่วยโรคฮันติงตันที่มีอาการชัดเจน เปรียบเทียบกับ กลุ่ม พหุของโรคฮันติงตัน และคนปกติ จำนวน 19 12 และ 11 คน ตามลำดับ โดยใช้เครื่องมือทดสอบทางประสาทจิตวิทยาหลายการทดสอบ พบว่า การทดสอบส่วนใหญ่ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับความสนใจและหน้าที่ของ execution ของผู้ป่วยโรคฮันติงตัน จะมีคะแนนต่ำกว่า เมื่อเทียบกับพหุของโรคฮันติงตันและคนปกติ การทดสอบที่ชื่อ Symbol Digit Modalities Test (SDMT) เป็นการทดสอบที่มีหลักฐานว่าเกี่ยวข้องกับการฝ่อของ caudate nucleus [89-90] ในการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าการทดสอบนี้มีความไวในการบอกการดำเนินของโรค และสามารถตรวจพบความผิดปกติได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ของผู้ป่วยโรคฮันติงตันที่มีปัญหาทางพุทธิปัญญา [91]

จากการศึกษาไปข้างหน้า 10 ปีของ Solomon และคณะ ในผู้ป่วยที่มีฮันติงตันจำนวน 43 คน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีฮันติงตันและเปลี่ยนไปแสดงอาการในช่วงหลังของการติดตามต่อเนื่อง (21 คน) จะมีอัตราการเสื่อมลงของหน้าที่ทางการเคลื่อนไหวและทางจิตมากกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีฮันติงตันแต่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงอาการ (22 คน) โดยเฉพาะ Auditory Reaction Time ($P < 0.01$) Movement Time ($P < 0.05$) Button Tapping ($P < 0.05$) และ Digital Symbol subtest of Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) ($P < 0.01$) [92]

การศึกษาของ Foroud และคณะ ในอาสาสมัคร ที่มีความเสี่ยงต่อโรคฮันติงตันขณะที่ยังไม่มีอาการ 394 คน พบว่า ผู้ที่มีฮันติงตันมีคะแนนของการ ตรวจทางประสาทจิตวิทยา (WAIS-R) ต่ำกว่าผู้ที่ไม่ใช่ฮันติงตันและมีความสัมพันธ์เชิงผกผันกันระหว่างคะแนน ของ WAIS-R กับความยาวของ CAG repeat [93]

การตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่ใช้ในการศึกษาอย่างกว้างขวาง เช่น Mini-Mental State Examination (MMSE) หรือ Dementia Rating Scale (DRS) เป็นการทดสอบพุทธิปัญญาเพื่อดูการทำงานของสมองทั่วไป โดยเฉพาะสมองส่วนคอร์เทกซ์ เนื่องจากผู้ป่วยโรคฮันติงตันที่มีความผิดปกติทางพุทธิปัญญาในลักษณะ executive dysfunction เป็นผลจากความบกพร่องของ frontostriatal pathway ดังนั้น การทดสอบ ที่เหมาะสมในการศึกษาผู้ป่วยโรคฮันติงตันควรจะมุ่งเน้นไปที่การประเมินหน้าที่ของสมองส่วน frontal lobe เป็นสำคัญ

Rothlind และ Brandt ศึกษาผู้ป่วยโรคฮันติงตัน 18 คน เทียบกับคนปกติ 55 คน ด้วยเครื่องมือทดสอบที่ชื่อว่า Frontal/Subcortical Assessment Battery (FSAB) ซึ่งเป็นการทดสอบทางพุทธิปัญญาและการเคลื่อนไหวที่ซับซ้อน สามารถทำได้ง่ายและใช้เวลาสั้น ประกอบด้วย 3 การทดสอบย่อย พบว่า ผู้ป่วยโรคฮันติงตันได้คะแนนต่ำกว่าคนปกติ 2 การทดสอบย่อยอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ค่าความไวและความจำเพาะของการทดสอบด้วย FSAB ในการแยกแยะโรคที่มีความผิดปกติของสมองส่วน subcortical จากคนปกติ จะสูงกว่าการทดสอบ MMSE [82]

การประเมินหน้าที่ของสมองส่วน frontal lobe ในทางคลินิกทำได้ค่อนข้างยาก และส่วนใหญ่การทดสอบต้องใช้เวลานาน Dubios และคณะ ได้นำเสนอการทดสอบที่สามารถประเมินพฤติกรรมทางการเคลื่อนไหวและพุทธิปัญญา แบบง่าย โดยที่ใช้ระยะเวลาไม่นาน เรียกการทดสอบนี้ว่า Frontal Assessment Battery (FAB) เพื่อแสดงและบอกความรุนแรงของ executive dysfunction โดยแบ่งเป็น 6 หัวข้อย่อย คะแนนแต่ละหัวข้อย่อย เท่ากับ 3 คะแนน คะแนนเต็ม 18 คะแนน ประกอบด้วย

1. Similarities (Conceptualization) ถามความเหมือนของสิ่งของสองหรือสามสิ่ง
2. Lexical fluency (Mental flexibility) ให้บอกคำศัพท์ที่ขึ้นต้นด้วยพยัญชนะหนึ่งตัวที่เหมือนกันให้มากที่สุด ในระยะเวลา 1 นาที
3. Motor series (Programming) ให้เคลื่อนไหวมือตามลำดับ คือ ทุบ-ลับ-ตบ หรือเรียกว่า Luria's sequence
4. Conflicting instructions (Sensitivity to interference)
5. Go-No Go (Inhibitory control)
6. Prehension behavior (Environmental autonomy)

คณะวิจัยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของสมองส่วน frontal lobe ได้แก่ PD 24 คน MSA 6 คน CBD 21 คน PSP 47 คน และ FTD 23 คน เทียบกับคนปกติ 42 คน พบว่า คะแนนของการทดสอบ FAB ในผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาทั้งห้ากลุ่ม ต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) โดยที่คะแนน FAB มีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนกับคะแนนของการทดสอบ Mattis DRS และ Wisconsin ซึ่งใช้ในการประเมิน executive function เช่นกัน ในขณะที่อายุและคะแนน Mini-Mental State Examination ไม่มีผลต่อคะแนนของ FAB การทดสอบ FAB นี้มีความเชื่อถือ (Cronbach's coefficient alpha = 0.78) และความถูกต้องสูง (Kappa = 0.87) [94]

ตารางที่ 2.2 ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในการศึกษาของ Dubios และคณะ [94]

Population	n	Age, y	MMSE	Mattis DRS	FAB
Controls	42	58.0 ± 14.4 ^a	28.9 ± 0.8 ^a	141 ± 2.4 ^a	17.3 ± 0.8 ^a
Patients	121	64.4 ± 9.3 ^a	25.5 ± 4.8 ^a	118.0 ± 19.1 ^a	10.3 ± 4.7 ^a
PD	24	59.4 ± 12.9 ^{c,g}	28.0 ± 1.9 ^{i,j}	134.0 ± 15.2 ^{c,g,i}	15.9 ± 3.8 ^{c,g,i}
MSA	6	65.0 ± 10.5	25.7 ± 3.9 ^j	127.0 ± 16.2 ^e	13.5 ± 4.0 ^{e,f}
CBD	21	67.4 ± 8.1 ^{b,c}	26.4 ± 3.8 ^b	123.7 ± 15.0 ^{b,c}	11.0 ± 3.7 ^{b,c,d}
PSP	47	66.9 ± 7.0 ^{g,h}	26.2 ± 3.7 ^h	117.7 ± 15.2 ^{g,h}	8.5 ± 3.4 ^{d,f,g}
FTD	23	60.3 ± 8.5 ^{b,h}	20.7 ± 6.3 ^{b,h,i}	101.5 ± 20.0 ^{b,e,h,i}	7.7 ± 4.2 ^{b,e,i}

Values are presented as mean ± SD. Significantly different at $p < 0.05$ for: ^acontrols and patients; ^bfrontotemporal dementia (FTD) and corticobasal degeneration (CBD) patients; ^cPD and CBD patients; ^dprogressive supranuclear palsy (PSP) and CBD patients; ^eFTD and multiple system atrophy (MSA) patients; ^fPSP and MSA patients; ^gPD and PSP patients; ^hFTD and PSP patients; ⁱPD and FTD patients; ^jPD and MSA patients.

MMSE = Mini-Mental State Examination; DRS = Dementia Rating Scale; FAB = Frontal Assessment Battery.

การศึกษาของ Paviour และคณะ ในผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวช้า ประกอบด้วย PD 12 คน MSA 11 คน และ PSP 17 คน พบว่า คะแนนของการทดสอบ FAB ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) โดยที่กลุ่มผู้ป่วย PSP มีคะแนนต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย MSA ($P < 0.02$) และกลุ่มผู้ป่วย PD ($P < 0.001$) ส่วนกลุ่มผู้ป่วย MSA ก็มีคะแนนต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วย PD ด้วย ($P < 0.047$) ในการศึกษาครั้งนี้ ผลคะแนนที่ใช้เป็นตัวตัด (cut-off) มีค่าเท่ากับ 15 ดังนั้นเมื่อใช้คะแนนที่น้อยกว่า 15 ส่งผลทำให้มีค่าความไวและความจำเพาะ สูงที่สุด เท่ากับ 78% โดยในกลุ่มผู้ป่วย PSP มี 14 คน (82%) กลุ่มผู้ป่วย MSA มี 4 คน (36%) และกลุ่มผู้ป่วย PD มีเพียง 1 คน (8%) สามารถพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง โรคทั้งสามได้ ($\chi^2 = 16.12$, $P < 0.001$) [95]

ตารางที่ 2.3 ค่าเฉลี่ยของการทดสอบ FAB และจำนวนผู้ป่วย PSP MSA และ PD ที่มีคะแนนมากกว่าและเท่ากับ 15 กับน้อยกว่า 15 [95]

Population	PSP	MSA	PD
FAB ≥ 15	3	7	11
FAB < 15	14 (82%)	4 (36%)	1 (8%)
Mean FAB (1SD)	11.7 (3.0)*##	14.7 (2.5)#	16.5 (1.4)

* $P = 0.02$ vs. MSA; ## $P < 0.001$ vs. PD; # $P = 0.047$ vs. PD

ในปัจจุบัน การศึกษาที่ใช้การตรวจ FAB ในผู้ป่วยโรคฮันติงตันมีเพียงการศึกษาเดียวของ Rodrigues และคณะ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคฮันติงตันที่วินิจฉัยจากการตรวจอณูพันธุศาสตร์ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003-2008 โดยได้ทำการศึกษาความบกพร่องทางพุทธิปัญญาของ กลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน 41 คนเทียบกับกลุ่มคนปกติ 53 คน ด้วยการตรวจ FAB พบว่า คะแนนของการ ตรวจ FAB ในกลุ่มผู้ป่วยต่ำกว่าคนปกติ ($P < 0.001$) และพบค่า cut-off ที่ดีที่สุด เท่ากับ 10/11 ด้วยค่าความไว 75.6% ค่าความจำเพาะ 79.2% คะแนนของการตรวจ FAB มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับคะแนนของ Functional Capacity Scale ($P < 0.001$) การศึกษานี้ได้ทดสอบความเชื่อถือได้ของการทดสอบ FAB พบว่า ค่า Cronbach's coefficient of alpha ระหว่าง 6 หัวข้อย่อยของการตรวจ FAB เท่ากับ 0.83 ซึ่งแสดงว่า เป็นเครื่องมือที่มีความเชื่อถือสูง

ตารางที่ 2.4 ข้อมูลพื้นฐานและคะแนนการตรวจ FAB และ MMSE ของกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน และกลุ่มคนปกติ [96]

Population	Patients	Controls	<i>P</i>
Number	41	53	
Sex M/F	15/26	15/38	0.39
Age at test	48.8 ± 13.6	48.25 ± 13.8	0.81
Schooling	6.7 ± 4.5	7.5 ± 4.5	0.49
FAB	6.5 ± 5.0	13.3 ± 3.3	$P < 0.001$
MMSE	16.9 ± 8.3	25.8 ± 3.0	$P < 0.001$

เมื่อพิจารณาหัวข้อย่อยของการตรวจ FAB พบว่า คะแนนของ lexical fluency ต่ำที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน (ค่าเฉลี่ย = 0.615 ± 0.14) และคะแนนของ prehension behavior สูงที่สุด (ค่าเฉลี่ย = 2.3 ± 0.19) ส่วนหัวข้อย่อยที่มีประโยชน์ที่สุดในการแยกผู้ป่วยออกจากคนปกติ คือ Luria's sequence โดยค่าความไวเท่ากับ 88.6% และค่าความจำเพาะเท่ากับ 76.9% [96]

การศึกษาทั้งหมดเป็นการเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคฮันติงตันกับคนปกติ ยกเว้นการศึกษาของ Dürr และคณะ ในช่วงปี ค.ศ. 1991-1994 ศึกษาผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย และสงสัยโรคฮันติงตันพบว่า เมื่อทำการทดสอบเกี่ยวกับสมาธิ ความจำ และพุทธิปัญญาทั่วไป กลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย และยืนยันว่าเป็นโรคฮันติงตันจากการวินิจฉัยโดยการ

ตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ จะ มีคะแนนของการทดสอบต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบ
โคเรียและไม่ได้เป็นโรคฮันติงตัน [97]



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากร (Population)

- ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย
- ประชากรตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่เข้ารับการรักษาทั้งแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2553 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2553

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีสัญชาติไทยทั้งชายและหญิง
2. ผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 18 ปี
3. ผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียทุกราย
4. ผู้ป่วยที่มีระดับการรู้สึกรู้ตัวดี
5. ผู้ป่วยสมัครใจเข้าร่วมการศึกษาและลงชื่อในใบยินยอมเข้ารับการศึกษา

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่ได้รับยาลีโดปา
2. ผู้ป่วยที่มีการอ่อนแรงของแขนขาที่ถนัด
3. ผู้ป่วยที่พิการเนื่องจากไม่มีแขนหรือขา
4. ผู้ป่วยที่มีการได้ยินบกพร่องอย่างรุนแรง
5. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าใจคำสั่งเป็นอย่างดี

6. ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการตรวจ
7. ผู้ป่วยปฏิเสธที่เข้าร่วมการศึกษา

3.2.2 คำนิยามเชิงปฏิบัติการ (Operational definition)

- Huntington's disease วินิจฉัยจากอาการและอาการแสดง โดยมีการเคลื่อนไหวผิดปกติ อาการทางจิตและพฤติกรรมผิดปกติ หรืออาการบกพร่องทางพุทธิปัญญา ร่วมกับ การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ พบ ความยาวของ CAG repeat มากกว่าหรือเท่ากับ 36 อย่างน้อยหนึ่ง allele ของยีน *IT15* บนโครโมโซมที่ 4
- Applause sign เป็นการตรวจร่างกายโดยให้ผู้ผู้ป่วยตบมือ 3 ครั้งติดต่อกันต่อเนื่องด้วยความเร็วที่สุดเท่าที่สามารถทำได้ หลังจากแพทย์แสดงให้ดูเป็นตัวอย่าง และอธิบายจนผู้ป่วยเข้าใจเป็นอย่างดี ให้ถือว่าการทำทดสอบครั้งแรกเป็นผลของผู้ป่วย โดยจะนับว่าการตบมือคือการเอามือสองข้างกระทบกันจนเกิดเสียงดังขึ้น ถ้าตบครบ 3 ครั้งพอดี แปลผลว่าปกติ ถ้าตบมากกว่า 3 ครั้ง แปลผลว่าผิดปกติ
- Hung-up knee jerk หมายถึง การที่เข่ากระดกค้างนานหลายวินาทีหลังจากที่ใช้อุปกรณ์ตรวจรีเฟล็กซ์เคาะลงไปทั้งที่เข่าทั้งสองข้าง ถ้าเคาะแล้วเข่ากระดกเพียงเสี้ยววินาที แปลผลว่าปกติ ถ้าตรวจแล้วเข่าอย่างน้อยข้างใดข้างหนึ่งกระดกค้างนาน แปลผลว่าผิดปกติ
- Anti-saccade tasks เป็นการทดสอบให้ผู้ผู้ป่วยกลอกตาไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้นทันทีเมื่อมองเห็นสิ่งกระตุ้น ถ้าไม่สามารถมองไปด้านตรงข้ามได้ แปลผลว่าผิดปกติ โดยนับการกระทำครั้งแรกของผู้ป่วยเป็นผลของการตรวจ
- Frontal assessment battery (FAB) เป็นการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงหน้าที่ของสมองกลีบพรีฟรอนทัล ฉบับภาษาไทย โดยทำการแปลจากต้นฉบับภาษาอังกฤษมาเป็นภาษาไทย โดย ผศ. นพ. สุขเจริญ ตั้งวงษ์ไชย และ อ. พญ. โสพิพัทธ์ เหมรัญช์โรจน์ ประกอบด้วย 6 หัวข้อย่อย แต่ละหัวข้อมีคะแนนเต็ม 3 คะแนน รวมคะแนนเต็ม 18 คะแนน ได้แก่
 - บอกคำที่ขึ้นต้นด้วย “ส” ให้มากที่สุดภายใน 1 นาที โดยยกเว้นชื่อคนหรือชื่อเฉพาะ (Lexical fluency) ถ้ามากกว่า 9 คำ ได้ 3 คะแนน 6-9 คำ ได้ 2 คะแนน 3-5 คำ ได้ 1 คะแนน น้อยกว่า 3 คำ ได้ 0 คะแนน

- บอกความเหมือนของสิ่งต่อไปนี้ ส้ม-กล้วย ใต้- เก้าอี้ ดาวเรือง-กุหลาบ-มะลิ (Similarities) ถ้าทำถูกต้องทั้งหมด ได้ 3 คะแนน ถูก 2 ข้อ ได้ 2 คะแนน ถูก 1 ข้อ ได้ 1 คะแนน ไม่ถูกเลย ได้ 0 คะแนน
 - ให้ผู้ป่วยเคาะ 1 ครั้ง เมื่อแพทย์เคาะ 1 ครั้ง และไม่ต้องเคาะ เมื่อแพทย์เคาะ 2 ครั้ง (Go-No Go) ถ้าทำถูกต้องทั้งหมด ได้ 3 คะแนน ถ้าผิด 1-2 ครั้ง ได้ 2 คะแนน ถ้าผิดมากกว่า 2 ครั้ง ได้ 1 คะแนน ถ้าทำตามแพทย์อย่างน้อย 4 ครั้งติดต่อกัน ได้ 0 คะแนน
 - ให้ผู้ป่วยเคาะ 2 ครั้ง เมื่อแพทย์เคาะ 1 ครั้งและเคาะ 1 ครั้ง เมื่อแพทย์เคาะ 2 ครั้ง (Conflicting instructions) ถ้าทำถูกต้องทั้งหมด ได้ 3 คะแนน ถ้าผิด 1-2 ครั้ง ได้ 2 คะแนน ถ้าผิดมากกว่า 2 ครั้ง ได้ 1 คะแนน ถ้าทำตามแพทย์อย่างน้อย 4 ครั้งติดต่อกัน ได้ 0 คะแนน
 - ให้ทำตามแพทย์ 3 รอบ “ทุบ-สับ-ตบ” บนโต๊ะตรวจ หลังจากนั้นทำเองอีก 3 รอบ (Motor series) ถ้าทำถูกต้องติดต่อกัน 6 ชุด ได้ 3 คะแนน ถ้าทำถูกต้องอย่างน้อย 3 ชุด ได้ 2 คะแนน ถ้าทำเองไม่ได้ แต่ทำตามถูกต้อง ได้ 1 คะแนน ถ้าไม่ถูกเลย ได้ 0 คะแนน
 - ให้แพทย์ตะบนฝ่ามือผู้ทดสอบ 2 ข้าง ครั้งแรกไม่ต้องบอกอะไร ครั้งที่สองบอกว่าไม่ต้องกำมือของแพทย์ (Prehension behavior) ถ้าผู้ป่วยไม่กำมือเลย ได้ 3 คะแนน ถ้าลังเลและถามซ้ำ ได้ 2 คะแนน ถ้ากำมือโดยไม่ลังเล ได้ 1 คะแนน ถ้ากำมือแม้ว่าสั่งซ้ำแล้วก็ตาม ได้ 0 คะแนน
- Thai Mental Status Examination (TMSE) เป็นแบบทดสอบสภาพสมองของไทย มาจากการร่วมมือของหลายสถาบันสร้างแบบทดสอบขึ้นในปี พ .ศ. 2536 ซึ่งใช้ในการคัดกรองภาวะสมองเสื่อม โดยแบ่งเป็น 6 หัวข้อหลัก คะแนนเต็ม 30 คะแนน
 - การรับรู้ (Orientation) 6 คะแนน
 - การจดจำ (Registration) 3 คะแนน
 - ความใส่ใจ (Attention) 5 คะแนน
 - การคำนวณ (Calculation) 3 คะแนน
 - ด้านภาษา (Language) 10 คะแนน
 - การระลึกได้ (Recall) 3 คะแนน

- Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) เป็นแบบทดสอบที่ใช้ในการวินิจฉัยการเคลื่อนไหวผิดปกติที่พบบ่อยจากยาทางจิตเวช (tardive dyskinesia) และใช้ประเมินความรุนแรงของการเคลื่อนไหวแบบโคเรีย เพื่อติดตามอาการเป็นระยะๆ มาจากกรมสุขภาพและการบริการมนุษย์ (Department of Health and Human Services; Public Health Service; Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration) ฉบับปรับปรุง เดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 1985 มี 12 ข้อ โดย 9 ข้อแรกจะลงคะแนนของการตรวจร่างกายที่รุนแรงที่สุดจากการสังเกต กรอบ 0 คะแนนเมื่อไม่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ 1 คะแนนเมื่อโคเรียเล็กน้อยมากเกือบปกติ 2 คะแนนเมื่อโคเรียเล็กน้อย 3 คะแนนเมื่อโคเรียปานกลาง 4 คะแนนเมื่อโคเรียรุนแรง แบ่งเป็นหัวข้อย่อย ดังนี้
 1. กล้ามเนื้อของการแสดงออกที่หน้า
 2. กล้ามเนื้อรอบริมฝีปากและบริเวณริมฝีปาก
 3. บริเวณคาง
 4. ส่วนของลิ้น
 5. บริเวณระยางค์ท่อนบน ได้แก่ แขน ข้อมือ มือ นิ้วมือ ไม่รวมอาการสั่น
 6. บริเวณระยางค์ท่อนล่าง ได้แก่ ขา เข่า ข้อเท้า นิ้วเท้า
 7. ลำตัว ตั้งแต่คอ ไหล่ และสะโพก
 8. ความรุนแรงโดยรวม หมายถึงคะแนนที่สูงที่สุดของหัวข้อ ระหว่าง 1-7
 9. การไร้ความสามารถเนื่องจากการเคลื่อนไหวแบบโคเรีย
 10. การรับรู้อาการโคเรียของผู้ป่วย
 - a. 0 คะแนน ไม่ตระหนัก
 - b. 1 คะแนน ตระหนัก แต่ไม่รบกวน
 - c. 2 คะแนน ตระหนัก และรบกวนเล็กน้อย
 - d. 3 คะแนน ตระหนัก และรบกวนปานกลาง
 - e. 4 คะแนน ตระหนัก และรบกวนมาก
 11. ปัจจุบันผู้ป่วยมีปัญหาเกี่ยวกับฟันหรือฟันปลอมหรือไม่
 - a. 0 หมายถึง ไม่มี
 - b. 1 หมายถึง มี
 12. ผู้ป่วยสวมฟันปลอมเป็นประจำหรือไม่
 - a. 0 หมายถึง ไม่มี

b. 1 หมายถึง มี

การแปลผลว่า AIMS เป็นผลบวก เมื่อ มี 3 คะแนนขึ้นไป จำนวนอย่างน้อยหนึ่งข้อ หรือ 2 คะแนน อย่างน้อยสองข้อ ในหัวข้อ 1 ถึง 7

3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

โดยใช้สูตรของการศึกษาเชิงพรรณนา

$$n = \frac{Z^2 \alpha (SP(1-SP))}{d^2 (1-P)}$$

$$Z\alpha = Z_{0.05} \text{ (one-tailed) ที่ความเชื่อมั่น 95\%}$$

$$= 1.28$$

$$SP = \text{ค่าความคาดหวังของความจำเพาะของการทดสอบ applause sign}$$

$$= 0.95$$

$$d = \text{Acceptable error}$$

$$= 0.05$$

P = ความชุกของผู้ป่วยโรคฮันติงตันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยได้ข้อมูลมาจากรฐานข้อมูลในคลินิกโรคพาร์กินสันและ โปรแกรมค้นหารหัสโรค (ICD-10) ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ปี พ.ศ. 2551 เท่ากับ 0.20 (7/34) ของผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียทั้งหมด

$$\text{เมื่อแทนค่าในสูตร จะได้ } n = \frac{(1.28)^2 (0.95)(0.05)}{(0.05)^2(0.80)}$$

$$= 38.91$$

ดังนั้น จำนวนตัวอย่างที่ต้องนำมาศึกษา คือ 39 คน

3.3 วิธีการดำเนินการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study) สำหรับผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียทุกรายที่อยู่ในฐานข้อมูลของคลินิกโรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคเคลื่อนไหวผิดปกติตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 รวมทั้งผู้ป่วยใหม่ที่เข้ามารับการรักษาแบบผู้ป่วยในหรือผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ. 2553 ถึงสิงหาคม พ.ศ. 2553 โดยมีอาการเข้าได้กับเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าศึกษา (inclusion criteria) และไม่มีข้อห้าม (exclusion criteria) ซึ่งผู้ทำวิจัยจะไม่

ทราบการวินิจฉัยโรคมาก่อนหน้า ร่วมกับผู้ป่วยมีความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย พร้อมทั้ง ลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

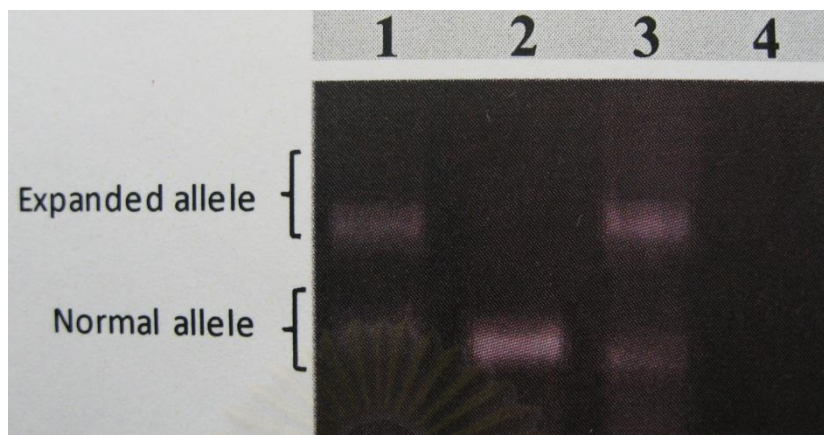
ขั้นตอนการทำการวิจัย

1. ชักประวัติเกี่ยวกับ เพศ อายุ อายุขณะที่เริ่มแสดงอาการ และระดับการศึกษาตั้งแต่ ประถมปีที่ 1 ไปจนถึงการศึกษาที่สูงที่สุด โดยคิดเป็นจำนวนปีที่ศึกษา
2. ตรวจร่างกายทางระบบประสาท โดยเฉพาะระดับการรู้สึกตัว ทักษะ แรงของกล้ามเนื้อ ภาษา และการทำงานสัมพันธ์กันระหว่างแขนขา
3. ตรวจร่างกายผู้ป่วย โดยแพทย์ผู้ทำวิจัย
 - 3.1. Applause sign
 - 3.2. Knee jerk
 - 3.3. Anti-saccade tasks
 - 3.4. Frontal assessment battery
 - 3.5. Thai Mental State Examination
 - 3.6. Abnormal Involuntary Movement Scale
 - 3.7. การเคลื่อนไหวผิดปกติอื่น นอกเหนือจาก อาการโคเรีย
4. สำหรับการทดสอบ applause sign ผู้ป่วยบางรายจะถูกถ่ายวิดีโอขณะที่ทำการตรวจไว้ เพื่อให้ผู้ร่วมทำวิจัยอีกหนึ่งท่านซึ่งเป็นแพทย์ผู้ชำนาญทาง ระบบประสาทดูและให้คะแนนในภายหลัง ส่วนผู้ป่วยบางรายจะถูกตรวจซ้ำอีกครั้งโดยผู้ร่วมทำวิจัย ณ ช่วงเวลาใกล้เคียงกัน
5. ชักประวัติเพิ่มเติม เกี่ยวกับโรคประจำตัวและการรักษาที่ได้รับอยู่ในขณะที่ทำการวิจัย
6. เจาะเลือดของผู้ป่วยปริมาณ 6-10 ซีซี โดยวิธีปราศจากเชื้อ ใส่ในหลอด EDTA เพื่อส่งไปตรวจทางอณูพันธุศาสตร์สำหรับ ยีนยีนการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน ที่หน่วยอณูพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล โดยสามารถทำได้ 2 วิธีคือ ผู้ป่วยเดินทางไปเจาะเลือดตรวจที่โรงพยาบาลศิริราชด้วยตนเอง หรือเจาะเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากนั้นเลือดจะถูกส่งไปพร้อมกับใบร้องขอตรวจเลือดของโรงพยาบาลศิริราชใส่ซองพัสดุกันกระแทกไปทางไปรษณีย์ภายใน 24 ชั่วโมง ถ้าไม่สามารถที่จะส่งเลือดได้ในทันที เลือดตัวอย่างนั้นจะถูกแช่อยู่ในสถานที่ที่อุณหภูมิต่ำกว่าก่อน
7. หลังจากได้ผลการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์สำหรับการ วินิจฉัยโรคฮันติงตัน สามารถแบ่งผู้ป่วย ออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคฮันติงตัน

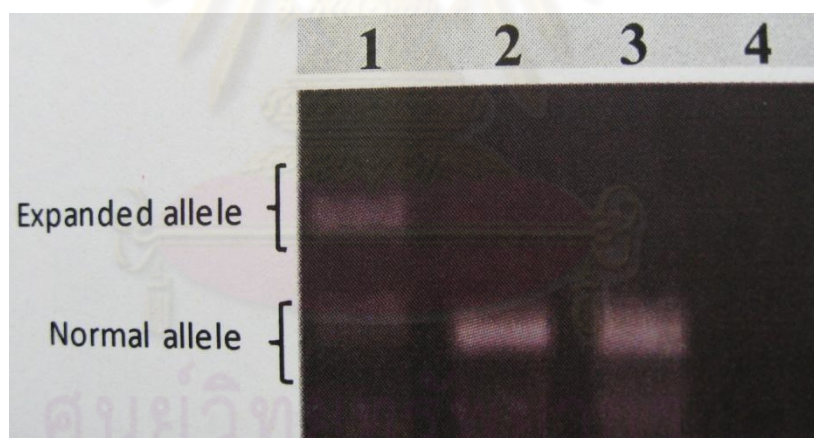
8. ข้อมูลทั้งหมดจะถูกกรอกลงไปในแบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย
9. ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มจะได้รับการศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายต่างๆ และนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

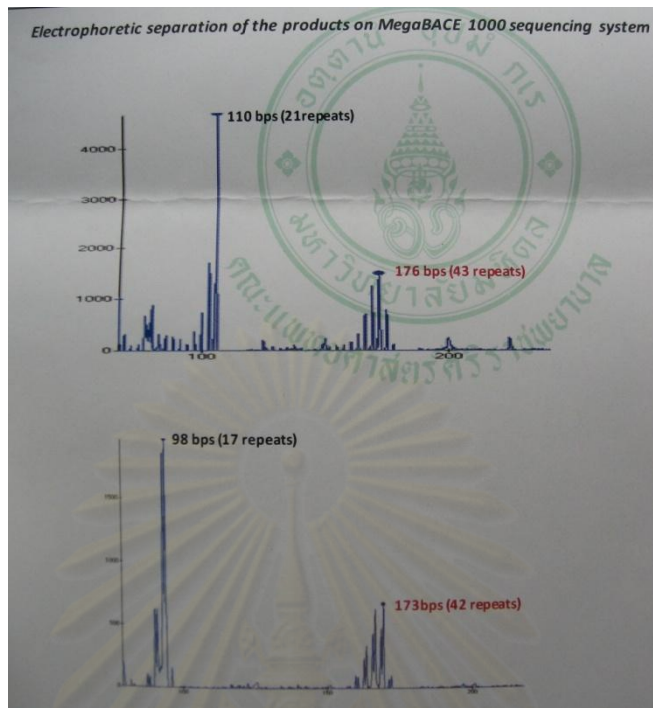
1. แบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย ใช้ในการบันทึกข้อมูลตัวแปรต่างๆ ซึ่งได้จากการซักประวัติและตรวจร่างกาย พร้อมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
2. เครื่องมือสำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน โดยวิธี PCR amplification มีขั้นตอนดังต่อไปนี้
 - 2.1. นำเลือดตัวอย่างในหลอด EDTA มาปั่น เพื่อแยกเอาพลาสมาออก
 - 2.2. เอาส่วนที่เหลือนำมาล้างด้วยสารละลาย จากนั้นนำไปปั่นด้วยเครื่อง แล้วแยกสารละลายออกด้วยไปเปตต์
 - 2.3. เติมสารละลายเม็ดเลือดแดงลงไปในส่วนที่เหลือและบ่มที่อุณหภูมิห้องนาน 10 นาที
 - 2.4. ปั่นและแยกส่วนที่เม็ดเลือดแดงสลายออก ทำซ้ำเช่นเดิมอีก 1-2 ครั้ง จะได้ส่วนที่เหลืออยู่คือ เม็ดเลือดขาว
 - 2.5. ล้างเม็ดเลือดขาวที่ได้และเก็บในหลอด ที่อุณหภูมิ -20 หรือ -70 องศาเซลเซียส
 - 2.6. นำส่วนเม็ดเลือดขาวมาผสมสารละลาย เพื่อคัดแยกโปรตีน ออก และทำให้ deoxyribonucleic acid (DNA) ตกตะกอน จากนั้นทำการเก็บ DNA
 - 2.7. นำ DNA ที่ได้มาล้างและละลายในน้ำกลั่น
 - 2.8. ตรวจสอบคุณภาพของ DNA ด้วยวิธี electrophoresis ของ MegaBACE 1000 sequencing system
 - 2.9. วิเคราะห์จำนวนซ้ำกันของ CAG trinucleotides โดยใช้ genomic DNA และ HD-F/HD-R Primers ตรงตำแหน่ง exon 1 บนยีน *IT15*
 - 2.10. รายงานผลเป็นจำนวน CAG repeat ของทั้ง 2 alleles ถ้า allele ใดมีจำนวน CAG repeat มากกว่า 35 แสดงว่า ผิดปกติ (อยู่ใน expansion range) จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮันติงตัน



รูปภาพที่ 3.1 แสดงผลของ DNA electrophoresis ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน
 หมายเลข 1 คือ กลุ่มควบคุมที่มียีนผิดปกติของโรคฮันติงตัน หมายเลข 2 คือ กลุ่มควบคุมที่เป็น
 คนปกติ หมายเลข 3 คือ ผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ หมายเลข 4 คือ กลุ่มควบคุมที่ไม่มียีนผิดปกติของ
 โรคฮันติงตัน



รูปภาพที่ 3.2 แสดงผลของ DNA electrophoresis ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน
 หมายเลข 1 คือ กลุ่มควบคุมที่มียีนผิดปกติของโรคฮันติงตัน หมายเลข 2 คือ กลุ่มควบคุมที่เป็น
 คนปกติ หมายเลข 3 คือ ผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ หมายเลข 4 คือ กลุ่มควบคุมที่ไม่มียีนผิดปกติของ
 โรคฮันติงตัน



รูปภาพที่ 3.3 แสดงผลของ DNA electrophoresis เป็นกราฟ และรายงานจำนวน CAG repeat ในแต่ละ allele ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน

กราฟบน คือ กลุ่มควบคุมที่มียีนผิดปกติของโรคฮันติงตัน กราฟล่าง คือ ผู้ป่วยของการวิจัยที่เป็นโรคฮันติงตัน

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จากเวชระเบียนและการซักประวัติ ดังนี้
 - 1.1. เพศ
 - 1.2. อายุ
 - 1.3. อายุที่เริ่มแสดงอาการโคเรีย
 - 1.4. ระดับการศึกษาโดยคิดเป็นจำนวนปีที่ศึกษา เริ่มตั้งแต่ประมปีที่ 1 จนถึงการศึกษาที่สูงสุด
 - 1.5. สภาพสมองทั่วไป โดยใช้ TMSE
 - 1.6. ระดับความรุนแรงของอาการโคเรีย โดยใช้ AIMS
 - 1.7. การเคลื่อนไหวผิดปกติอื่น นอกเหนือจากโคเรีย
 - 1.8. โรคประจำตัว

1.9. การรักษาที่ได้รับขณะทำการวิจัย

โดยผู้ทำวิจัยเป็นผู้กรอกข้อมูลลงในแบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย

2. ผู้วิจัยลงผลการตรวจร่างกายของผู้ป่วยตามคำนิยามเชิงปฏิบัติการ ดังต่อไปนี้

2.1. Applause sign ทั้งของผู้วิจัยและผู้ร่วมทำวิจัย

2.2. Knee jerk

2.3. Anti-saccade tasks

2.4. Frontal assessment battery

3. ผู้วิจัยลงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ molecular genetic testing สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน ถ้าผลการตรวจพบว่าเป็นโรค จะเก็บข้อมูล เป็นจำนวน CAG repeat ลงในแบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย ด้วย

ข้อมูลทั้งหมดจะถูกเก็บรวบรวมเป็นรหัส และบันทึกข้อมูลที่ได้อิงคอมพิวเตอร์ด้วย โปรแกรม Microsoft Excel, SPSS

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 11.5

1. การสรุปข้อมูลและการนำเสนอข้อมูล

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ, ผลของการตรวจ AIMS, ผลการทดสอบ applause sign, ผลการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า, ผลการตรวจ anti-saccade tasks และจำนวนผู้ป่วยโรคฮันติงตัน สรุปเป็นร้อยละ (percentage) และนำเสนอข้อมูลโดยใช้ตาราง (table) หรือแผนภูมิ (graph)

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ, อายุที่เริ่มแสดงอาการโคเรีย, ระดับการศึกษา, คะแนน TMSE และผลคะแนนของการตรวจ FAB สรุปเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ร่วมกับค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) และนำเสนอข้อมูลโดยใช้ฮิสโตแกรม (histogram)

หลังจากแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคฮันติงตัน และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน เพื่อศึกษาเกี่ยวกับการทดสอบ applause sign สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน ดังนั้น ค่าสถิติที่ใช้ในการวิจัยคือ ความจำเพาะ (specificity), ความไว (sensitivity) และความถูกต้อง (accuracy)

2. การทดสอบสมมติฐาน

ข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ Chi-square test

ข้อมูลเชิงปริมาณใช้ Student t-test

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ประชากรที่นำมาศึกษา

ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2553 ถึง 31 สิงหาคม 2553 มีผู้ป่วยนอกที่เข้ามารับการรักษาคณิดินิกอายุรกรรมประสาท คลินิกโรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ ตึกภปร และผู้ป่วยในที่เข้ามารับการรักษาคณิดินิกผู้ป่วย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนทั้งหมด 34 คน ทุกคนได้รับเชิญให้เข้าร่วมงานวิจัย ไม่มีผู้ใดปฏิเสธ แต่ มีผู้ป่วย 1 คนที่ไม่ได้ตรวจเลือดสำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน จึง ถูกคัดออกจากการศึกษาไป ทำให้มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาจริงทั้งสิ้น 33 คนจาก 32 ครอบครัว โดยจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮันติงตันจากการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์มีทั้งหมด 11 คน ดังนั้นความชุกของโรคฮันติงตันในประชากรที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย เท่ากับ 0.33 ในช่วงเวลาของงานวิจัย

2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด (ตารางที่ 4.1 – 4.4)

ผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด จำนวน 34 คน มีอายุเฉลี่ย 58.18 ปี (SD = 16.6) แบ่งเป็น เพศหญิง 19 คน (คิดเป็น 55.9%) มีอายุเฉลี่ย 62.89 ปี และเพศชาย 15 คน (คิดเป็น 44.1%) มีอายุเฉลี่ย 52.20 ปี เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยโรคฮันติงตันทำได้ในผู้ป่วยเพียง 33 คนเท่านั้น ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษาจริง เท่ากับ 33 คน ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันนั้นประกอบด้วย เพศหญิง 5 คนและเพศชาย 6 คน (1:1.2) โดยในกลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ย 54.73 ปี (SD = 14.0) ส่วนกลุ่มที่ไม่เป็นโรคฮันติงตันประกอบด้วย เพศหญิง 13 คนและเพศชาย 9 คน (1:0.7) สำหรับผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้มีอายุเฉลี่ยที่สูงกว่าคือ 59.73 ปี (SD = 18.2) แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอายุเฉลี่ย ของทั้งสองกลุ่ม ($P = 0.43$) และไม่มีความแตกต่างของเพศในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ($P = 0.46$)

อายุเฉลี่ยขณะที่เริ่มแสดงอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียของผู้ป่วยทั้ง 33 คน เท่ากับ 53.55 ปี (SD = 18.5) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคฮันติงตัน มีอายุเฉลี่ย 49.82 ปี ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน มีอายุเฉลี่ย 55.41 ปี ซึ่งพบว่า อายุที่เริ่มแสดงอาการจะมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.35$)

ระดับการศึกษาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย คิดเป็นจำนวนปีที่ผู้ป่วยศึกษา พบว่า ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด 10.44 ปี (อยู่ในช่วง 0-21 ปี) โดยในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน ค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 11.82 ปี ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน อยู่ที่ 9.77 ปี ($P = 0.38$)

การทดสอบสภาพสมองของไทย (TMSE) ของผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวแบบโคเรียถูกศึกษาใน 30 คน มีผู้ป่วย 3 คนที่ไม่ได้รับการทดสอบนี้ คิดเป็น 9.1% มีคะแนนเฉลี่ยเท่ากับ 22.17 คะแนน (SD = 4.90) อยู่ในช่วง 10-28 คะแนน โดยในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันมีคะแนนเฉลี่ยอยู่ที่ 22.33 คะแนน (15-27 คะแนน) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตันมีคะแนนเฉลี่ยอยู่ที่ 22.10 คะแนน (10-28 คะแนน) ซึ่งไม่พบว่าสภาพของสมองโดยรวมมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้ ($P = 0.90$)

ความรุนแรงของการเคลื่อนไหวแบบโคเรีย (AIMS) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน มีผลบวก 9 คน คิดเป็น 81.8% ผลลบจำนวน 2 คน คิดเป็น 18.2% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน มีผลบวก 14 คน คิดเป็น 63.6% ผลลบจำนวน 8 คน คิดเป็น 36.4% แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันมีความรุนแรงของอาการโคเรียมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน แต่ไม่พบความแตกต่างนั้นนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.26$)

การเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นที่พบร่วมกับการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียในผู้ป่วยจำนวน 15 คน (45.4%) ได้แก่ อาการบิดเกร็งผิดปกติ (dystonia) 6 คน (18.2%) อาการสั่น 3 คน (9.1%) อาการพาร์กินโซนิกซึม 2 คน (6.1%) และอาการเดินเซ (ataxia) พฤติกรรมซ้ำ (stereotypy) อาการชัก (seizure) อาการขาอยู่ไม่สุข (restless leg syndrome) อย่างละ 1 คน โดยในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นนอกจากการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย (81.8%)

สาเหตุของการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียในผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด เป็นผลมาจากยา มากที่สุด 12 คน คิดเป็น 36.4% รองมาได้แก่ โรคฮันติงตัน 11 คน (33.3%) จาก metabolic 5 คน (15.2%) เช่น hyperglycemia polycythemia เป็นต้น โรคทางพันธุกรรมอื่นที่ไม่ใช่โรคฮันติงตัน 4 คน (12.1%) เช่น chorea-acanthocytosis เป็นต้น และสาเหตุอื่นๆอีก 1 คน

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน 11 คน ประกอบด้วย เพศหญิง 5 คน ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 63.60 ปี (SD = 11.3) ซึ่งสูงกว่าเพศชาย 6 คน ที่มีอายุเฉลี่ย 47.33 ปี (SD = 12.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) คล้ายคลึงกับอายุที่เริ่มแสดงอาการคือ ค่าเฉลี่ยในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย (58.2 กับ 42.83 ปี) ($P = 0.04$) ส่วนระดับการศึกษาในกลุ่มเพศชายมีการศึกษา สูงกว่าเพศหญิง (15.3 กับ 7.6 ปี) ($P = 0.03$) สำหรับคะแนนของการทดสอบ TMSE ($P = 1.00$) และความรุนแรงของ

อาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ($P = 0.15$) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างทั้งสองเพศ

ผลการเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา (แผนภูมิที่ 4.1 ตารางที่ 4.5 – 4.7)

จากผู้ป่วยทั้งหมดนำเข้ามาในการศึกษา 34 คน มีผู้ป่วย 1 รายที่ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยโรคฮันติงตันทางอณูพันธุศาสตร์ ดังนั้นการศึกษาจะคำนวณจากผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโรคด้วยการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์แล้ว จำนวน 33 คน ทำการศึกษาการตรวจร่างกาย 4 ประเภทเพื่อประกอบการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน ได้แก่ การทดสอบแอบพลอสซายน์ การตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข่า การกลอกตา ไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้นและการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล ผลการศึกษาปรากฏว่า การทดสอบแอบพลอสซายน์ของผู้ป่วยพบความผิดปกติ 5 คน คิดเป็น 14.7% ของผู้ป่วยทั้งหมด

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน มีความผิดปกติของการทดสอบแอบพลอสซายน์ 1 คนจากผู้ป่วย 11 คน (คิดเป็น 9.1%) เป็นเพศหญิง อายุ 50 ปี เริ่มแสดงอาการโคเรียตั้งแต่อายุ 45 ปี ระยะเวลาของการศึกษา 17 ปี ขณะที่ทำการทดสอบ ผู้ป่วยรายนี้มีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียค่อนข้างรุนแรงและคะแนน TMSE ได้ 24 คะแนน ซึ่งถือว่าอยู่ในเกณฑ์บกพร่องเล็กน้อย ผลการตรวจ knee jerk และ anti-saccade tasks อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่คะแนน FAB ได้เพียง 6 คะแนน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน พบความผิดปกติของการทดสอบแอบพลอสซายน์ 4 คนจากผู้ป่วย 22 คน (คิดเป็น 18.2%) ประกอบด้วย เพศหญิง 3 คนและเพศชาย 1 คน อายุเฉลี่ย 56.0 ปี (SD = 11.5) อายุเฉลี่ยที่เริ่มแสดงอาการ 56.30 ปี (SD = 12.0) คะแนน TMSE อยู่ในช่วง 11-27 คะแนน ส่วนคะแนน FAB อยู่ในช่วง 4-9 คะแนน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบในทั้งสองกลุ่มผู้ป่วยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลการทดสอบแอบพลอสซายน์ ($P = 0.45$)

ความเชื่อถือได้ของการทดสอบแอบพลอสซายน์ในงานวิจัยนี้ พบว่ามีความเชื่อถือพอใช้ ในระหว่างการให้คะแนนของแพทย์ผู้กรอกคะแนนทั้งสองท่าน ณ เวลาของการตรวจร่างกายเดียวกันหรือใกล้เคียงกัน (Kappa = 0.45) สำหรับการทดสอบแอบพลอสซายน์ในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน มีค่าความจำเพาะ 81.8% แต่ค่าความไวเพียงแค่ 9.1% และความถูกต้อง 57% เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่ทดสอบแอบพลอสซายน์ผิดปกติในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันต่อสัดส่วน

ของจำนวนผู้ป่วยที่ทดสอบแบบพลอสซายน์ผิดปกติในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน หรือเรียกว่า ค่า likelihood ratio เท่ากับ 0.5

การตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าในผู้ป่วยทั้งหมด 33 คน พบความผิดปกติ 3 คน คิดเป็น 9.09% โดยอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน 2 คน (66.67%) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน 1 คน (33.33%) ซึ่งไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าในทั้งสองกลุ่มผู้ป่วย ($P = 0.25$) โดยมีค่าความไวของการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ เท่ากับ 18.18%

สำหรับการตรวจการกลอกตาไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้นของผู้ป่วยที่เคลื่อนไหว ผิดปกติ แบบโคเรีย มีจำนวนผู้ป่วยที่มีความผิดปกติ เท่ากับ 13 คน (39.4%) ประกอบด้วย ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน จำนวน 8 คน (36.4% ของผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตันทั้งหมด) และ 5 คนในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน (45.5% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคฮันติงตัน) ถึงแม้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน จะมีโอกาสผิดปกติของการกลอกตามากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน แต่พบว่าจะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.45$)

เมื่อนำการทดสอบแอลพลอสซายน์มารวมกับการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าเพื่อช่วยแยกกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน พบว่าค่าความไวเพิ่มขึ้นเป็น 25.38% ถ้าการทดสอบแอลพลอสซายน์มารวมกับ anti-saccade tasks ค่าความไวเพิ่มขึ้นเป็น 49.95% ส่วนการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า เมื่อตรวจร่วมกับ anti-saccade tasks ค่าความไวเป็น 54.9% สำหรับการทดสอบแบบพลอสซายน์ การตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า หรือ anti-saccade tasks ผิดปกติน้อยหนึ่งในผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ค่าความไวจะสูงขึ้น เท่ากับ 63.64% ค่าความจำเพาะ 54.54% likelihood ratio เท่ากับ 1.4

คะแนนเฉลี่ยของการทดสอบทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงหน้าที่ของสมองกลีบพรอนทัล (FAB) ของผู้ป่วยทั้งหมด เท่ากับ 10.12 คะแนน (SD = 4.3) คะแนนอยู่ในช่วง 4-17 คะแนน โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันมีคะแนนเฉลี่ย 9.64 คะแนน (อยู่ในช่วง 4-17 คะแนน) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตันมีคะแนนเฉลี่ย 10.36 คะแนน (อยู่ในช่วง 4-17 คะแนน) ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรค แต่พบว่าจะทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ ($P = 0.65$)

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยของการวิจัยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 33 คน

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มผู้ป่วยโรค ฮันติงตัน (n = 11)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็น โรคฮันติงตัน (n = 22)	P value
เพศชาย (%)	6 (54.5)	9 (40.9)	0.46 ^a
อายุ (ปี)	54.73 (14.0)	59.73 (18.2)	0.43 ^b
อายุที่เริ่มแสดงอาการ (ปี)	49.82 (12.6)	55.41 (20.9)	0.35 ^b
ระดับการศึกษา (ปี)	11.82 (6.1)	9.77 (6.3)	0.38 ^b
คะแนน TMSE (คะแนน)	22.33 (3.7)	22.10 (5.4)	0.90 ^b
AIMS ให้ผลบวก (%)	9 (81.8)	14 (63.6)	0.26 ^a

a = Chi-square test, b = independent *t* test

ตารางที่ 4.2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นที่พบร่วมกับการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย

การเคลื่อนไหวผิดปกติร่วม	จำนวน (%)
Dystonia	6 (18.2)
Tremor	3 (9.1)

Parkinsonism	2 (6.1)
Ataxia	1 (3.0)
Stereotypy	1 (3.0)
Restless leg syndrome	1 (3.0)
Seizure	1 (3.0)

ตารางที่ 4.3 แสดงสาเหตุของการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้ง 33 คน

สาเหตุ	จำนวน (%)
Drug	12 (36.4%)
Huntington's disease	11 (33.3%)
Metabolic disorders	5 (15.2%)
Hereditary diseases except Huntington's disease	4 (12.1%)
Miscellaneous	1 (3.0%)

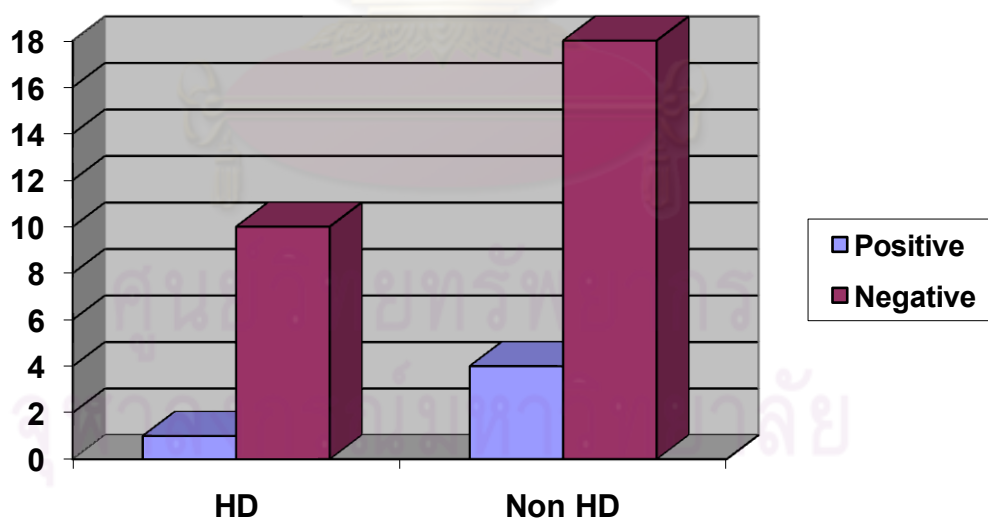
ตารางที่ 4.4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน จำนวน 11 คน

ข้อมูลพื้นฐาน	หญิง (n = 5)	ชาย (n = 6)	P	ทั้งหมด (n = 11)
อายุ (ปี)	63.60 (11.3)	47.33 (12.1)	0.05 ^b	54.73 (14.0)

อายุที่เริ่มแสดงอาการ (ปี)	58.2 (10.3)	42.83 (10.3)	0.04 ^b	49.82 (12.6)
ระดับการศึกษา (ปี)	7.6 (7.1)	15.33 (1.6)	0.03 ^b	11.82 (6.1)
คะแนน TMSE (คะแนน)	22.33 (2.9)	22.33 (4.4)	1.00 ^b	22.33 (3.7)
AIMS ให้ผลบวก (%)	5 (100)	4 (66.7)	0.15 ^a	9 (81.8)

a = Chi-square test, b = independent *t* test

แผนภูมิที่ 4.1 แสดงความผิดปกติของการทดสอบแอบพลอสซายน์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันและกลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน จำนวน 33 คน



ตารางที่ 4.5 แสดงผลการทดสอบแอบพลอสซายน์ในผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย 33 คน

ผลการทดสอบแอบพลอสซายน์	กลุ่มผู้ป่วย โรคฮันติงตัน	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ เป็นโรคฮันติงตัน	รวม
ผิดปกติ	1	4	5
ปกติ	10	18	28
รวม	11	22	33

ตารางที่ 4.6 แสดงค่าความไว ความจำเพาะ ค่าความถูกต้อง ค่า positive predictive value ค่า negative predictive value และค่า likelihood ratio ของการทดสอบแอบพลอสซายน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคฮันติงตัน

การทดสอบแอบพลอสซายน์	เปอร์เซ็นต์
Sensitivity	9.1
Specificity	81.8
Accuracy	57.6
Positive predictive value	20.0
Negative predictive value	64.3
Likelihood ratio if test positive	50.0

ตารางที่ 4.7 แสดงข้อมูลของผลการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า การกลอกตา ไปด้านตรงข้ามกับ
 ลึ่งกระตุ้นและการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮัน-
 ดิงตันและกลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่ไม่เป็นโรคฮันดิงตัน จำนวน 33 คน

การตรวจร่างกาย	กลุ่มผู้ป่วยโรค ฮันดิงตัน (n = 11)	กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็น โรคฮันดิงตัน (n = 22)	P value
การตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าผิดปกติ (%)	2 (18.2)	1 (4.5)	0.25 ^a
การกลอกตาไปด้านตรงข้ามบกพร่อง (%)	5 (45.4)	8 (36.4)	0.45 ^a
การตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดง หน้าที่ของสมองกลีบพรอนทัล (คะแนน)	9.64 (4.4)	10.36 (4.3)	0.65 ^b

a = Chi-square test, b = independent *t* test

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ในฐานะข้อมูลของคลินิกโรคพาร์กินสันและกลุ่มโรคเคลื่อนไหวผิดปกติที่ถูกเรียกเข้ามารักษาแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใหม่ที่เข้ามารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเวลา 6 เดือนของงานวิจัย ทั้งหมด 34 คน มีผู้ป่วย 1 คนที่ไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยโรคได้ ข้อมูลของผู้ป่วยที่เหลือพบว่า เป็นผู้ป่วยโรคฮันติงตัน 11 ราย อาจจะสามารถกล่าวได้ว่าความชุกของโรคฮันติงตันในประชากรที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย เท่ากับ 0.33 แต่ยังไม่สามารถสรุปแน่นอนได้ เพราะผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่เข้ามาในการศึกษาถูกคัดเลือกรักษาจากแพทย์ผู้ชำนาญทางระบบประสาทที่ทราบการวินิจฉัยโรคแล้ว ข้อมูลที่ได้จากการศึกษามีค่าใกล้เคียงกับฐานข้อมูลในคลินิกโรคพาร์กินสันและข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่สืบค้นมาจาก ICD-10 ในปี 2551 ซึ่งมีค่าเท่ากับ 0.20 ในปัจจุบันยังไม่มีคนทำการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของโรคฮันติงตันในผู้ป่วยกลุ่มนี้และความชุกของโรคฮันติงตันในประเทศไทย

สาเหตุของการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียในผู้ป่วยทั้ง 33 คน ส่วนใหญ่ไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยเฉพาะ เกิดจากยา ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาก่อนหน้า แต่สาเหตุของโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและทำให้เกิดอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียพบในผู้ป่วยถึง 15 คน (45.4%) อาจจะเป็นเหตุจากการศึกษาทำในโรงพยาบาลใหญ่ที่รับผู้ป่วยส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น (tertiary hospital)

ข้อมูลของการศึกษาพบว่า โรคฮันติงตันพบในผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อยด้วยอัตราส่วน 1.2:1 ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาในอดีตที่ประชากรผู้ป่วยโรคฮันติงตันไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศชายกับเพศหญิง [8] จากหลายการศึกษา ส่วนใหญ่อายุเฉลี่ยที่เริ่มแสดงอาการของผู้ป่วยโรคฮันติงตัน มักจะประมาณ 35-45 ปี ส่วนในการศึกษานี้ พบว่า อายุเฉลี่ยที่เริ่มเกิดอาการเท่ากับ 49.82 ปี โดย ผู้ป่วยในการศึกษาจะมีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียเป็นอาการนำเท่านั้น ซึ่งอายุเฉลี่ยมากกว่าหลายการศึกษาเพียงเล็กน้อย ความแตกต่างอาจจะ

เป็นผลมาจากผู้ป่วยของการศึกษาอื่นมีอาการนำรูปแบบอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์นอกเหนืออาการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย เช่น อาการ ทางจิตหรือพฤติกรรมผิดปกติที่นำมาก่อนอาการทางการเคลื่อนไหว เป็นต้น เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยโรคฮันติงตันในประเทศไทย ทำให้ไม่ทราบว่าอาการใดเป็นอาการหลักที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ดังนั้นอาจจะขึ้นกับความสนใจอาการผิดปกติของผู้ป่วยแต่ละคนและแต่ละสถานที่ที่มีความแตกต่างกัน

กลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันในการศึกษา มีระดับการศึกษาที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน และคะแนนเฉลี่ยของการทดสอบสภาพสมอง (TMSE) ของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในเกณฑ์ต่ำกว่าค่าปกติเล็กน้อย (ประมาณ 22 คะแนน) โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันมีคะแนนสูงกว่าอีกกลุ่มเพียงเล็กน้อย แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม เนื่องจากการทดสอบสภาพสมองที่ใช้ในการเปรียบเทียบสองกลุ่ม ใช้การทดสอบ TMSE ซึ่งเป็นการตรวจการทำงานของสมองโดยรวมของผู้ป่วย และค่อนข้างเป็นมาตรฐานสำหรับใช้ในการทดสอบสภาพสมองในงานวิจัยส่วนใหญ่ของคนไทย โดยที่ไม่มีความจำเพาะเจาะจงกับตำแหน่งของสมองที่เกิดความผิดปกติตามพยาธิสภาพของโรคฮันติงตัน เช่น สมองกลีบพอนทัล ซึ่งทำให้เกิดความบกพร่องทางพุทธิปัญญา สามารถพบได้บ่อยและเกิดได้ทุกระยะของโรคฮันติงตัน เป็นต้น เพื่อให้กลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในแง่ระดับการรับรู้ ความเข้าใจในการสื่อสาร สมาธิและความสนใจ หรือความจำ ดังนั้นผลการศึกษาที่พบว่าความบกพร่องของสภาพสมองในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันคล้ายคลึงกับอีกกลุ่มหนึ่ง เป็นการลดปัจจัยที่มารบกวนการศึกษาการตรวจร่างกาย เช่น การทดสอบแอบพลอสซายน์ หรือ anti-saccade tasks หรือ FAB ส่วนการที่ผลคะแนน TMSE ของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตันใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันมาก อาจจะเป็นผลจากผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ใช่โรคฮันติงตัน มีความผิดปกติของสมองในหลายตำแหน่งเช่นกัน จึงทำให้คะแนน TMSE ต่ำกว่าค่าปกติ

ความรุนแรงของการเคลื่อนไหวแบบโคเรียที่ทำการทดสอบในการศึกษานี้ ใช้การลงคะแนนของ AIMS ซึ่งเป็นการตรวจที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียโดยมักมีสาเหตุมาจากยา โดยเฉพาะยา antipsychotics (tardive dyskinesia) [98] ผลของการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของความรุนแรงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ซึ่งการตรวจ AIMS อาจจะเป็นการทดสอบที่ไม่เป็นมาตรฐานได้ดีเพียงพอในการเปรียบเทียบความรุนแรงของการเคลื่อนไหวแบบโคเรีย เนื่องจากผู้ป่วย ที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียไม่ได้มีสาเหตุมาจาก tardive dyskinesia

ทุกราย แต่ในปัจจุบัน ยังคงไม่มีการทดสอบ ความรุนแรงของการเคลื่อนไหว ผิดปกติแบบโคเรียโดที่ เหมาะสมและถูกต้องแม่นยำพอสำหรับการเคลื่อนไหว ผิดปกติแบบโคเรียจากสาเหตุที่แตกต่างกัน

ดังนั้นจากผลการศึกษาข้อมูลพื้นฐานทั้งหมดของผู้ป่วย พบว่าไม่มี ข้อมูลสำคัญ ใดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อนำมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น โรคฮันติงตันและกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน จึงทำให้การศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างสอง กลุ่มนั้นมีความน่าเชื่อถือมาก

จากผลการศึกษาพบว่า การทดสอบแอบพลอสซายน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหว ผิดปกติแบบโคเรีย มีค่าความไวต่ำมาก สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน เพียงแค่ 9.1% ซึ่ง แตกต่างจากการศึกษาแบบ case control ที่มีเพียงการศึกษาเดียวก่อนหน้านี้ โดยพบว่า ค่าความ ไวเท่ากับ 20% โดยที่กลุ่มควบคุมเป็นคนปกติ ซึ่งอาจจะไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ดีนัก [70] สาเหตุที่ค่าความไวต่ำ อาจจะเป็นผลมาจากจำนวนผู้ป่วยโรคฮันติงตัน ในการศึกษาที่ยังน้อยเกินไป เพราะมีเพียงแค่ 11 คน คงต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคตโดยเพิ่มจำนวนตัวอย่างที่เข้าร่วม ศึกษาให้มากขึ้น หรืออาจจะเป็นเพราะการออกแบบงานวิจัยยังไม่ดีพอ ตั้งแต่การคัดเลือกกลุ่ม ตัวอย่างเข้ามาในการศึกษา เนื่องจากการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียมีอุบัติการณ์ต่ำ ผู้ป่วยที่ถูก ศึกษามาจากคลินิกที่เชื่อว่าครอบคลุมผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้มากที่สุด และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็น tertiary hospital ทำให้กลุ่มผู้ป่วยอาจจะมีอาการที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยในโรงพยาบาลอื่น นำไปสู่ผล ของค่า positive predictive value และ negative predictive value แตกต่างกัน หรือในแง่วิธีการ ทดสอบแอบพลอสซายน์ที่ผู้ทำวิจัยเป็นผู้แสดงตัวอย่างการทดสอบให้ผู้ป่วยแต่ละราย ยึดหน้าด้วย ตนเอง ซึ่งอาจจะทำให้ความเชื่อถือได้ของการทดสอบลดน้อยลง ดังนั้นควรจะ บันทึกวิธีการตรวจ แอบพลอสซายน์ลงในเทปวีดีโอเพื่อสอนแสดงให้ผู้ป่วยทุกคนที่เข้ารับการศึกษเหมือนกัน สุดท้าย อาจจะเป็นผลของความแม่นยำของการทดสอบแอบพลอสซายน์ เองที่ไม่เพียงพอในการวินิจฉัย โรคฮันติงตัน มีโอกาสเกิดผลลบจากการทดสอบแอบพลอสซายน์สูงในผู้ป่วยโรคฮันติงตัน (false negative สูง)

สำหรับค่าความจำเพาะของการทดสอบแอบพลอสซายน์ในการศึกษานี้ มีค่าสูง ถึง 81.8% ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับค่าคาดหวังที่ตั้งไว้ใน การคำนวณขนาดตัวอย่าง เนื่องจากค่าความ จำเพาะสูงของการทดสอบใดการทดสอบหนึ่ง เหมาะกับการนำมาช่วยในการวินิจฉัยโรคโดยจะมี โอกาสผิดพลาดน้อยจากการทดสอบแอบพลอสซายน์ผิดปกติในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน (false positive ต่ำ) แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนตัวอย่างไม่มากพอ อีกทั้ง งานวิจัยได้ตั้งค่าคาดหวัง

ไว้สูงในการประกอบกรคำนวณกลุ่มตัวอย่าง เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Laura และคณะ พบว่า ค่าความจำเพาะของการตรวจนี้เท่ากับ 58.5% เมื่อเทียบกับคนปกติ [70] ซึ่งมีค่าต่ำกว่าในการศึกษานี้ โดยที่กลุ่มควบคุมแตกต่างกันคือเป็นคนปกติ ดังนั้นทำให้ค่าความจำเพาะที่สูงอาจจะไม่เป็นประโยชน์ในการนำมาใช้เพื่อช่วยการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน เพราะค่าความไว positive predictive value และ likelihood ratio ของการทดสอบแอบพลอสซายน์ต่ำมาก

ในปัจจุบันยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนหน้าเพื่อหาค่าความเชื่อถือได้ของการทดสอบแอบพลอสซายน์ ดังนั้นการศึกษานี้ ผลของความเชื่อถือได้ (Kappa) มีค่า 0.45 ซึ่งเป็นค่า Kappa ที่ไม่สูง หมายถึงความเชื่อถือได้ของการทดสอบนี้อยู่ระดับปานกลาง ข้อผิดพลาดอาจจะมาจากการประเมินการทดสอบแอบพลอสซายน์โดยแพทย์ท่านอื่นที่ไม่ได้ใช้วิธีเดียวกันในผู้ป่วยทุกคน เริ่มจากผู้ป่วยวิธีการตรวจจากเทปวิดีโอเดียวกัน แล้วถ่าย วิดีโอผู้ป่วยขณะผู้ท้าวินิจฉัย ตรวจ และลงคะแนนโดยแพทย์สองท่านที่ได้ทราบเกณฑ์การให้คะแนนก่อนล่วงหน้า ถ้าเกิดลงคะแนนไม่เหมือนกัน อาจจะมีการปรึกษาเหตุผลของความแตกต่างในการประเมิน เพื่อตั้งเกณฑ์ของการให้คะแนนให้เป็นมาตรฐานมากขึ้น ส่งผลให้การทดสอบแอบพลอสซายน์ในการศึกษานี้ อาจจะไม่มีความเที่ยงเพียงพอ ระหว่างแพทย์ที่ตรวจแต่ละท่านในการนำมาใช้จริง เพราะขาด inter-observer reliability คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยปรับเปลี่ยนวิธีการวิจัยให้เหมาะสมมากขึ้น

การตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าผิดปกติของกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตันในการศึกษานี้ พบเพียง 9.09% ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ Timothy Brannan ที่พบถึง 35.5% [17] อาจจะเป็นเนื่องมาจากจำนวนตัวอย่างที่เข้าร่วมในการศึกษานี้น้อยเป็นผลจากที่ไม่ได้คำนวณกลุ่มตัวอย่างจากการศึกษาการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้าผิดปกติก่อนหน้า และกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาแตกต่างกัน (11 กับ 31 คน) รวมทั้งการวินิจฉัยโรคฮันติงตันในการศึกษาของ Brannan ไม่ได้ยืนยันด้วยการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ซึ่งมีความแม่นยำสูงมาก คงใช้เพียงอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับโรคฮันติงตันเท่านั้น ดังนั้น อาจจะทำให้ไม่สามารถสรุปผลการศึกษานี้ได้แน่นอน

การศึกษาเกี่ยวกับการกลอกตาในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน มีหลายการศึกษา ทั้งในอเมริกาและยุโรปแสดงให้เห็นว่า พบความผิดปกติของการกลอกตาได้บ่อยในผู้ป่วยโรคฮันติงตันทั้งกลุ่มที่ไม่แสดงอาการและกลุ่มที่แสดงอาการแล้วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเกิดความผิดปกติบ่อยกว่าหรือระยะเวลาที่เริ่มต้นกลอกตาไปด้านเดียวกับสิ่งกระตุ้นนานกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ [20-21] สำหรับการศึกษานี้ เป็นการศึกษาเฉพาะความผิดปกติจากการกลอก

ตาไปด้านตรงข้ามกับคำสั่ง ผลของการศึกษา ไม่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้คือ พบว่าไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคฮันติงตันและกลุ่มที่ไม่เป็นโรค อาจจะเป็นเนื่องมาจากวิธีการทดสอบในการศึกษานี้ ใช้เพียงการ สังเกตด้วยตา ไม่มีการใช้เครื่องมือ พิเศษที่สามารถตรวจการกลอกตาได้อย่างแม่นยำ เหมือนของการศึกษาในต่างประเทศ และไม่ได้ ทดสอบความเชื่อถือได้ของการตรวจนี้ ด้วยผู้ร่วมวิจัยมากกว่าหนึ่งคน อาจจะทำให้ ผลที่ได้เกิดอคติ จากการตรวจโดยผู้วิจัยท่านเดียว นำไปสู่ผลการศึกษาที่คลาดเคลื่อนได้ อีกนัยหนึ่งอาจจะเกิดจาก ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน มีพยาธิสภาพของสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการกลอกตา คล้ายคลึงกับพยาธิสภาพในโรคฮันติงตัน เช่น ในผู้ป่วย chorea-acanthocytosis [99] หรือ schizophrenia [100] เป็นต้น ทำให้เกิดเป็นปัจจัยกวนในกลุ่มควบคุมได้

อาการที่เกี่ยวกับความบกพร่องทางกระบวนการความคิดหรือพุทธิปัญญาของ ผู้ป่วย โรคฮันติงตันเป็นอาการสำคัญต่อการดำเนินชีวิต หน้าที่การทำงาน และการดูแลของญาติ มี การศึกษามากมายที่พยายามค้นหาเครื่องมือที่เหมาะสมและเชื่อถือได้ที่จะนำมาทดสอบความ บกพร่องนี้ เช่น Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [101], Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) เป็นต้น การศึกษาของ Rodrigues และคณะ ที่ประเทศบราซิล ในปี ค.ศ. 2003 ถึง 2008 ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคฮันติงตันด้วยการตรวจจอนุพันธุศาสตร์ 41 คน พบว่า คะแนน ของการทดสอบด้วย FAB ในผู้ป่วยโดยเฉลี่ย เท่ากับ 6.5 (0-16 คะแนน) มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ เป็นคนปกติโดยมีอายุและเพศเดียวกัน ซึ่งคะแนนเฉลี่ยเท่ากับ 13.3 (7-18 คะแนน) อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับคะแนน MMSE ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมี นัยสำคัญด้วย [96]

จากผลการศึกษา คะแนนเฉลี่ยของการทดสอบ FAB ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน เท่ากับ 9.64 (4-17 คะแนน) ซึ่งมีคะแนนสูงกว่าการศึกษาที่บราซิล เนื่องจากผู้ป่วยของการศึกษา หลังนั้นมีระดับการศึกษาที่ต่ำกว่า คือ ระยะเวลาของการศึกษาเฉลี่ยอยู่ที่ 6.7 ปี น้อยกว่ากลุ่ม ผู้ป่วยในการศึกษานี้ถึง 5.12 ปี อีกทั้งกลุ่มที่นำมาเปรียบเทียบของทั้งสองการศึกษาก็มีความ แตกต่างกัน โดยที่การศึกษาของบราซิล ศึกษาในกลุ่มคนปกติ ส่วนการศึกษานี้ ได้ทำการศึกษาใน กลุ่มผู้ป่วยที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคฮันติงตัน ซึ่งอาจจะเป็น กลุ่ม โรคจากความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative diseases) ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม และอาการคล้ายคลึงกับโรคฮันติงตัน เช่น chorea-acanthocytosis หรือ neuroferritinopathy

เป็นต้น โดยกลุ่มโรคเหล่านี้สามารถแสดงอาการของสมองเสื่อมได้เช่นกัน [102-103] ดังนั้นทำให้กลุ่มควบคุมนี้มีโอกาสที่จะมีคะแนนการทดสอบ MMSE ที่ต่ำกว่าคะแนนของคนปกติ จึงไม่แสดงให้เห็นความแตกต่างอย่างชัดเจนของคะแนน FAB และ TMSE ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคฮันติงตัน และกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียที่ไม่เป็นโรคฮันติงตัน

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สำหรับการนำการทดสอบแอบพลอสซายน์มาใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรีย ยังไม่มีการศึกษาใดทำมาก่อนหน้านี้ จากการที่ผลของงานวิจัยที่แสดงออกมา อาจจะไม่สามารถนำไปใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์ได้จริง ในการช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน เนื่องจากค่าความไวต่ำ likelihood ratio และ positive predictive value ต่ำมาก ถึงแม้ว่าค่าความจำเพาะจะสูงก็ตาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่ออาการทางคลินิกยังไม่เข้ากับโรคฮันติงตัน เพราะการทดสอบที่นำไปเป็นประโยชน์หรือมาปฏิบัติจริงไม่ได้วิเคราะห์ เพียงค่าความไว และค่าความจำเพาะเท่านั้น ดังนั้น อาจจะต้องมีการพัฒนาขั้นตอนการวิจัยในด้านเกณฑ์มาตรฐานของการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ามาศึกษา การสอนแสดงการทดสอบแอบพลอสซายน์ การเก็บบันทึกผลของการทดสอบ และควรมีการศึกษา inter-observer reliability ต่อไปในการศึกษาภาคหน้า

ปัจจุบันการศึกษากการทดสอบแอบพลอสซายน์มักทำในผู้ป่วยที่มีลักษณะของพาร์กินโซนิซึมเป็นส่วนใหญ่ ทั้งที่ความผิดปกติของ fronto-subcortical pathway มีอาการแสดงได้หลายรูปแบบ ข้อมูลของการศึกษานี้ น่าจะเป็นประโยชน์ในการนำไปสู่การค้นคว้าการตรวจร่างกายอื่นที่จำเพาะมากขึ้น หรือการปรับเปลี่ยนไปใช้กับ ผู้ป่วยกลุ่มอาการอื่นได้อีกต่อไป

ส่วนการตรวจร่างกายอื่นๆ ได้แก่ การตรวจร่างกายเกี่ยวกับการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ที่เข้า การกลอกตาไปด้านตรงข้ามกับสิ่งกระตุ้น และการตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพรอนทัล ยังไม่สามารถนำไปใช้ในการช่วยวินิจฉัยโรคได้ดีพอ เนื่องจาก ไม่ได้ทำการทดสอบ inter-observer reliability และผลของการศึกษา ยังไม่สามารถแยกผู้ป่วยโรคฮันติงตัน ออกจากผู้ป่วยโรคอื่นที่เคลื่อนไหวผิดปกติแบบโคเรียได้อย่างชัดเจน โดยที่การศึกษาก่อนหน้านี้ยังมีค่อนข้างน้อย ทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจนและถูกต้อง คงต้องมีการศึกษาค้นคว้า และกำหนดรูปแบบการวิจัยที่ดีต่อไป

รายการอ้างอิง

- [1] Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, Berkman B, Sax DS, Clark E. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 1984;47(12):1283-7.
- [2] Slaughter JR, Martens MP, Slaughter KA. Depression and Huntington's disease: prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment. **CNS Spectr.** 2001;6(4):306-26.
- [3] Cepeda C, Wu N, Andre VM, Cummings DM, Levine MS. The corticostriatal pathway in Huntington's disease. **Prog Neurobiol.** 2007;81(5-6):253-71.
- [4] Peinemann A, Schuller S, Pohl C, Jahn T, Weindl A, Kassubek J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. **J Neurol Sci.** 2005;239(1):11-9.
- [5] Dubois B, Defontaines B, Deweer B, Malapani C, Pillon B. Cognitive and behavioral changes in patients with focal lesions of the basal ganglia. **Adv Neurol.** 1995;65:29-41.
- [6] Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. **N Engl J Med.** 1994;330(20):1401-6.
- [7] Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. **Lancet Neurol.** 2006;5(7):589-602.
- [8] Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. **Hum Genet.** 1992;89(4):365-76.

- [9] Wexler NS, Lorimer J, Porter J, Gomez F, Moskowitz C, Shackell E, et al. Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2004;101(10):3498-503.
- [10] Pridmore SA. The large Huntington's disease family of Tasmania. **Med J Aust.** 1990;153(10):593-5.
- [11] Takano H, Cancel G, Ikeuchi T, Lorenzetti D, Mawad R, Stevanin G, et al. Close associations between prevalences of dominantly inherited spinocerebellar ataxias with CAG-repeat expansions and frequencies of large normal CAG alleles in Japanese and Caucasian populations. **Am J Hum Genet.** 1998;63(4):1060-6.
- [12] Folstein SE, Chase GA, Wahl WE, McDonnell AM, Folstein MF. Huntington disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. **Am J Hum Genet.** 1987;41(2):168-79.
- [13] Ramos-Arroyo MA, Moreno S, Valiente A. Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2005;76(3):337-42.
- [14] Bhidayasiri R, Truong DD. Chorea and related disorders. **Postgrad Med J.** 2004;80(947):527-34.
- [15] Cardoso F. Huntington disease and other choreas. **Neurol Clin.** 2009;27(3):719-36, vi.
- [16] Reilmann R, Kirsten F, Quinn L, Henningsen H, Marder K, Gordon AM. Objective assessment of progression in Huntington's disease: a 3-year follow-up study. **Neurology.** 2001;57(5):920-4.
- [17] Brannan T. The hung-up knee jerk in Huntington's Disease. **Parkinsonism Relat Disord.** 2003;9(5):257-9.

- [18] Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. [Hung-up reflexes in Huntington disease. Study of a minor sign]. **Arch Neurobiol (Madr)**. 1984;47(3):151-6.
- [19] Grimbergen YA, Knol MJ, Bloem BR, Kremer BP, Roos RA, Munneke M. Falls and gait disturbances in Huntington's disease. **Mov Disord**. 2008;23(7):970-6.
- [20] Peltsch A, Hoffman A, Armstrong I, Pari G, Munoz DP. Saccadic impairments in Huntington's disease. **Exp Brain Res**. 2008;186(3):457-69.
- [21] Blekher T, Johnson SA, Marshall J, White K, Hui S, Weaver M, et al. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. **Neurology**. 2006;67(3):394-9.
- [22] Becker W, Jurgens R, Kassubek J, Ecker D, Kramer B, Landwehrmeyer B. Eye-head coordination in moderately affected Huntington's Disease patients: do head movements facilitate gaze shifts? **Exp Brain Res**. 2009;192(1):97-112.
- [23] Winograd-Gurvich CT, Georgiou-Karistianis N, Evans A, Millist L, Bradshaw JL, Churchyard A, et al. Hypometric primary saccades and increased variability in visually-guided saccades in Huntington's disease. **Neuropsychologia**. 2003;41(12):1683-92.
- [24] Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. **Eur Psychiatry**. 2001;16(8):439-45.
- [25] Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. **Pract Neurol**. 2007;7(6):360-73.
- [26] Strong TV, Tagle DA, Valdes JM, Elmer LW, Boehm K, Swaroop M, et al. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues. **Nat Genet**. 1993;5(3):259-65.

- [27] Li SH, Schilling G, Young WS, 3rd, Li XJ, Margolis RL, Stine OC, et al. Huntington's disease gene (IT15) is widely expressed in human and rat tissues. **Neuron**. 1993;11(5):985-93.
- [28] Chattopadhyay B, Baksi K, Mukhopadhyay S, Bhattacharyya NP. Modulation of age at onset of Huntington disease patients by variations in TP53 and human caspase activated DNase (hCAD) genes. **Neurosci Lett**. 2005;374(2):81-6.
- [29] Djousse L, Knowlton B, Hayden MR, Almqvist EW, Brinkman RR, Ross CA, et al. Evidence for a modifier of onset age in Huntington disease linked to the HD gene in 4p16. **Neurogenetics**. 2004;5(2):109-14.
- [30] Rubinsztein DC LJ, Coles R, et al. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. **Am J Hum Genet**. 1996;59:16-22.
- [31] MacMillan JC, Morrison PJ, Nevin NC, Shaw DJ, Harper PS, Quarrell OW, et al. Identification of an expanded CAG repeat in the Huntington's disease gene (IT15) in a family reported to have benign hereditary chorea. **J Med Genet**. 1993;30(12):1012-3.
- [32] Andrew SE GY, Kremer B, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. **Nat Genet**. 1993;4(398-403).
- [33] Ashizawa T, Wong LJ, Richards CS, Caskey CT, Jankovic J. CAG repeat size and clinical presentation in Huntington's disease. **Neurology**. 1994;44(6):1137-43.
- [34] Kiebertz K, MacDonald M, Shih C, Feigin A, Steinberg K, Bordwell K, et al. Trinucleotide repeat length and progression of illness in Huntington's disease. **J Med Genet**. 1994;31(11):872-4.

- [35] Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. **Am J Psychiatry**. 2005;162(4):725-31.
- [36] Stober T, Wussow W, Schimrigk K. Bicaudate diameter--the most specific and simple CT parameter in the diagnosis of Huntington's disease. **Neuroradiology**. 1984;26(1):25-8.
- [37] Aylward EH, Sparks BF, Field KM, Yallapragada V, Shpritz BD, Rosenblatt A, et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. **Neurology**. 2004;63(1):66-72.
- [38] Hobbs NZ, Barnes J, Frost C, Henley SM, Wild EJ, Macdonald K, et al. Onset and Progression of Pathologic Atrophy in Huntington Disease: A Longitudinal MR Imaging Study. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2010.
- [39] Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Cox C, Shoulson I. A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease: functional and radiographic correlates. **Neurology**. 1995;45(10):1867-73.
- [40] Rosas HD, Goodman J, Chen YI, Jenkins BG, Kennedy DN, Makris N, et al. Striatal volume loss in HD as measured by MRI and the influence of CAG repeat. **Neurology**. 2001;57(6):1025-8.
- [41] Harris GJ, Pearlson GD, Peyser CE, Aylward EH, Roberts J, Barta PE, et al. Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. **Ann Neurol**. 1992;31(1):69-75.
- [42] Aylward EH, Li Q, Stine OC, Ranen N, Sherr M, Barta PE, et al. Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. **Neurology**. 1997;48(2):394-9.

- [43] Rosas HD, Salat DH, Lee SY, Zaleta AK, Pappu V, Fischl B, et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. **Brain**. 2008;131(Pt 4):1057-68.
- [44] Gomez-Tortosa E, MacDonald ME, Friend JC, Taylor SA, Weiler LJ, Cupples LA, et al. Quantitative neuropathological changes in presymptomatic Huntington's disease. **Ann Neurol**. 2001;49(1):29-34.
- [45] Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. **Nature**. 1983;306(5940):234-8.
- [46] A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. **Cell**. 1993;72(6):971-83.
- [47] Kieburtz K, Feigin A, McDermott M, Como P, Abwender D, Zimmerman C, et al. A controlled trial of remacemide hydrochloride in Huntington's disease. **Mov Disord**. 1996;11(3):273-7.
- [48] Rosas HD, Koroshetz WJ, Jenkins BG, Chen YI, Hayden DL, Beal MF, et al. Riluzole therapy in Huntington's disease (HD). **Mov Disord**. 1999;14(2):326-30.
- [49] Peyser CE, Folstein M, Chase GA, Starkstein S, Brandt J, Cockrell JR, et al. Trial of d-alpha-tocopherol in Huntington's disease. **Am J Psychiatry**. 1995;152(12):1771-5.
- [50] A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. **Neurology**. 2001;57(3):397-404.
- [51] Minocycline safety and tolerability in Huntington disease. **Neurology**. 2004;63(3):547-9.

- [52] Sweeney B, Puri P, Reen DJ. Modulation of immune cell function by polyunsaturated fatty acids. **Pediatr Surg Int.** 2005;21(5):335-40.
- [53] Bonelli RM, Wenning GK. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. **Curr Pharm Des.** 2006;12(21):2701-20.
- [54] Andrich J, Saft C, Ostholt N, Muller T. Complex movement behaviour and progression of Huntington's disease. **Neurosci Lett.** 2007;416(3):272-4.
- [55] Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, et al. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. **Neurology.** 2002;59(5):694-9.
- [56] Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. **Neurology.** 2006;66(3):366-72.
- [57] Morgan JC, Sethi KD. Tetrabenazine versus placebo for chorea in Huntington's disease. **Curr Neurol Neurosci Rep.** 2006;6(4):277-8.
- [58] Ondo WG, Tintner R, Thomas M, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for Huntington's disease-associated chorea. **Clin Neuropharmacol.** 2002;25(6):300-2.
- [59] Bonelli RM, Mahnert FA, Niederwieser G. Olanzapine for Huntington's disease: an open label study. **Clin Neuropharmacol.** 2002;25(5):263-5.
- [60] Folstein S, Abbott MH, Chase GA, Jensen BA, Folstein MF. The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. **Psychol Med.** 1983;13(3):537-42.
- [61] Whittier J, Haydu G, Crawford J. Effect of imipramine (Tofranil) on depression and hyperkinesia in Huntington's disease. **Am J Psychiatry.** 1961;118:79.

- [62] Ranen NG, Peyser CE, Folstein SE. ECT as a treatment for depression in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(2):154-9.
- [63] Leonard DP, Kidson MA, Brown JG, Shannon PJ, Taryan S. A double blind trial of lithium carbonate and haloperidol in Huntington's chorea. *Aust N Z J Psychiatry*. 1975;9(2):115-8.
- [64] Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(6):441-4.
- [65] De Marchi N, Daniele F, Ragone MA. Fluoxetine in the treatment of Huntington's disease. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;153(2):264-6.
- [66] Flach R, Knoblich G, Prinz W. Recognizing one's own clapping: the role of temporal cues. *Psychol Res*. 2004;69(1-2):147-56.
- [67] Kaye K MJ. Infant-Imitation-the Sensory-Motor Agenda. *Dev Psychol*. 1981;17:258-65.
- [68] Maraganore DM, Lees AJ, Marsden CD. Complex stereotypies after right putaminal infarction: a case report. *Mov Disord*. 1991;6(4):358-61.
- [69] Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalponda JM, Litvan I. "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology*. 2005;64(12):2132-3.
- [70] Wu LJ, Sitburana O, Davidson A, Jankovic J. Applause sign in Parkinsonian disorders and Huntington's disease. *Mov Disord*. 2008;23(16):2307-11.
- [71] Gallagher DA, Schott JM, Childerhouse A, Wilhelm T, Gale AN, Schrag A. Reversible "Applause sign" secondary to diffuse large B cell lymphoma. *Mov Disord*. 2008;23(16):2426-8.
- [72] Bing R. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten, vol. 4: Aufag*: Urban & Schwarzenberg, 1932.

- [73] Lasker AG, Zee DS. Ocular motor abnormalities in Huntington's disease. **Vision Res.** 1997;37(24):3639-45.
- [74] Tian JR, Zee DS, Lasker AG, Folstein SE. Saccades in Huntington's disease: predictive tracking and interaction between release of fixation and initiation of saccades. **Neurology.** 1991;41(6):875-81.
- [75] Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. **J Neurophysiol.** 2000;83(3):1550-66.
- [76] Hanes DP, Wurtz RH. Interaction of the frontal eye field and superior colliculus for saccade generation. **J Neurophysiol.** 2001;85(2):804-15.
- [77] Hikosaka O, Nakamura K, Nakahara H. Basal ganglia orient eyes to reward. **J Neurophysiol.** 2006;95(2):567-84.
- [78] Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. **Physiol Rev.** 2000;80(3):953-78.
- [79] Storey E, Beal MF. Neurochemical substrates of rigidity and chorea in Huntington's disease. **Brain.** 1993;116 (Pt 5):1201-22.
- [80] Everling S, Fischer B. The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. **Neuropsychologia.** 1998;36(9):885-99.
- [81] Dursun SM, Burke JG, Andrews H, Mlynik-Szmid A, Reveley MA. The effects of antipsychotic medication on saccadic eye movement abnormalities in Huntington's disease. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 2000;24(6):889-96.
- [82] Rothlind JC, Brandt J. A brief assessment of frontal and subcortical functions in dementia. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci.** 1993;5(1):73-7.

- [83] Anderson KE, Marder KS. An overview of psychiatric symptoms in Huntington's disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2001;3(5):379-88.
- [84] Stuss D BF. *The Frontal Lobes.* New York, Raven, 1986.
- [85] Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(2):191-7.
- [86] Brown RG, Marsden CD. 'Subcortical dementia': the neuropsychological evidence. *Neuroscience.* 1988;25(2):363-87.
- [87] Lange KW, Tucha O, Alders GL, Preier M, Csoti I, Merz B, et al. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm.* 2003;110(9):983-95.
- [88] Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 1991;41(5):634-43.
- [89] Starkstein SE, Brandt J, Folstein S, Strauss M, Berthier ML, Pearlson GD, et al. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(10):1259-63.
- [90] Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2002;59(2):275-80.
- [91] Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandenbussche E, Dom R. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation--a longitudinal follow-up study. *J Neurol.* 2004;251(8):935-42.

- [92] Solomon AC, Stout JC, Weaver M, Queller S, Tomusk A, Whitlock KB, et al. Ten-year rate of longitudinal change in neurocognitive and motor function in prediagnosis Huntington disease. **Mov Disord.** 2008;23(13):1830-6.
- [93] Foroud T, Siemers E, Kleindorfer D, Bill DJ, Hodes ME, Norton JA, et al. Cognitive scores in carriers of Huntington's disease gene compared to noncarriers. **Ann Neurol.** 1995;37(5):657-64.
- [94] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology.** 2000;55(11):1621-6.
- [95] Paviour DC, Winterburn D, Simmonds S, Burgess G, Wilkinson L, Fox NC, et al. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. **Neurocase.** 2005;11(4):274-82.
- [96] Rodrigues GR, Souza CP, Cetlin RS, de Oliveira DS, Pena-Pereira M, Ujikawa LT, et al. Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. **J Neurol.** 2009;256(11):1809-15.
- [97] Durr A, Dode C, Hahn V, Pecheux C, Pillon B, Feingold J, et al. Diagnosis of "sporadic" Huntington's disease. **J Neurol Sci.** 1995;129(1):51-5.
- [98] Hoff JI, van Hilten BJ, Roos RA. A review of the assessment of dyskinesias. **Mov Disord.** 1999;14(5):737-43.
- [99] Gradstein L, Danek A, Grafman J, Fitzgibbon EJ. Eye movements in chorea-acanthocytosis. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2005;46(6):1979-87.
- [100] Hutton SB, Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. **Psychophysiology.** 2006;43(3):302-13.

- [101] Videnovic A, Bernard B, Fan W, Jaglin J, Leurgans S, Shannon KM. The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease. **Mov Disord.** 2010;25(3):401-4.
- [102] Chinnery PF, Curtis AR, Fey C, Coulthard A, Crompton D, Curtis A, et al. Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. **J Med Genet.** 2003;40(5):e69.
- [103] Schneider SA, Walker RH, Bhatia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. **Nat Clin Pract Neurol.** 2007;3(9):517-25.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก ก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เรื่อง ความจำเป็นของการทดสอบแบบพลอสซายน์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคฮันติงตัน

โรคฮันติงตันเป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท ซึ่งพบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเคลื่อนไหวแบบโคเรียและถ่ายทอดทางพันธุกรรม อุบัติการณ์ของโรคนี้ พบได้ประมาณ 4-10 คนต่อ 100,000 คน มักแสดงอาการในผู้ใหญ่วัยกลางคน อายุโดยเฉลี่ยประมาณ 40 ปี ประกอบด้วยอาการสำคัญ คือ อาการทางการเคลื่อนไหว ซึ่งจะพบอาการโคเรียทั่วร่างกายได้บ่อย ลักษณะการเคลื่อนไหวแบบโคเรีย คือ การเคลื่อนไหวเร็วกว่าปกติที่เกิดในระยะเวลาสั้น ไม่มีแบบแผนแน่นอน ไม่สามารถควบคุมภายใต้จิตใจได้ และไม่สามารถควบคุมท่าทางของอวัยวะให้คงอยู่ได้นาน การเคลื่อนไหวของตาผิดปกติ ส่วนผู้ป่วยอายุน้อยจะมาด้วยอาการเกร็งแข็ง เคลื่อนไหวช้ามากกว่าอาการโคเรีย ร่วมกับอาการทางจิตและพฤติกรรม อีกทั้งมีความผิดปกติทางกระบวนการคิด ตั้งแต่ระดับความรุนแรงน้อยไปถึงมาก เช่น การวางแผน การแก้ปัญหาหรือการตัดสินใจไม่เหมาะสม จนถึงกลุ่มอาการสมองเสื่อมรุนแรงซึ่งจะแตกต่างจากกลุ่มอาการสมองเสื่อมของโรคอัลไซเมอร์ โดยทั่วไปการดำเนินของโรคฮันติงตันไปจนกระทั่งเสียชีวิต จะใช้เวลาประมาณ 15-20 ปี

การวินิจฉัยโรคฮันติงตันประกอบด้วยอาการและอาการแสดงทางคลินิก การตรวจทางรังสีวิทยา และการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน การศึกษานี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการทดสอบแบบพลอสซายน์ที่เป็นการตรวจร่างกายโดยให้ผู้ป่วยตอบมี 3 ครั้ง ติดต่อกันด้วยความเร็วที่ผู้ป่วยสามารถทำได้ หลังจากแพทย์แสดงตัวอย่างให้เห็น ว่ามีความจำเป็นเพียงพอในการวินิจฉัยโรคฮันติงตันหรือไม่

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการวิจัย และผลข้างเคียง

แพทย์ผู้วิจัยจะทำการซักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบรายงานผู้ป่วย โดยข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกปิดเป็นความลับในทางการแพทย์ จากนั้นจะเลือด 6-10 ซีซี (ปริมาณมากกว่า 1 ซ้อนชาถึง 2 ซ้อนชา) เพื่อส่งตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ที่โรงพยาบาลศิริราช

โดยแพทย์ผู้วิจัยเป็นคนจัดการส่งตรวจเลือดเอง ส่วนเลือดตัวอย่างที่เหลือจะถูกทำลายทั้งหมดโดยห้องปฏิบัติการ

อาการไม่พึงประสงค์อาจเกิดจากผลข้างเคียงของการเจาะเลือด คือ มีก้อนเลือดหรือมีการติดเชื้อในบริเวณที่เจาะเลือด ซึ่งพบได้น้อย ภาวะนี้ป้องกันได้โดยกดบริเวณที่เจาะเลือดนานๆ และทำความสะอาดบริเวณที่เจาะเลือดอย่างดีด้วยแอลกอฮอล์ ถ้าบริเวณที่เจาะเลือดติดเชื้อสามารถรักษาได้โดยการให้ยาฆ่าเชื้อรับประทาน และอาจมีความเจ็บปวดจากการเจาะเลือดซึ่งหายได้เองหรืออาจให้ยาระงับอาการปวด

3. ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะทราบผลการตรวจเลือดทางอนุพันธุศาสตร์เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค และวินิจฉัยแยกโรคฮันติงตัน และทราบผลการ ทดสอบแอนติบอดีและสารตรวจทางประสาทจิตวิทยาที่แสดงถึงสมองกลีบพอนทัลของผู้เข้าร่วมวิจัยเอง

4. ค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้ชำนาญทางประสาทวิทยาและการตรวจเลือดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน ซึ่งเป็นการตรวจตามปกติของผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวแบบโคเรียและสงสัยโรคฮันติงตันอยู่แล้ว โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะมีค่าใช้จ่ายตามความเหมาะสมเหมือนผู้ป่วยทั่วไป ส่วนการส่งตรวจเลือดเพื่อวินิจฉัยโรคฮันติงตัน จะไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมขึ้นมา ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้ทราบผลของการตรวจเลือดด้วยทุกราย และจะไม่มีการเก็บตัวอย่างเลือดไปทำการอย่างอื่นโดยไม่ได้รับอนุญาต ส่วนผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ต้องเดินทางมาโรงพยาบาลนอกเหนือจากการนัดตรวจตามปกติ จะได้รับค่าเดินทางจากผู้ทำวิจัย หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเจาะเลือด ผู้วิจัยจะให้การดูแลรักษาโดยผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด นอกจากนี้การเข้าร่วมวิจัยจะเป็นจากความสมัครใจ มีสิทธิที่จะปฏิเสธการวิจัยหรือถอนตัวจากการศึกษาได้ทุกเมื่อโดยที่ยังมีสิทธิจะได้รับการดูแลจากแพทย์ตามปกติ

5. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจโดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

ลงชื่อ (ผู้ยินยอม)

(.....)

วันที่/...../.....

ผู้เข้าร่วมการวิจัย

..... (พยาน)

(.....)

วันที่/...../....

ข้าพเจ้าขอยืนยันว่าบุคคลผู้เซ็นชื่อข้างบนมีความเข้าใจและยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

..... (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

วันที่/...../....

ลงชื่อแพทย์ผู้ทำการวิจัยหรือผู้ที่ได้รับมอบหมาย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก ข

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย

เรื่อง ความจำเป็นของการทดสอบแบบพลอสซายน์สำหรับการวินิจฉัยโรคฮันติงตัน

ลำดับที่ _____

1. ข้อมูลพื้นฐาน

- เพศ
- อายุ ปี
- อายุที่เริ่มเกิดอาการ ปี
- ระยะเวลาของการศึกษา ปี
- คะแนน Thai Mental State Examination
- คะแนน Abnormal Involuntary Movement Scale
- การเคลื่อนไหวผิดปกติออกจากโคเรีย
- โรคประจำตัว ได้แก่
- ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่

2. ข้อมูลการตรวจร่างกาย

- ให้อาสาสมัครทบมือ 3 ครั้งติดต่อกันด้วยความเร็วที่สุดที่สามารถทำได้
ผล ครั้ง
- ตรวจ Knee jerk ด้วยไม้เคาะเข่า
ผล ขึ้นง
● Anti-saccade tasks
ผล
- Frontal assessment battery
 - บอกคำที่ขึ้นต้นด้วย “ส” ให้มากที่สุดภายใน 1 นาที (Lexical fluency)
ผล คะแนน (3 คะแนน:> 9, 2:6-9, 1:3-5, 0:< 3 คำ)
 - บอกความเหมือนของสิ่งต่อไปนี้ (Similarities)
ส้ม-กล้วย(ผลไม้) ไต๊ะ-เก้าอี้(เฟอร์นิเจอร์) ดาวเรือง-กุหลาบ-มะลิ(ดอกไม้)

ผล คะแนน (3 คะแนน)

- ให้อาสาสมัครเคาะ 1 ครั้ง เมื่อแพทย์เคาะ 1 ครั้ง อาสาสมัครไม่ต้องเคาะเมื่อแพทย์เคาะ 2 ครั้ง (Inhibitory control)

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

ผล คะแนน (3 คะแนน: ถูกทั้งหมด, 2: ทำผิด 1-2 ครั้ง, 1:

ทำผิด > 2 ครั้ง, 0: ทำเหมือนผู้ตรวจต่อเนืองอย่างน้อย 4 ครั้ง)

- ให้อาสาสมัครเคาะ 2 ครั้ง เมื่อแพทย์เคาะ 1 ครั้ง อาสาสมัครเคาะ 1 ครั้งเมื่อแพทย์เคาะ 2 ครั้ง (Sensitivity to interference)

1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

ผล คะแนน (3 คะแนน: ถูกทั้งหมด, 2: ทำผิด 1-2 ครั้ง, 1:

ทำผิด > 2 ครั้ง, 0: ทำเหมือนผู้ตรวจต่อเนืองอย่างน้อย 4 ครั้ง)

- ให้ทำตามแพทย์ 3 รอบ “ทุบ-ลับ-ตบ” หลังจากนั้นทำเองอีก 3 รอบ (Programming)

ผล..... คะแนน (3 คะแนน: ทำถูก 6 ชุด, 2: ทำเองถูก 3 ชุด, 1:

ทำตามถูก 3 ชุด)

- ให้แพทย์แตะบนฝ่ามืออาสาสมัคร 2 ข้าง ครั้งแรกไม่ต้องบอกอะไร ครั้งที่สองบอกว่าไม่ต้องกำมือของแพทย์ (Environmental autonomy)

ผล คะแนน (3 คะแนน: ไม่จับมือ, 2: ลังเลและถามว่าต้อง

ทำอย่างไร, 1: จับมือโดยไม่ลังเล, 0: จับมือทั้งที่บอกว่าไม่ต้องทำ)

3. ข้อมูลการตรวจร่างกายของผู้ร่วมทำวิจัย

- ให้อาสาสมัครตบมือ 3 ครั้งติดต่อกันด้วยความเร็วที่สุดที่สามารถทำได้

ผล ครั้ง

4. ผลการตรวจ CAG repeat สำหรับผู้ป่วยโรคฮันติงตัน

- จำนวน CAG repeat ยูนิต




ภาคผนวก ค

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

แบบทดสอบ Thai Mental State Examination (TMSE)

คำถาม	คะแนน
1. Orientation (6 คะแนน) วัน, วันที่, เดือน, ช่วงของวัน ที่ไหน ใคร (คนในภาพ) นางพยาบาล	4 1 1
2. Registration (3 คะแนน) บอกชื่อของ 3 อย่าง (ต้นไม้ รถยนต์ มือ) แล้วให้พูดตาม	3
3. Attention (5 คะแนน) ให้บอกวันอาทิตย์ - วันเสาร์ย้อนหลัง ศุกร์ถึงจันทร์	5
4. Calculation (3 คะแนน) 100-7 ไปเรื่อยๆ 3 ครั้ง	3
5. Language (10 คะแนน) ถามว่าสิ่งนี้เรียกว่าอะไร (นาฬิกา, เสื้อผ้า) ให้พูดตาม “ขายพาทหลานไปซื้อขนมที่ตลาด” ทำตามคำ (3 ขั้นตอนบอกทั้งประโยคพร้อมๆ กัน) หยิบกระดาดด้วยมือขวา พับกระดาดเป็นครึ่งแผ่น แล้วส่งกระดาดให้ผู้ตรวจ อ่านข้อความแล้วทำตาม “หลับตา” วาดภาพให้เหมือนตัวอย่าง  กล้วยกับส้มเหมือนกันคือเป็นผลไม้ แมวกับสุนัขเหมือนกันคือ ...(เป็นสัตว์เลี้ยงมีชีวิต)	2 1 1 1 1 2 1
6. Recall (3 คะแนน) ถามของ 3 อย่างที่ให้ทำตามข้อ 2	3

รวม.....คะแนน



ภาคผนวก ง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง

แบบทดสอบ Abnormal Involuntary Movement Scale

MOVEMENT RATINGS: Rate highest severity observed. Rate movements that occur upon activation one less than those observed spontaneously. Circle movement as well as code number that applies.		Scale
Facial and Oral Movements	1. Muscles of Facial Expression e.g. movements of forehead, eyebrows, periorbital area, cheeks, including frowning, blinking, smiling, grimacing	0 1 2 3 4
	2. Lips and Perioral Area e.g., puckering, pouting, smacking	0 1 2 3 4
	3. Jaw e.g. biting, clenching, chewing, mouth opening, lateral movement	0 1 2 3 4
	4. Tongue Rate only increases in movement both in and out of mouth. NOT inability to sustain movement. Darting in and out of mouth.	0 1 2 3 4
Extremity Movements	5. Upper (arms, wrists,, hands, fingers) Include choreic movements (i.e., rapid, objectively purposeless, irregular, spontaneous) athetoid movements (i.e., slow, irregular, complex, serpentine). DO NOT INCLUDE TREMOR (i.e., repetitive, regular, rhythmic)	0 1 2 3 4
	6. Lower (legs, knees, ankles, toes) e.g., lateral knee movement, foot tapping, heel dropping, foot squirming, inversion and eversion of foot.	0 1 2 3 4
Trunk Movements	7. Neck, shoulders, hips e.g., rocking, twisting, squirming, pelvic gyrations	0 1 2 3 4
Global Judgments	8. Severity of abnormal movements overall	0 1 2 3 4
	9. Incapacitation due to abnormal movements	0 1 2 3 4
	10. Patient's awareness of abnormal movements No awareness 0 Aware, no distress 1 Aware, mild distress 2 Aware, moderate distress 3 Aware, severe distress 4	0 1 2 3 4
Dental Status	11. Current problems with teeth and/or dentures?	No Yes
	12. Are dentures usually worn?	No Yes

การลงคะแนน : 0=None

1=Minimal, may be extreme normal

2=Mild

3=Moderate

4=Severe

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	สุธิดา บุญยะไวโรจน์	
วันเดือนปีเกิด	1 ตุลาคม 2519 จังหวัดกรุงเทพมหานคร	
สถานะภาพสมรส	โสด	
ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาประสาทวิทยา กลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
ประวัติการศึกษาและการทำงาน		
	นิสิตคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2536 – 2542
	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ ชลบุรี	2542 – 2543
	แพทย์ประจำ โรงพยาบาลอภากรรณ์เกียรติวงศ์ ชลบุรี	2543 – 2544
	แพทย์ประจำ โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า ธนบุรี	2544 – 2545
	แพทย์ประจำบ้าน สาขาประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2545 – 2548
	แพทย์อายุรกรรมประสาท โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ ชลบุรี	2548 – 2552
ปริญญาและประกาศนียบัตร		
	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1)	2542
	วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาประสาทวิทยา	2548
สมาชิกสมาคมวิชาชีพ		
	สมาชิกแพทยสภา	
	สมาชิกสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย	
ผลงาน		
	1. Boonyawairoj S, Phanthumchinda K. Extensive anterior cranial fossa idiopathic hypertrophic pachymeningitis: a case report and review of the literature: J Med Assoc Thai. 2005 Dec;88(12):1934-40.	