

ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟากับการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสัน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2563

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Relationship between Alpha Frequency and Visual Hallucination in Parkinson's  
Disease



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟากับการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสัน
โดย	น.ส.ณัชวัลลภ์ ตันตธนารัตน์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ดร.ชัยภัทร ชุณหรัศมิ์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

.....	คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ์)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	
.....	ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พิสุทธ์ กตเวทิน)	
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ดร.ชัยภัทร ชุณหรัศมิ์)	
.....	กรรมการ
(แพทย์หญิงจันทิญา จันทร์สว่างภูวนะ)	
.....	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์มณฑล ว่องวันดี)	

ณัชวัลย์ ตันติธนาวัฒน์ : ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟากับการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสัน. ( Relationship between Alpha Frequency and Visual Hallucination in Parkinson's Disease) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ดร.ชัยภัทร ชุณหรัศม์

การเห็นภาพหลอนเป็นอาการนอกเหนือระบบการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยพาร์กินสัน กลไกการเกิดไม่ชัดเจน ทั้งอาการนอกเหนือระบบการเคลื่อนไหวและระบบเคลื่อนไหวผิดปกติอาจเกิดจากจุดเริ่มต้นเดียวกันคือ “อาการซ่า” เป็นอาการหลัก

ผู้ทดสอบเป็นพาร์กินสัน 70 คนและไม่เป็นโรคพาร์กินสัน 35 คน(แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม, พาร์กินสันเห็นภาพหลอน และพาร์กินสันไม่เห็นภาพหลอน) นำผู้ทดสอบดูแสงแฟลชจากคอมพิวเตอร์ เพื่อหาระยะเวลาระหว่างแสงแฟลชที่สั้นที่สุด และเก็บข้อมูลคลื่นไฟฟ้าสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น นำข้อมูลมาเปรียบเทียบและหาความสัมพันธ์

ความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาของกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันและกลุ่มปกติมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่  $8.51 \pm 0.16 \text{ Hz}$  และ  $9.76 \pm 0.18 \text{ Hz}$  ตามลำดับและมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชของกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันและกลุ่มปกติมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่  $21.4 \pm 3.1 \text{ ms}$  และ  $13.6 \pm 1.4 \text{ ms}$  ตามลำดับ ซึ่งช้ากว่ากลุ่มคนปกติโดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อนำระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชของ 3 กลุ่มมาวิเคราะห์ พบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0115$ ) และทั้งความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาและระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชมีความสัมพันธ์กัน โดยใช้ Spearman's correlation coefficient พบว่า  $r_s = -0.2292$ ,  $p = 0.028$

งานวิจัยนี้ทำให้เข้าใจว่าผู้ป่วยพาร์กินสันมีอัตราการรับข้อมูลช้ากว่าคนปกติ เป็นไปได้ว่าอัตราการรับข้อมูลช้าส่งผลทำให้การประมวลผลของระบบการมองเห็นช้าด้วย และอาจทำให้เกิดการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสัน การปรับอัตราการรับข้อมูลภาพให้เร็วขึ้นจะนำมาสู่การรักษาการเห็นภาพในผู้ป่วยพาร์กินสันได้

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6270032330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD:

Natchawan Tantithanarat : Relationship between Alpha Frequency and Visual Hallucination in Parkinson's Disease. Advisor: Chaipat Chunharas, Ph.D.

Visual hallucination(VH) is the disturbing non-motor symptoms in PD. Now, the mechanism is still unclear. The possibility that visual perception in PD might suffer from "bradykinesia" of the visual system that same as motor symptoms in PD.

70 PDs and 35 controls were recruited. And they were divided by 3 groups (controls, PD with VH, and PD with no VH) N-flashes discrimination task was measured interstimulus interval, ISI. The peak frequency of the PDR on eye closed was measured at rest. ISI and PDR in PDs and the controls were compared.

The peak frequency of the PDR in PDs made less than the controls (mean=  $8.51 \pm 0.16$  Hz vs mean =  $9.76 \pm 0.18$  Hz,  $p < 0.001$ ). ISI in PDs was longer than the controls (mean=  $21.4 \pm 3.1$  ms vs mean=  $13.6 \pm 1.4$  ms,  $p = 0.05$ ). Moreover, ISI in subgroup analysis were significant ( $p = 0.0115$ ). Lastly, there was a significant negative correlation between ISI and PDR (Spearman's correlation coefficient,  $r_s = -0.2292$ ,  $p = 0.028$ )

We found evidence that supports our hypothesis that PDs had slower visual sampling frequency. This slower visual sampling frequency might lead to poorer visual perception which underlies VH.

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2020

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้ เนื่องจากได้รับความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากการให้คำปรึกษา ข้อเสนอแนะ และแก้ไขจุดที่บกพร่องเป็นอย่างดีจาก อาจารย์นายแพทย์ดอกเตอร์ชัยภัทร ชุณหรัศมิ์ ผู้เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณพยาบาลและทีมงานเจ้าหน้าที่ศูนย์คลินิกโรคการเคลื่อนไหวผิตปกติกlinikผู้ป่วยอายุรกรรมประสาท ที่ให้ความร่วมมือในการช่วยเหลือสอบถาม นัดหมาย เลื่อนนัดผู้ป่วย พร้อมทั้งแนะนำแนวทางการบริหารจัดการทรัพยากรที่มีอยู่ให้ใช้ได้เหมาะสมมากยิ่งขึ้น

ขอบพระคุณนายกษิตศ พิณฑานนท์ สำหรับการให้คำปรึกษาแนะนำทางด้านเทคนิคและการอุปกรณ์คอมพิวเตอร์

สุดท้ายขอขอบพระคุณผู้ป่วยและอาสาสมัครทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่า ที่เข้าร่วมโครงการในครั้งนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่มีส่วนช่วยเหลือและไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนช่วยให้การศึกษาวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี สุดท้ายนี้กราบขอบพระคุณบิดามารดาที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

ณัชวัลย์ ตันติธนารัตน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	ง
กิตติกรรมประกาศ .....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ .....	1
สารบัญตาราง.....	1
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	7
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	8
1.4 สมมติฐาน .....	8
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	8
1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย .....	9
9	
1.7 การให้นิยามในเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย .....	10
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย .....	13
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและวิธีการแก้ไข .....	13
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	14
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	21

3.1 รูปแบบการวิจัย (RESEARCH DESIGN) .....	21
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (RESEARCH METHODOLOGY) .....	21
3.3 ขนาดตัวอย่าง .....	23
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย .....	24
3.5 การรวบรวมข้อมูล .....	34
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย .....	35
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนผู้ป่วย .....	35
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	36
1. ข้อมูลเชิงปริมาณ(Quantitative data) เช่น จำนวนปีที่ป่วยเป็นโรคพาร์กินสัน ข้อมูลจากการทดสอบการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiological measurements) เช่น ค่าความถี่(Frequency)ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา ทั้งหมดจะถูกนำมาวิเคราะห์ในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ และค่ามัธยฐาน สำหรับข้อมูลที่ไม่มีการกระจายตัวแบบปกติ การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มใช้ Independent T-Test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ และ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบปกติ และใช้ one-way ANOVA ในการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างกลุ่มในกรณีที่แบ่งประชากรเป็นสามกลุ่ม และทำ post-hoc pair-wise comparison เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของแต่ละคู่ที่สนใจต่อไป .....	36
บทที่ 4.....	37
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	37
4.1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	37
4.1.1 ตัวอย่างที่นำมาศึกษาและข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่าง .....	37
4.1.2 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา .....	39
บทที่ 5      อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ .....	49
5.1 อภิปรายผล .....	49
5.2 สรุปผล .....	52
5.3 ข้อดีของการศึกษา .....	53



5.4 ข้อดีของการศึกษา .....	53
5.5 ข้อเสนอแนะ .....	54
บรรณานุกรม.....	55
ประวัติผู้เขียน.....	59



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 แสดงถึงความเสื่อมของเซลล์ประสาทบริเวณสมองส่วน substantia nigra.....	2
รูปที่ 2 ย้อม H&E แสดงถึงการสะสมของ Lewy bodies (eosinophilic cytoplasmic inclusions) ที่บริเวณ substantia nigra pars compacta โดยที่ภาพ E แสดงภาพขยายใหญ่ต่อจากภาพ D เป็นภาพของ Lewy bodies ซึ่งในคนปกติไม่พบ .....	2
รูปที่ 3 แสดง Basal ganglia circuit ในโรคพาร์กินสัน .....	3
รูปที่ 4 ภาพวาดที่แสดงให้เห็นถึงตัวอย่างของการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสันที่เป็นลักษณะซับซ้อน.....	4
รูปที่ 5 แสดงตัวอย่างภาพ prosopometamorphopsia (ภาพซ้ำ) <sup>(16)</sup> ซึ่งภาพวาดของผู้ป่วยที่มองเห็นแพทย์ผู้รักษาเป็นลักษณะ prosopometamorphopsia และ metamorphopsia (ภาพขา) ที่ได้จากการตรวจ Armsler grid test เป็นการรายงานจากผู้ป่วยที่มองเห็นผ่านการทดสอบ .....	7
รูปที่ 6 Wagon-wheel illusion และ visual sampling frequency .....	15
รูปที่ 7 แสดง N-flashes discrimination task .....	16
รูปที่ 8 แสดงถึงคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะที่ลืมตาและหลับตา พบว่าคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาจะเห็นเด่นชัดมากที่สุด .....	18
รูปที่ 9 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา (individual alpha frequencies: IAF) และการทดสอบ two-flash fusion thresholds (A) กราฟ Spearman's correlation ระหว่าง IAF และ two-flash fusion thresholds พบว่าผลความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่สูงมีความสัมพันธ์กับความละเอียดที่มากขึ้นในการรับข้อมูลเกี่ยวกับการมองเห็น.....	19
รูปที่ 10 แสดงถึงจุดเริ่มต้นของการทดสอบ N-Flash discrimination task เครื่องหมายบวก .....	26
รูปที่ 11 แสดงถึงรูปของแสงแฟลชสว่างยาว 1 จุด หลังจากนั้นหน้าจอคอมพิวเตอร์จะปรากฏเป็นหน้าจอสีดำที่ไม่มีเครื่องหมายใดๆ เพื่อเริ่มการทดสอบลำดับถัดไปตามการสุ่ม.....	27
รูปที่ 12 แสดงภาพรวมของการทดสอบ N-flash discrimination task โดยที่การทดสอบแสงแฟลชเดี่ยว(one-flash trial) สลับกับการทดสอบแสงแฟลชสองจุด(two-flash trial) .....	27
รูปที่ 13 แสดงถึงระยะเวลาระหว่างแสงแฟลชครั้งที่ 1 และแสงแฟลชครั้งที่ 2 เรียก Interstimulus time interval (ISI) โดยที่โดยที่ระยะเวลาที่ห่างจากแสงแฟลชในแต่ละครั้งที่ทดสอบจะมีความ	

แตกต่างกัน โดยถ้าผู้เข้าทดสอบตอบถูก ในการทดสอบครั้งต่อไปจะมีการลดลงของระยะเวลา ระหว่างแสงแฟลชให้สั้นลง .....	28
รูปที่ 14 ตัวอย่างของ 1-up-2-down staircase procedure .....	29
รูปที่ 15 แสดงถึง 10-20 system electrodes และ ตำแหน่งที่ติดซึ่งจะวิเคราะห์เฉพาะคลื่นไฟฟ้า สมองชนิดแอลฟา (alpha rhythm) (จุดสีน้ำเงิน) .....	30
รูปที่ 16 แสดงตัวอย่างการใช้ EEG system ในผู้ทดสอบ โดยจะเก็บข้อมูลความถี่คลื่นไฟฟ้าสมอง ขณะหลับตา(peak of eye close posterior dominant rhythm) ผลหลังจากที่ติด EEG พบว่ามี คลื่นไฟฟ้าสมองที่มีความถี่ 10-11beats/sec (Hz).....	31
รูปที่ 17 แสดงถึงคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่จะเห็นได้ชัดเจนขณะที่หลับตาเมื่อเทียบกับลืมตา ..	32
รูปที่ 18 A ภาพแสดง complex waveform ที่ได้จากการทำ electroencephalogram(EEG) ส่วน B1, B2, B3 ภาพแสดง simple waveform ดดยที่ ถ้าวรวม simple wave form ทั้ง 3 อันเข้า ด้วยกันจะได้เป็น complex wave form (ภาพ A).....	33
รูปที่ 19 ตัวอย่างของสมมติเมื่อนำผลคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา (alpha rhythm) ที่ได้มาวิเคราะห์ และเปรียบเทียบในผู้ทดลองปกติ(เส้นสีแดง)และผู้ป่วยพาร์กินสัน (เส้นสีน้ำเงิน).....	34
รูปที่ 20 ซ้ายมือแสดงตำแหน่ง O1 และ O2 ของ electroencephalogram ขวามือแสดงกราฟ ความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของการศึกษานี้ .....	40
รูปที่ 21 แสดงกราฟเปรียบเทียบความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของผู้ป่วยพาร์กินสันและกลุ่มควบคุม .....	41
รูปที่ 22 แสดงกราฟแท่ง โดยที่แกน X แสดงถึง 2 กลุ่ม กลุ่มควบคุม(สีฟ้า) และกลุ่มพาร์กินสัน(สีส้ม) แกน Y แสดงถึงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) หน่วย Hz.....	42
รูปที่ 23 แสดงกราฟเปรียบเทียบความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของผู้ป่วยพาร์กินสันที่ไม่เห็นและเห็นภาพหลอนกับกลุ่ม ควบคุม .....	43
รูปที่ 24 แสดงกราฟแท่งบ่งถึงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด (interstimulus interval) โดยที่แกน X แสดงถึง 2 กลุ่ม กลุ่มควบคุม(สีฟ้า) และกลุ่มพาร์กินสัน (สี	

สั้ม) แกน Y แสดงถึง ระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) ในหน่วย มิลลิวินาที (millisecond, ms).....	45
รูปที่ 25 แสดงกราฟจุด บ่งถึงความสัมพันธ์ของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา (Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) และระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval).....	48



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสัน .....	5
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	38
ตารางที่ 3 แสดงถึงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะที่หลับตา (peak of eye closed posterior dominant rhythm) ที่ตำแหน่ง O1 และ O2 กับความรุนแรงของโรคพาร์กินสัน.....	46
ตารางที่ 4 แสดงถึงระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) กับความรุนแรงของโรคพาร์กินสัน .....	46
ตารางที่ 5 แสดงถึงการมองเห็นภาพหลอนในพาร์กินสันกับความรุนแรงของโรคพาร์กินสัน โดยใช้ T-test.....	47

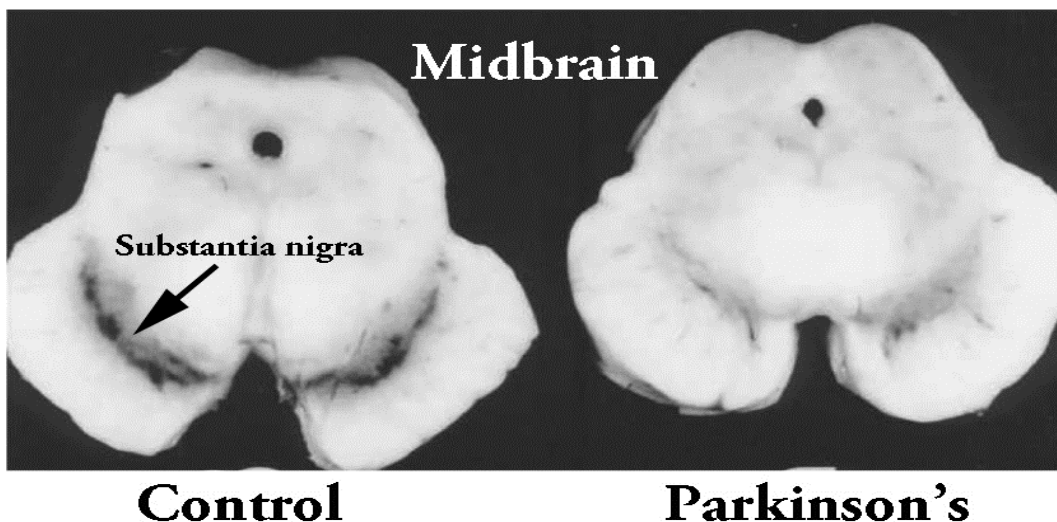


## บทที่ 1

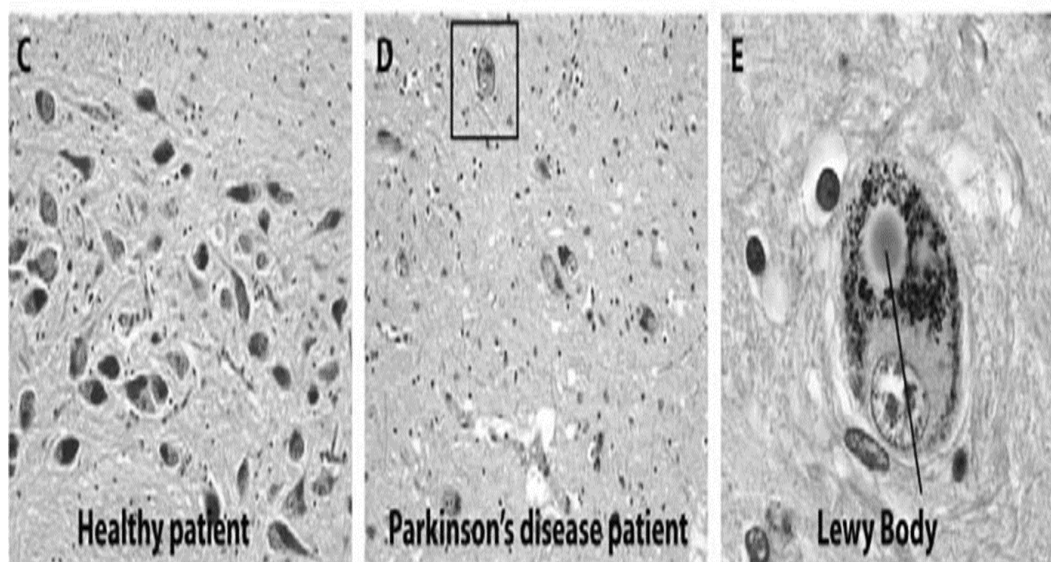
### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคพาร์กินสัน(Parkinson disease) เป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมของสมอง (neurodegenerative disease) โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุของความเสื่อมที่แน่นอน เชื่อว่าส่วนหนึ่งเป็นจากสิ่งแวดล้อมภายนอก(environment factors) ส่วนหนึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรม (genetic factors) ของผู้ป่วยรายนั้น จนทำให้เกิดความเสื่อมของสมองและนำไปสู่โรคพาร์กินสัน โดยความเสื่อมที่เกิดขึ้นจะเริ่มต้นที่สมองบริเวณก้านสมอง(dorsal motor nucleus of vagal nerve) และกระจายไปบริเวณต่างๆ เช่น บริเวณผิวสมอง(Cortex) เป็นต้น เมื่อเกิดความเสื่อมของเซลล์ประสาทที่อยู่ในสมองส่วน substantia nigra pars compacta บริเวณก้านสมอง ภายในบรรจุสารเมลานิน<sup>(1,2)</sup> (Melanin-containing neurons) ซึ่งเป็นสารที่มีสีดำและสารโดปามีน(Dopamine-containing neurons) ทำให้มองเห็นสมองส่วน substantia nigra pars compacta เป็นสีดำที่จางลงหรือสีขาวแทนที่จะเห็นว่าเป็นสีดำเมื่อเทียบกับคนปกติที่จะเห็นสมองส่วน substantia nigra pars compacta เป็นสีดำ รูปที่ 1 ซึ่งลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เกิดขึ้นแสดงถึงความเสื่อมที่เกิดขึ้นในสมองบริเวณ substantia nigra pars compacta ในผู้ป่วยพาร์กินสัน และถ้านำสมองส่วน substantia nigra pars compacta หรือส่วนอื่นๆที่มีการเสื่อมของผู้ป่วยพาร์กินสันมาดูลักษณะทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติมจะพบการสะสมของ Lewy bodies(eosinophilic cytoplasmic inclusions) ซึ่งเกิดจากการจับกันของโปรตีนชนิดแอลฟา-ไซนิวคลีอิน(alpha-synuclein) ดังรูปที่ 2 ที่บริเวณ substantia nigra pars compacta และที่สมองส่วนอื่นๆ โดยเฉพาะบริเวณสมองส่วน locus coeruleus และ cortex<sup>(1)</sup> (รูปที่ 1,2)



รูปที่ 1 แสดงถึงความเสื่อมของเซลล์ประสาทบริเวณสมองส่วน substantia nigra  
 ดัดแปลงภาพมาจาก Aberrant Tonic Inhibition of Dopaminergic Neuronal Activity Causes  
 Motor Symptoms in Animal Models of Parkinson's Disease.



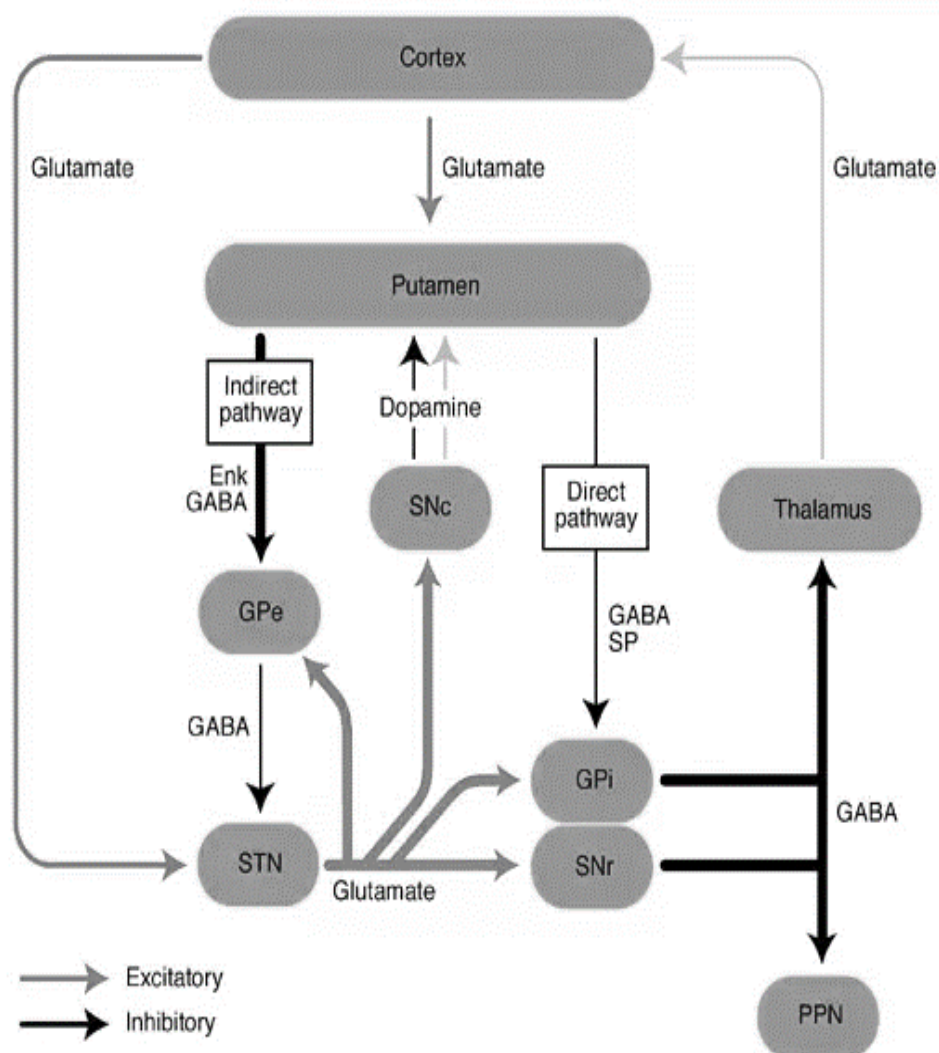
รูปที่ 2 ย้อม H&E แสดงถึงการสะสมของ Lewy bodies (eosinophilic cytoplasmic inclusions)  
 ที่บริเวณ substantia nigra pars compacta โดยที่ภาพ E แสดงภาพขยายใหญ่ต่อจากภาพ D เป็น  
 ภาพของ Lewy bodies ซึ่งในคนปกติไม่พบ

ดัดแปลงภาพมาจาก Aberrant Tonic Inhibition of Dopaminergic Neuronal Activity Causes  
 Motor Symptoms in Animal Models of Parkinson's Disease.

### จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารสื่อประสาทที่สำคัญที่สร้างจากบริเวณนี้คือ สารโดปามีน(Dopamine)<sup>(2)</sup> ซึ่ง dopamine  
 เป็นสารเคมีในสมองที่ทำหน้าที่สำคัญ ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมระบบการเคลื่อนไหวของ  
 ร่างกายที่บริเวณ Basal ganglion เมื่อเกิดการขาดสารโดปามีนส่งผลให้เกิดการทำงานที่ไม่สมดุลใน  
 ส่วนของ Direct และ Indirect pathway ใน Basal ganglia (รูปที่ 3) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการทั้งในส่วน  
 ของอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว(Motor symptoms) ได้แก่ อาการสั่น การเคลื่อนไหวช้า  
 การเดินและการทรงตัวที่ผิดปกติ เป็นต้น และอาการอื่นๆที่นอกเหนือการเคลื่อนไหว(Non motor  
 symptoms)<sup>(3)</sup> ได้แก่ การดมกลิ่นที่ผิดปกติ(Hyposmia) ภาวะท้องผูก(Constipation) พฤติกรรม  
 ระหว่างการนอนหลับที่ผิดปกติ(REM sleep behavior disorder) ภาวะซึมเศร้า(Depression) การ  
 ถดถอยทางการรู้คิด(Cognitive impairment) ภาวะสมองเสื่อม(Dementia) เป็นต้น<sup>(4)</sup>





Basal ganglia circuitry in Parkinson's disease

รูปที่ 3 แสดง Basal ganglia circuit ในโรคพาร์กินสัน

โดยทั่วไป basal ganglia จะประกอบด้วย external circuit(ไม่ได้แสดงรูป) และ internal circuit ที่คอยทำหน้าที่ประสานกันส่งผลทำให้การเคลื่อนไหวได้อย่างราบรื่น โดยในผู้ป่วยพาร์กินสันมีการสูญเสีย dopaminergic neuron ที่บริเวณ substantia nigra pars compacta (SNc) ทำให้มีการสร้างสารสื่อประสาท dopamine ลดลง ส่งผลทำให้ direct pathway และ indirect pathway ใน basal ganglia circuit ทำงานผิดปกติไป โดยรวมจะส่งผลทำให้ไปยับยั้งการเคลื่อนไหว ส่งผลทำให้เกิดการเคลื่อนไหวช้าเกิดขึ้น ดัดแปลงภาพมาจาก Characterization of Parkinsonian Neuropathophysiology and its Modulation by Deep Brain Stimulation in the Behaving, Nonhuman Primate Model. Weinstock, Z.L. (2016).<sup>(5)</sup>

แม้ว่ากลุ่มอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวจะมีความสำคัญและพบได้ไม่น้อย แต่ในทางคลินิกมักจะถูกมองข้ามทำให้ขาดความรู้และความเข้าใจอย่างมากในด้านกลไกและการรักษา ตัวอย่างที่สำคัญเช่นเรื่องการมองเห็นภาพหลอน ซึ่งบางการศึกษารายงานว่าพบได้สูงสุดถึงร้อยละ 40<sup>(2, 6, 7)</sup> โดยลักษณะภาพหลอนที่เห็นในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีการศึกษามีได้ 2 รูปแบบ คือ ลักษณะภาพหลอนที่ไม่ซับซ้อนและภาพหลอนที่ซับซ้อน<sup>(2, 8)</sup> โดยที่การมองเห็นภาพหลอนแบบที่ไม่ซับซ้อนจะมีลักษณะที่ไม่มีรูปร่างที่ชัดเจน เช่น จะเห็นเป็นแสงจ้าหรือเป็นสี ส่วนน้อยที่จะมีอาการมองเห็นภาพหลอนที่เป็นรูปทรงเลขาคณิต เช่น สีเหลี่ยม วงกลม เป็นต้น ส่วนของการมองเห็นภาพหลอนที่มีลักษณะซับซ้อน คือการมองเห็นที่มีลักษณะชัดเจน สามารถบอกได้เลยว่าเป็น คน สัตว์ สิ่งของ<sup>(2)</sup> ปัจจัยของผู้ป่วยพาร์กินสันที่ทำให้เกิดอาการมองเห็นภาพหลอน เช่น ปริมาณขนาดยาที่ใช้รักษาพาร์กินสัน การดำเนินโรคที่เข้าสู่ระยะท้าย(advance stage) การนอนหลับไม่เพียงพอ (ดังแสดงในตารางที่ 1) เป็นต้น ซึ่งการวินิจฉัยการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสันในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการวินิจฉัยที่ชัดเจน เพียงใช้แบบสอบถามให้ผู้ป่วยรายงานว่ามีอาการภาพหลอนหรือไม่ และสืบหาสาเหตุอื่น ๆ ที่สามารถทำให้เกิดภาพหลอนในผู้ป่วยรายนั้น และ การศึกษาทางประสาทวิทยาพบว่าพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสันเกิดจากการผิดปกติของระบบประสาทสมองส่วนการมองเห็น แต่ตรงตำแหน่งหรือส่วนใดของสมองยังไม่มีข้อชัดเจนเช่นกัน และยังไม่มีรายงานที่แน่ชัดว่าการทำงานที่ผิดปกตินั้นเกิดจากกลไกอะไร<sup>(9)</sup>



รูปที่ 4 ภาพวาดที่แสดงให้เห็นถึงตัวอย่างของการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสันที่เป็นลักษณะซับซ้อน

ดัดแปลงภาพมาจาก BY SPARKS4PD OF THE CLOSED ACCESS ARTICLE:. Visual hallucinations and the role of medications in parkinson's disease: Triggers, pathophysiology, and management. The journal of neuropsychiatry<sup>(8)</sup>

Ref: Alice Powell, F.R.A.C.P. , Catriona Ireland, F.R.A.C.P. , Simon J.G. Lewis, Ph.D. , F.R.A.C.P. Visual Hallucinations and the Role of Medications in Parkinson's Disease: Triggers, Pathophysiology, and Management. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2020;32(4):334-43.

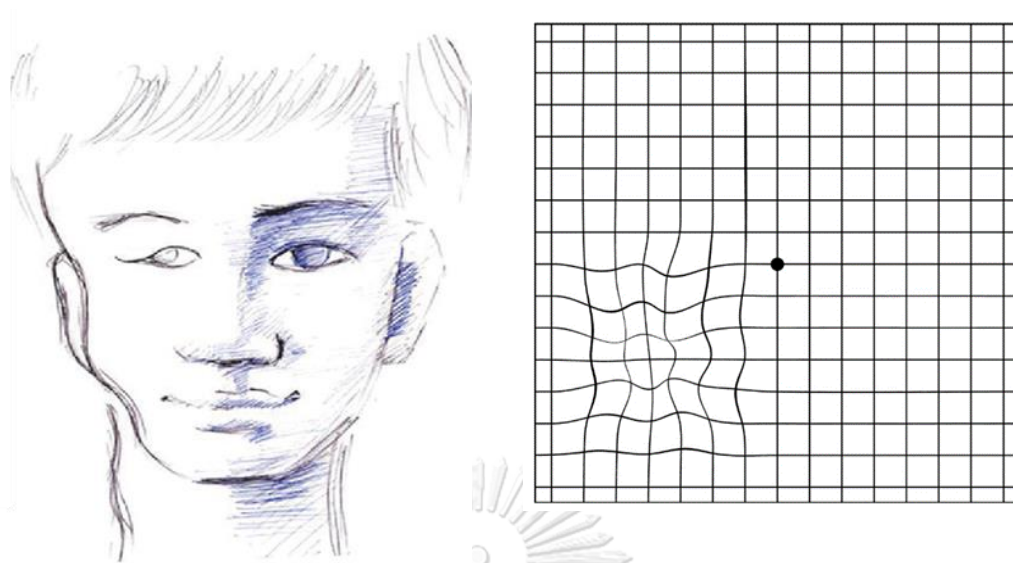
ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสัน

ปัจจัยภายใน	ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรักษา
อายุเยอะ มีการเสื่อมถอยของความรู้คิด ระยะเวลาที่เพิ่มขึ้นในการเป็นโรคพาร์ กินสัน	การใช้ยารักษาพาร์กินสัน เช่น dopamine agonist ปริมาณขนาดยาที่เพิ่มขึ้น การใช้ยาจิตเวช กลุ่ม anti-psychotic drug การนอนที่มีปัญหา หรือการอดนอน

ดัดแปลงมาจาก Psychiatric Time, Vol 31 No 4, volume 31, Issue4<sup>(10)</sup>

โครงการวิจัยนี้ต้องการจะเสนอแนวคิดใหม่ว่าการแบ่งกลุ่มอาการพาร์กินสันออกเป็นกลุ่มอาการทางการเคลื่อนไหวและกลุ่มอาการนอกเหนือการเคลื่อนไหว ทำให้มองข้ามความน่าจะเป็นที่ว่าอาการทั้งสองกลุ่มอาการนี้อาจจะเกิดจากกลไกการทำงานบกพร่องรูปแบบเดียวกัน กล่าวคือการทำงานที่ช้าและติดขัดของการประมวลผลเพียงแต่ปัญหาเดียวกันนี้เมื่อเกิดกับระบบการเคลื่อนไหวก็ส่งผลให้เกิดการเคลื่อนไหวช้าผิดปกติ และเมื่อเกิดกับระบบการมองเห็นกลับทำให้เห็นเป็นภาพหลอน เหตุที่เราตั้งสมมติฐานว่าการทำงานที่ช้าลงของการมองเห็นส่งผลให้เห็นภาพหลอนนั้นพัฒนาขึ้นจากความรู้พื้นฐานทางประสาทศาสตร์เกี่ยวกับการมองเห็นสองประการ ประการแรกคือความรู้ที่ว่าระบบการมองเห็นของมนุษย์มีจำกัดในด้านอัตราความถี่ของการเก็บข้อมูล ระบบการมองเห็นนั้นไม่สามารถและไม่ได้วิเคราะห์ทุก ๆ ข้อมูลที่เข้ามาอย่างต่อเนื่อง ทั้งที่ระดับการมองเห็นนั้นมีความต่อเนื่องไม่ได้มองเห็นเป็นชุดภาพนิ่งมาต่อ ๆ กัน<sup>(11)</sup>สาเหตุที่เรามองเห็นภาพเคลื่อนไหวอย่างต่อเนื่องแทนที่จะเห็นเป็นภาพนิ่งตามข้อจำกัดในด้านความถี่ของการเก็บข้อมูล ก็เนื่องจากว่าสมองของเรา “แต่งเติม” ข้อมูลที่หายไปทำให้การมองเห็นของเรามีความต่อเนื่องทั้ง ๆ ที่จริง ๆ แล้วสมองไม่ได้เก็บข้อมูลอย่างต่อเนื่องดังเช่นที่ตาเรามองเห็น เกี่ยวข้องกับข้อมูลความรู้พื้นฐานประการที่สอง ได้แก่ การมองเห็นของเรานั้นไม่สามารถสร้างขึ้นจากข้อมูลที่ตกกระทบตาของเราเท่านั้น เนื่องจากว่าข้อมูลดิบนั้นจะ

เดินทางจากตาเรา กว่าจะถูกเก็บบันทึกและส่งผ่านต่อ ๆ กันไปยังสมอง<sup>(12)</sup> ข้อมูลนั้นมีการบิดเบือน และมีความไม่แน่นอน ทำให้ไม่สามารถนำไปแปลผลได้โดยตรง ดังนั้นการมองเห็นของเราที่แท้จริง แล้วเกิดจากการเอาข้อมูลที่ได้รับจากตามาวิเคราะห์ร่วมกับการคาดคะเนความน่าจะเป็นตามสิ่งที่ สมองเรียนรู้มาในอดีต ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดในทางคลินิกเช่น โรคที่มีชื่อว่า Charles Bonnet syndrome(CBS) โรคนี้อธิบายไว้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1970 โดย Bonnet จากการสังเกตบิดาของเขาที่ป่วยเป็นต่อกระดูก<sup>(13)</sup> ผู้ป่วยโรคนี้จะมีอาการมองเห็นภาพหลอนที่มีลักษณะซับซ้อนโดยที่ไม่มีอาการ ทางจิตเวชและระดับการรู้ตัวที่ปกติ ร่วมกับมีโรคทางตาที่เกิดความผิดปกติที่เลนส์ กระจกตา และเรตินา ทั้งสองข้าง ภาพหลอนของโรค Charles Bonnet syndrome(CBS) มีลักษณะซับซ้อนกล่าวคือ ภาพหลอนที่เห็นจะเห็นเป็นภาพประหลาด รายละเอียดชัดเจน เช่น เห็นภาพใบหน้าที่มีลักษณะบิด เบี้ยว(Prosopometamorphopsia)<sup>(14)</sup> (รูปที่ 5) ภาพที่มีลักษณะแตกแขนง(Dendropsia) หลาย ลักษณะในหนึ่งภาพ(polyopsia)<sup>(15)</sup> เป็นต้น อาการที่เห็นภาพหลอนเป็นนานวินาทีถึงชั่วโมง คงอยู่ได้นานถึงปี สาเหตุการเกิดนั้นยังไม่ทราบชัดเจน อธิบายได้จากทฤษฎีแรกคือเมื่อมองไม่เห็น ทำให้ไม่มีการรับข้อมูลจากสมองส่วนการมองเห็น(Visual input) ผลเสมือนขาดการติดต่อของระบบประสาท ส่วนเชื่อมโยงการมองเห็น(Visual cortex association) ทำให้ไม่มีการยับยั้งการสร้างกระแสประสาท และเกิดการสร้างกระแสประสาทโดยเกิดขึ้นเองไปกระตุ้นที่ระบบประสาทส่วนการมองเห็น(Visual cortex) ผลทำให้เกิดภาพหลอน การอธิบายเช่นนี้คล้ายกับคำอธิบายของกลุ่มอาการหลงผิดว่าแขนขา มีอยู่(Phantom limb syndrome)<sup>(15)</sup> อีกทฤษฎีหนึ่งคือเมื่อไม่มีการรับข้อมูลภาพจากการมองเห็น (Visual input) ทำให้ไม่มีการยับยั้งระบบเชื่อมโยงการมองเห็น(Visual cortex association) ทำให้ เกิดภาพหลอนเกิดขึ้น จากตัวอย่างโรคทางคลินิก Charles Bonnet syndrome(CBS) ทำให้สามารถ กล่าวได้ว่าสมองของมนุษย์ที่การเติมแต่งข้อมูลเพื่อให้มีการมองเห็นที่สมบูรณ์ โดยปกติหากข้อมูลมี ความไม่น่าเชื่อถือเพียงเล็กน้อย การมองเห็นก็ไม่น่าจะผิดไปจากความเป็นจริงมากนัก แต่ในกรณีของ ผู้ป่วยพาร์กินสันหากระบบการมองเห็นของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติในการเก็บข้อมูล ทำให้ได้รับ ข้อมูลลดลงจากที่ควรจะเป็น เมื่อข้อมูลมีความน่าเชื่อถือลดลงไปอีก การมองเห็นของผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงต้องอาศัยการคาดคะเนของระบบการมองเห็น ทำให้เสี่ยงต่อการผิดพลาดในลักษณะที่มองเห็นสิ่งที่ ไม่มีอยู่จริง เพื่อที่จะทดสอบสมมติฐานโครงการวิจัยนี้จะศึกษาอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการ มองเห็นในผู้ป่วยพาร์กินสันเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสัน รวมทั้งระหว่างผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีและ ไม่มีอาการมองเห็นภาพหลอน โดยจะวัดอัตราการเก็บข้อมูลนี้ทั้งจากการทดสอบทางเชิงพฤติกรรมเชิง ปริมาตรร่วมกับการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา เช่น คลื่นไฟฟ้าสมอง



รูปที่ 5 แสดงตัวอย่างภาพ prosopometamorphopsia (ภาพซ้าย)<sup>(16)</sup> ซึ่งภาพวาดของผู้ป่วยที่มองเห็นแพทย์ผู้รักษาเป็นลักษณะ prosopometamorphopsia และ metamorphopsia (ภาพขวา) ที่ได้จากการตรวจ Armsler grid test เป็นการรายงานจากผู้ป่วยที่มองเห็นผ่านการทดสอบ

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### คำถามหลักของงานวิจัย (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

1. ความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยพาร์กินสันเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสันแตกต่างกันหรือไม่

### คำถามรองของงานวิจัย (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

1. อัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็น (Visual sampling frequency) ที่วัดโดย N-flash discrimination task ในผู้ป่วยพาร์กินสันเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสันแตกต่างกันหรือไม่
1. ความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟา และ ระยะเวลาระหว่างแสงแฟลชจากการทดสอบ N-flash discrimination task กับการมองเห็นในผู้ป่วยพาร์กินสันและกลุ่มควบคุมมีความสัมพันธ์กันหรือไม่
2. อัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็น (Visual sampling frequency) ที่วัดโดย N-flash discrimination task ในผู้ป่วยพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน ไม่เห็นภาพหลอน และผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสันแตกต่างกันหรือไม่

3. ความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน ไม่เห็นภาพหลอน และผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสันแตกต่างกันหรือไม่
4. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคพาร์กินสัน เช่น ความรุนแรงของโรค ไม่ว่าจะประเมินโดย UPDRS score, Hoen and Yarh stage, การใช้จ่ายพาร์กินสัน(คำนวณปริมาณยาเทียบเท่ากับยาลีโวโดปา หรือ levodopa equivalent dose) มีความสัมพันธ์กับความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองส่วนการมองเห็นและระยะเวลาว่างแสงแฟลชหรือไม่

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความละเอียดในการเคลื่อนไหวของภาพ (Visual sampling frequency) ของระบบการมองเห็น (Visual system) โดยใช้การประเมินทดสอบทางพฤติกรรมเชิงปริมาตร (Behavioral measurement), การตรวจคลื่นสมอง (Electroencephalography EEG), ในผู้ป่วยพาร์กินสันเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสัน

### 1.4 สมมติฐาน

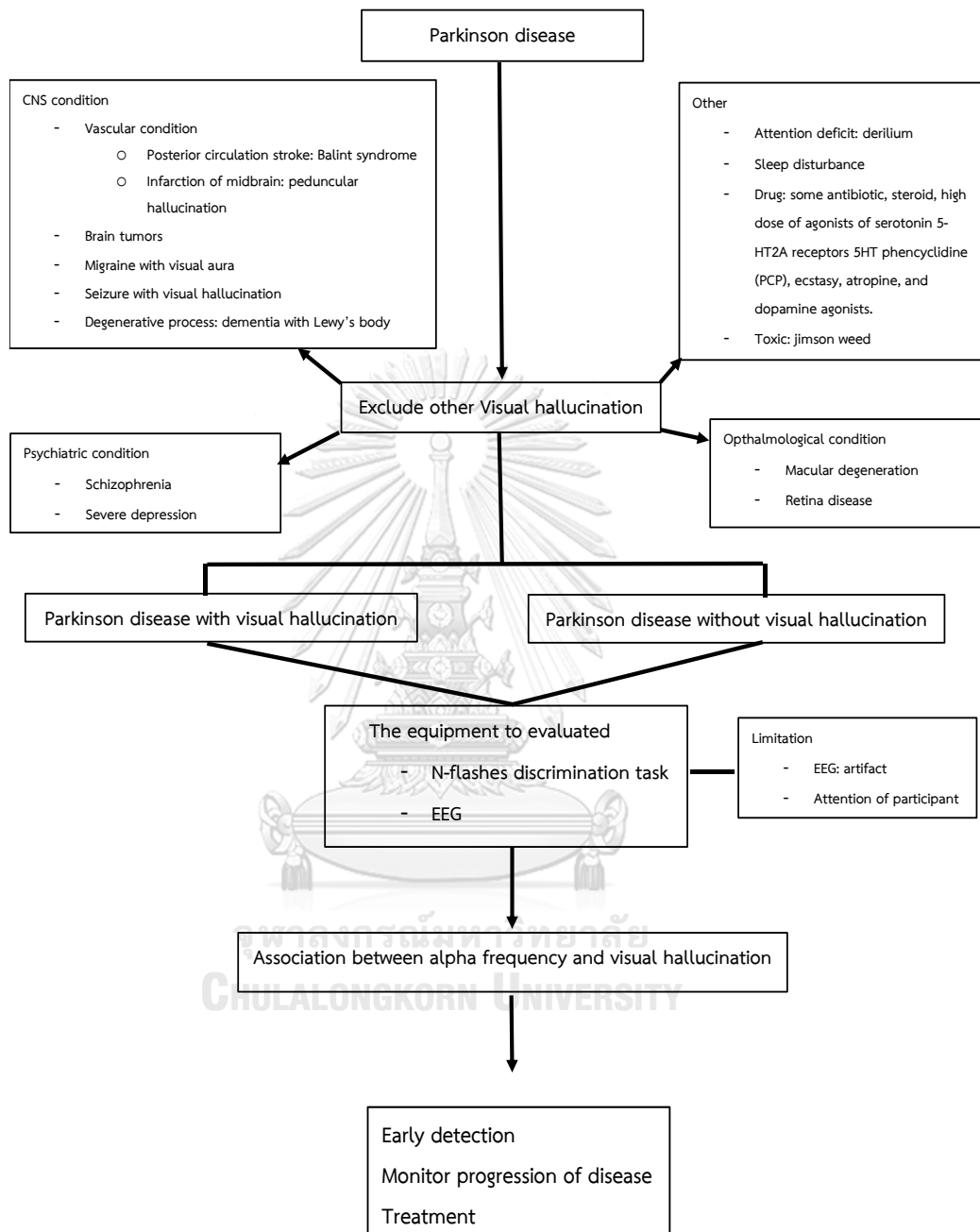
H<sub>0</sub> : ความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยพาร์กินสันเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสันไม่แตกต่างกันแตกต่างกัน

H<sub>a</sub> : ความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยพาร์กินสันเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสันแตกต่างกัน

### 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ทำแบบทดสอบการมองเห็นด้วยระบบคอมพิวเตอร์ (computer task) ซึ่งเป็นการวัดด้วยระบบคอมพิวเตอร์ (Computer) ซึ่งถูกออกแบบมาเพื่อให้ใช้งานง่ายและใช้ระยะเวลาในการทดสอบไม่นาน โดยมุ่งหมายให้ผู้เข้าร่วมทดสอบให้ความร่วมมือตลอดในการทดสอบ และการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiological measurements) ของผู้ทดสอบ เป็นการวัดคลื่นไฟฟ้าสมองความถี่แอลฟา (Alpha rhythm) โดยใช้ขั้วไฟฟ้าตำแหน่ง O1, O2, Oz (electrodes) ผ่านกะโหลกศีรษะ คลื่นไฟฟ้าสมองส่วนนี้แสดงถึงการทำงานของสมองส่วนที่รับข้อมูลทางการมองเห็น (Visual cortex)

## 1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย



## 1.7 การให้นิยามในเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

Parkinson's disease criteria diagnosis ยึดตาม MDS-PD criteria 2015 ดังนี้

Parkinsonism: bradykinesia plus either rigidity or rest tremor

### Clinically established PD requires:

Absence of absolute exclusion criteria; at least 2 supportive criteria;

#### Absolute exclusion criteria

- Cerebellar signs
- Supranuclear gaze palsy
- Established diagnosis of BVFTD
- Parkinsonism restricted to the lower limbs only for >3 years
- Treatment with an antidopaminergic, or with dopamine-depletion agents
- Absence of response to levodopa
- Sensory-cortical loss
- No evidence for dopaminergic deficiency on functional imaging
- Other parkinsonism-inducing condition

#### Red flags

- Rapid deterioration of gait
- Absence of motor symptom progression over 5 years
- Early bulbar dysfunction
- Respiratory dysfunction
- Early severe autonomic failure
- Early recurrent falls due to misbalance
- Disproportionate anterocollis
- Absence of common non motor features of disease during >5 years
- Pyramidal tract signs
- Bilateral symmetric presentation



#### Supportive criteria

- A clear and dramatic positive response to dopaminergic therapy
- Levodopa-induced dyskinesia
- Documentation of resting tremor of a limb
- A positive diagnosis test of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on scintigraphy

#### Clinically Probable PD requires:

Absence of absolute exclusion criteria; presence of 1 or 2 'red flags' counterbalanced by equal number of supportive criteria

#### Absolute exclusion criteria

- Cerebellar signs
- Supranuclear gaze palsy
- Established diagnosis of BVFTD
- Parkinsonism restricted to the lower limbs only for >3 years
- Treatment with an antidopaminergic, or with dopamine-depletion agents
- Absence of response to levodopa
- Sensory-cortical loss
- No evidence for dopaminergic deficiency on functional imaging
- Other parkinsonism-inducing condition

#### Red flags

- Rapid deterioration of gait
- Absence of motor symptom progression over 5 years
- Early bulbar dysfunction
- Respiratory dysfunction
- Early severe autonomic failure
- Early recurrent falls due to misbalance
- Disproportionate anterocollis
- Absence of common non motor features of disease during >5 years
- Pyramidal tract signs
- Bilateral symmetric presentation

#### Supportive criteria

- A clear and dramatic positive response to dopaminergic therapy
- Levodopa-induced dyskinesia
- Documentation of resting tremor of a limb
- A positive diagnosis test of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on scintigraphy

### 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1. สร้างองค์ความรู้ใหม่ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์เกี่ยวกับการมองเห็นและการเกิดภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสันให้ขยายกว้างมากขึ้น
2. สร้างเครื่องมือที่เป็นรูปธรรมเพื่อใช้ในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดโรคพาร์กินสัน, การเกิดภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสันระยะต้นได้, และเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามอาการ การตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยพาร์กินสัน เพื่อที่จะปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยพาร์กินสันให้ดีขึ้น
3. เพื่อให้การรักษาผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาพหลอนหรือผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีภาพหลอนได้รับการรักษาที่ถูกต้องและปลอดภัย ซึ่งจะนำมาสู่คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของทั้งผู้ป่วยเองและคนดูแล

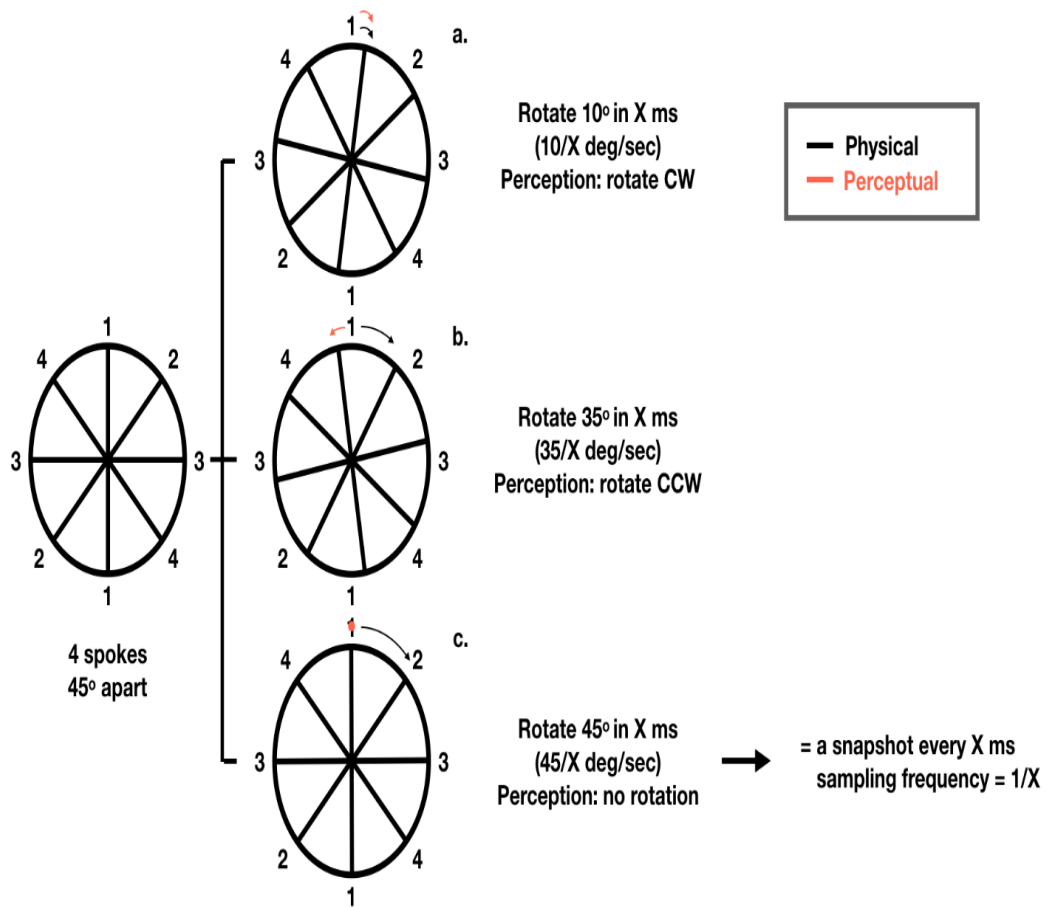
### 1.9 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้นและวิธีการแก้ไข

1. การให้ความร่วมมือและความตั้งใจของผู้ทดสอบในการทำแบบทดสอบ อาจส่งผลต่อผลการทดสอบได้ การให้ญาติและแพทย์ผู้ทำวิจัยเข้าช่วยอธิบาย ให้คำแนะนำและให้กำลังใจผู้ทดสอบอาจช่วยลดความวิตกกังวลในการทำแบบทดสอบ
2. ปัจจัยบางอย่างมีผลต่อการเก็บข้อมูลของอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็น (Visual sampling frequency) เช่น ผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องของการมองเห็นจาก anterior visual pathway เช่น ต้อกระจก (Cataract) อาจส่งผลต่อการทดสอบได้ แต่อย่างไรก็ตามมีการคัดกรองเรื่องการมองเห็นของผู้ทำการทดสอบเบื้องต้นก่อนที่จะนำเข้าการทดสอบ

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เมื่อเรานั่งมองรถหรือผู้คนที่ผ่านไปมาอย่างไม่ตั้งใจ จะพบว่าสิ่งที่เรามองเห็นเป็นภาพที่ต่อเนื่องกันไม่ติดขัด ราวกับว่าสมองของคนเรามีการประมวลผลข้อมูลแทบจะทุกสิ่งที่รับเข้ามา แต่ในความเป็นจริงแล้วพบว่าผลการประมวลผลของระบบการมองเห็นของคนเราประมวลผลลักษณะที่คล้ายกับภาพถ่ายต่อเนื่องหลายๆรูป(snapshot) ด้วยอัตรา 10-12 รูปต่อวินาที และเติมข้อมูลบางส่วนเพื่อให้เกิดความสมบูรณ์ของภาพที่มองมากขึ้น ความรู้ที่กล่าวไปข้างต้นเป็นความรู้ที่ทราบกันโดยทั่วไปในอุตสาหกรรมภาพยนตร์ ที่จะสร้างเฟรมภาพอย่างน้อยประมาณ 10-12 ภาพต่อวินาที เพื่อที่จะทำให้ภาพของภาพยนตร์หรือภาพการ์ตูนอนิเมชัน(animation movies) ดูต่อเนื่อง สำหรับนักวิทยาศาสตร์การมองเห็นนั้น สามารถวัดอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็น (visual sampling frequency) โดยการศึกษาการรับรู้ภาพลวงตา(perceptual illusion) เช่น wagon-wheel illusion<sup>(17)</sup> ซึ่ง wagon-wheel illusion สามารถพบเห็นได้ในชีวิตประจำวันทั่วไป เช่น การมองล้อรถหรือใบพัดที่กำลังหมุน ในช่วงแรกเรามองเห็นใบพัดหรือล้อที่กำลังหมุนอย่างช้าๆนั้นจะสามารถแยกได้ว่าหมุนไปทางไหน เช่น ตามเข็มนาฬิกา(clockwise) หรือทวนเข็มนาฬิกา(counter-clockwise) เมื่อล้อหรือใบพัดเพิ่มความเร็วในการหมุนมากขึ้นจะทำให้ดูเหมือนกับว่ามันเคลื่อนที่ในทางทิศตรงข้ามกับข้ามกับตอนแรกที่เราเห็น ยิ่งเราเพิ่มความเร็วมากขึ้นอีกก็จะพบว่าล้อหรือใบพัดที่เห็นเสมือนหยุดนิ่ง อาจจะสามารถกล่าวได้ว่าถ้ารู้ว่าจะล้อหรือใบพัดที่เห็น แท้จริงแล้วหมุนไปทางเดียว ดังนั้นจำนวนซี่แกนล้อของล้อกับความเร็วในการหมุนของล้อที่หมุนจนมองเห็นเสมือนหยุดนิ่ง จะสามารถประมาณค่าของอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็น(visual sampling frequency) ได้ (รูปที่6)

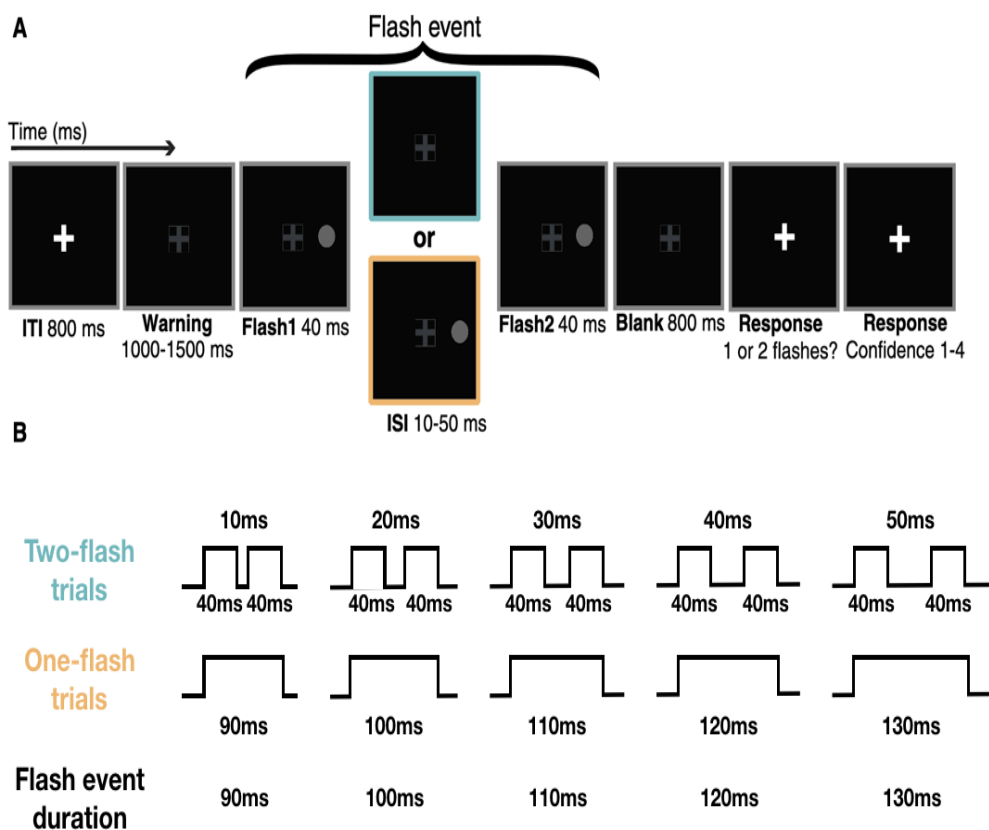


### รูปที่ 6 Wagon-wheel illusion และ visual sampling frequency

ตัวอย่างของล้อที่มีซี่แกนหมุน 4 แกน โดยแต่ละแกนห่างกัน 45 องศา เมื่อล้อหมุนตามเข็มนาฬิกา ด้วยความเร็วที่แตกต่างกันจะพบว่าล้อเคลื่อนตัวไปตามเข็มนาฬิกา ทวนเข็มนาฬิกา เสมือนหยุด อธิบายได้ว่าระบบการมองเห็น (visual system) ของมนุษย์จะมองเห็นภาพ ลักษณะคล้าย ภาพต่อเนื่อง (snapshot) หลายๆ ภาพ และนำมาปะติดปะต่อโดยเชื่อมโยงโดยเปรียบเทียบกับภาพ แรกที่เห็นว่าภาพที่เกิดขึ้นระหว่างภาพแรกกับภาพที่สองเป็นอย่างไร ตัวอย่างเช่น เมื่อล้อหมุนตาม เข็มนาฬิกาไป 10 องศา ภาพ a จะเห็นว่าล้อขยับไป 10 องศา ตามเข็มนาฬิกาซึ่งภาพที่เห็นตอนนั้น เป็นภาพต่อเนื่องภาพแรก (first snapshot) ภาพต่อเนื่องที่สองที่จะเห็นคือภาพที่เห็นล้อหมุนตามเข็มนาฬิกาอีก 35 องศาซึ่งตรงกับความเป็นจริง ในแต่ละแกนของล้อนั้นห่าง 45 องศา เมื่อล้อหมุนไปทาง ตามเข็มนาฬิกาเท่ากับ 35 องศาจะทำให้เราเห็นภาพต่อเนื่องที่สอง (secondary snapshot) หมุนไป ตามเข็มนาฬิกา ส่วนแกนอื่นของล้อจะเห็นว่ามันหมุนกลับเป็นทวนเข็มนาฬิกา ที่เป็นเช่นนี้เพราะ รูปร่างของแต่ละแกนที่คล้ายกันเลยทำให้ระบบการมองเห็นของเราเข้าใจผิดว่ามีการใบพัดหรือล้อมี

การเคลื่อนตัวทวนเข็มนาฬิกา ภาพ b ถ้าวางล้อหรือใบพัดหมุนไปตรงกับภาพต่อเนื่องแรก(first snapshot) จะทำให้ระบบการมองเห็น(visual system)ของเรามองเห็นว่าภาพนิ่ง

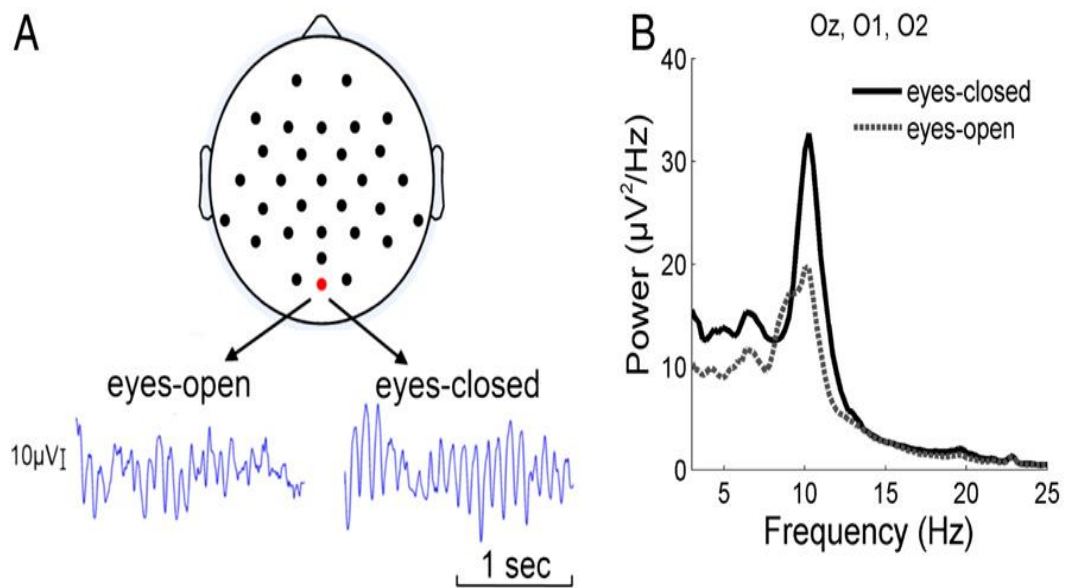
อีกวิธีหนึ่งที่เราสามารถวัดอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็นได้ โดยการถามผู้เข้าทำการทดสอบว่าเห็นแสงแฟลชจุดเดียวหรือสองจุด ซึ่งจะต้องทำซ้ำหลายๆครั้งภายในหนึ่งชุดของการทดสอบ N-flashes discrimination task เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องแม่นยำ ในการทำการทดสอบแต่ละชุดจะมีการทดสอบแสงแฟลชจุดเดียว(one-flash trial) สลับกับการทดสอบแสงแฟลชสองจุด(two-flash trial) โดยที่ลำดับของการทดสอบจะเป็นไปตามการสุ่มและจำนวนแสงแฟลชจุดเดียว(one-flash trial) และจำนวนแสงแฟลชสองจุด(two-flash trial)ในแต่ละชุดจะทำโดย 50 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนครั้งของชุดการทดสอบทั้งหมดจะเป็นจำนวนแสงแฟลชจุดเดียว(one-flash trial) และอีก 50 เปอร์เซ็นต์จะเป็นจำนวนทดสอบแสงแฟลชสองจุด(two-flash trial) การทดสอบแสงไฟ 2 จุด(two-flash trial)จะมีการกำหนดระยะเวลาของระยะห่างระหว่างแสงแฟลช(inter-stimulus interval; ISI) ซึ่งระยะเวลาของระยะห่างระหว่างแสงแฟลช 2 ดวง คือ ความละเอียดของการเคลื่อนไหวของภาพ (temporal resolution)(รูปที่ 7)



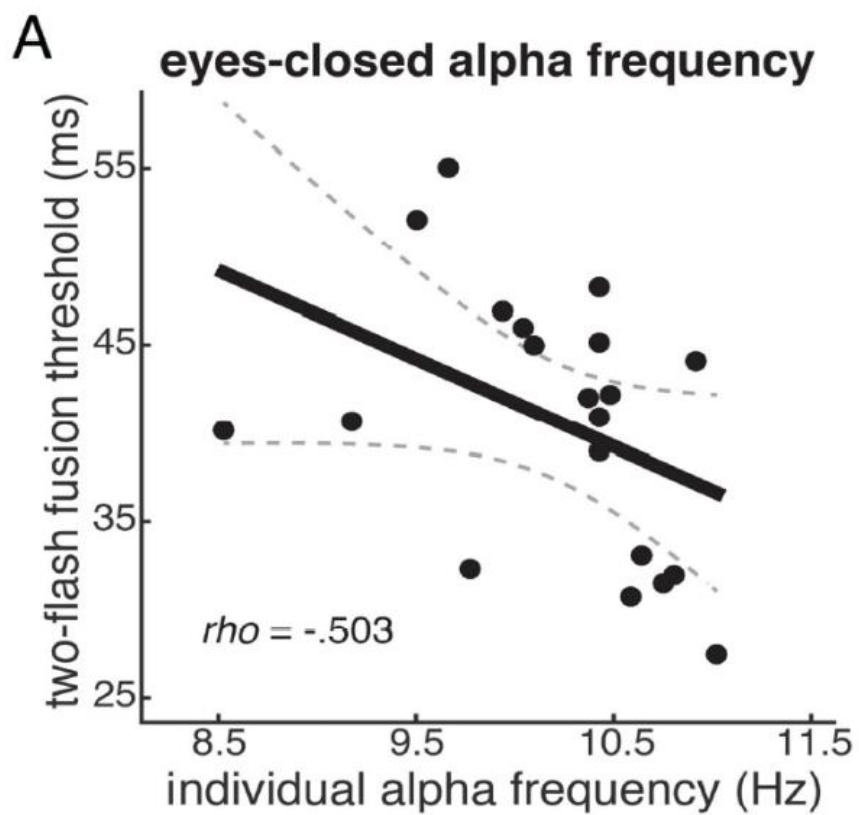
รูปที่ 7 แสดง N-flashes discrimination task

การทดสอบ N-flashes discrimination task ในแต่ละครั้งที่เริ่มการทดสอบจะเริ่มด้วยการมองที่เครื่องหมายบวกมองค้างไว้ หลังจากนั้นจะมีแสงไฟเข้ามาโดยที่แสงแฟลช 1 ดวงจะมีระยะเวลาสว่างที่แตกต่างกัน (interstimulus intervals : ISI) ตั้งแต่ 90,100,110,120,130 ms หรือ แสงแฟลช 2 ดวงจะมีระยะเวลาสว่างนาน 40 ms โดยแต่ละแสงแฟลชจะมีระยะเวลาห่างกัน 10, 20, 30, 40 or 50 ms ซึ่งระยะเวลารวมกันของแสงแฟลช 1 ดวงและแสงแฟลช 2 ดวงเท่ากัน  
 ดัดแปลงเอกสาร Samaha & Postle 2015<sup>(18)</sup>

Hans Berger นักจิตเวชชาวเยอรมันได้ค้นพบว่าสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น (visual cortex) ในมนุษย์นั้นมีการสร้างกระแสไฟฟ้าอยู่ในช่วง 8-12 Hz ซึ่ง Hans Berger ค้นพบโดยการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองโดยใช้เครื่องตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography; EEG) และได้บรรยายไว้ว่าสมองสร้างคลื่นไฟฟ้าสมอง (brain rhythm oscillating) อยู่ในช่วง 7.8-13.2 Hz ที่บริเวณด้านหลังของศีรษะ และคลื่นสมองนี้จะเห็นเด่นชัดมากที่สุดเมื่อผู้ทำการทดสอบหลับตา (รูปที่ 8) เรียกว่า alpha rhythm หรือ Berger's wave เป็นการบ่งบอกสรีรวิทยาปกติ ในการศึกษาทางด้านประสาทวิทยาศาสตร์พบว่าความสูงและความถี่ของ alpha rhythm สัมพันธ์กับการรับรู้ต่อการเปลี่ยนแปลงการมองเห็น (visual sensitivity)<sup>(19-21)</sup> ในบางคนพบว่า alpha rhythm ที่มีความถี่เร็วกว่าคนอื่น ซึ่งอาจจะหมายความว่าคนที่มี alpha rhythm เร็วกว่าคนอื่นอาจจะมีความเร็วในการมองที่เร็วกว่าคนที่มี alpha rhythm ช้ากว่า ด้วยสมมติฐานนี้จึงมีการทดลองก่อนหน้านี้ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของ alpha rhythm และอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็นในแต่ละคน โดยใช้การทดสอบทางพฤติกรรม (Behavioral measurements) คือ wagon-wheel illusion<sup>(17)</sup> หรือ N-flashes discrimination task<sup>(18, 22, 23)</sup> ตัวอย่างการศึกษาเช่น การศึกษาของ Samaha & Postle 2015<sup>(18)</sup> ความถี่ของ alpha rhythm สามารถทำนายอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็นได้ โดยการทำให้ผู้เข้าทดสอบทำ N-flashes discrimination task ร่วมกับการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองโดยใช้เครื่องตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography; EEG) แล้วหาความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของ alpha rhythm และอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็นในคนปกติ ผลความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่สูงมีความสัมพันธ์กับความละเอียดที่มากขึ้นในการรับข้อมูลเกี่ยวกับการมองเห็น



รูปที่ 8 แสดงถึงคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะที่ลืมตาและหลับตา พบว่าคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาจะเห็นเด่นชัดมากที่สุด





รูปที่ 9 แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา (individual alpha frequencies: IAF) และการทดสอบ two-flash fusion thresholds (A) กราฟ Spearman's correlation ระหว่าง IAF และ two-flash fusion thresholds พบว่าผลความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่สูงมีความสัมพันธ์กับความละเอียดที่มากขึ้นในการรับข้อมูลเกี่ยวกับการมองเห็น

การระยะเวลาของตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นในผู้ป่วยพาร์กินสัน หรือ Reaction time เป็นสิ่งหนึ่งที่แสดงถึงความคงทนหรือการจดจ่อต่อสิ่งที่ทำ (Attention and concentration) โดยที่ผู้ป่วยพาร์กินสันเองนั้นมักจะมึนระยะเวลาการตอบสนองต่องานที่กำหนดให้ทำที่สั้นหรืออาจจะเกิดความผิดพลาดได้ โดยไม่เกี่ยวข้องกับความสามารถของผู้ป่วยในขณะที่ทำงานเดิมซ้ำ ซึ่งระยะเวลาการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นในผู้ป่วยพาร์กินสันนั้นมีความสัมพันธ์กับความเหนื่อยล้าทางความคิด เกี่ยวข้องการทำงานของสมองส่วน frontal striothalamocortical loop ที่ผิดปกติ<sup>(24)</sup> พบว่าในผู้ป่วยพาร์กินสัน จะมีการทำงานของผิวสมอง (cortex) โดยเฉพาะบริเวณส่วนหน้าก่อนตำแหน่งที่ควบคุมการเคลื่อนไหวและตำแหน่งที่ช่วยเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (premotor and supplementary motor areas) ที่ไวต่อการกระตุ้น เห็นได้จากการกระตุ้นด้วย Transcranial magnetic stimulation มากขึ้น ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการปรับตัว (Compensatory mechanism) เมื่อมีสารสื่อประสาท Dopamine ที่ทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้น (excitatory input) ลดลง เมื่อการดำเนินโรคต่อไป เป็นระยะเวลานาน จนสมองไม่สามารถปรับตัวเพื่อทดแทนสารสื่อประสาทที่ลดลงได้ ทำให้เกิด excitation ได้ยาก ขึ้นซึ่งอาจนำมาสู่อาการอ่อนเพลียและมีผลต่อระยะเวลาการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น (reaction time)<sup>(24)</sup>

โรคพาร์กินสันเป็นโรคในกลุ่มของโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorder) ที่มีอาการที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวเป็นหลัก เช่น การแข็งเกร็ง การเคลื่อนไหวช้า<sup>(7)</sup> แต่อย่างไรก็ตามนอกจากอาการของโรคพาร์กินสันที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ยังมีอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวร่วมด้วย เช่น การมองเห็นภาพหลอน อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติที่ผิดปกติ การนอนหลับที่ผิดปกติ อาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว เช่น อาการมองเห็นภาพหลอน เป็นอาการที่พบได้บ่อย ซึ่งพบในผู้ป่วยพาร์กินสันประมาณ 75 เปอร์เซ็นต์ในผู้ป่วยที่เป็นพาร์กินสันมานานกว่า 20 ปี ผลที่เกิดขึ้นตามมาทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเองและคนดูแลแย่งลง อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่ากลไกการเกิดการมองเห็นภาพหลอนในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเกิดขึ้นได้อย่างไร แต่การศึกษาปัจจุบันพอที่จะอธิบายจากการที่มีการรับข้อมูลที่มีคุณภาพลดลงจากตา (poor bottom-up sensory processing) และการประมวลผลที่คลาดเคลื่อนของสมองจากการที่มีสารสื่อประสาทที่ผิดปกติไป (aberrant top-down central cortical processing)<sup>(9)</sup> มีการศึกษาหลายๆการศึกษาที่ศึกษาการทำงานของระบบ

ประสาทโดยใช้ functional MRI และ PET scan หนึ่งในการศึกษาที่พบว่ามีผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีและไม่มีอาการมองเห็นภาพหลอน เมื่อนำมาทดสอบโดยใช้ functional MRI ขณะที่มีตัวกระตุ้นทางการมองเห็น พบว่ามีการทำงานของสมองที่ลดลงบริเวณสมองส่วนท้าย(occipital lobe) สมองส่วนข้าง(parietal lobe) สมองส่วนขมับ(temporal lobe) แต่จะมีการทำงานของสมองส่วนหน้าที่เพิ่มขึ้น(frontal lobe)<sup>(25)</sup> ในส่วนของการศึกษาอื่นได้มีการใช้ PET scan วัดกระบวนการสร้างและสลาย(metabolism)ของสมองในผู้ป่วยที่เป็นโรคพาร์กินสันที่มีและไม่มีอาการมองเห็นภาพหลอน พบว่ามีการสร้างและสลายมากที่บริเวณสมองส่วนหน้า และพบว่ามีการสร้างและสลายน้อยที่บริเวณสมองส่วนหลัง<sup>(26)</sup> แต่อย่างไรก็ตามพบว่าการศึกษาในปัจจุบันที่มีการศึกษาในผู้ป่วยพาร์กินสันกับการมองเห็นภาพหลอนเป็นการศึกษาที่ยากและไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ทางคลินิก อีกทั้งยังไม่สามารถอธิบายถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยพาร์กินสันกับการมองเห็นภาพหลอน

เป็นที่ทราบกันดีว่าอาการเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวและและไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว ในผู้ป่วยพาร์กินสันมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนทั้งในเรื่องความแตกต่างทางด้านกลไกการเกิด จึงขอเสนอสมมติฐานใหม่ที่คิดว่าการเกิดภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสันมีกลไกการเกิดแบบเดียวกันกับการเคลื่อนไหวผิดปกติในผู้ป่วยพาร์กินสัน(motor symptom) ผู้ป่วยพาร์กินสันอาจจะมีอาการแข็งเกร็ง(rigidity) หรือการเคลื่อนไหวช้า(bradykinesia) ของระบบการมองเห็น ผลทำให้การมองเห็นช้าลง ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่าการมองเห็นของคนเรามองเห็นในลักษณะของภาพนิ่งหลายภาพ(snapshot) แล้วแต่งเติมเพื่อให้เกิดความต่อเนื่องของภาพจนสุดท้ายทำให้เรามองเห็นได้เป็นภาพที่มีการเคลื่อนไหวโดยที่ไม่ติดขัด ซึ่งโดยปกติหากข้อมูลที่ได้รับเข้ามามีความไม่น่าเชื่อถือเพียงเล็กน้อย การมองเห็นก็ไม่น่าจะผิดไปจากความเป็นจริงมากนัก แต่ในกรณีของผู้ป่วยพาร์กินสันหากระบบการมองเห็นของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความติดขัดในการเก็บข้อมูล ทำให้ได้รับข้อมูลลดลงจากที่ควรจะเป็น เมื่อข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถือลดลงไป การมองเห็นของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องอาศัยการคาดคะเนของระบบการมองเห็น ทำให้เสี่ยงต่อการผิดพลาดในลักษณะที่มองเห็นสิ่งที่ไม่มีอยู่จริง เพื่อที่จะตอบสนองสมมติฐานที่ได้ตั้งไว้ ทางผู้จัดทำได้มีการจัดทำงานวิจัยเพื่อที่จะวัดอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็นในผู้ป่วยพาร์กินสัน โดยใช้การทดสอบทางพฤติกรรม (Behavioral measurements) และการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiological measurements) ทั้งสองถือว่าเป็นข้อมูลที่มีประสิทธิภาพในการวัดอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็น(visual sampling frequency)ในผู้ป่วยพาร์กินสัน<sup>(11, 12)</sup>

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (RESEARCH DESIGN)

Cross-sectional analytic study

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (RESEARCH METHODOLOGY)

ประชากร(population) และ ตัวอย่าง (sample)

##### 1. กลุ่มผู้ป่วย (Case)

- ประชากร (Population) คือ ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในประเทศไทย
- ตัวอย่าง (Sample) คือ ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในคลินิกการเคลื่อนไหวผิดปกติ แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### Inclusion criteria

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสัน (Parkinson disease) จาก movement disorder specialist โดยใช้ MDS-PD criteria
- ผู้ป่วยอายุมากกว่าเท่ากับ 45 ปีขึ้นไป
- ผู้ป่วยที่มองเห็นปกติจากการทดสอบโดยการตรวจวัดสายตา(Visual acuity) โดยใช้ Snellen chart และตรวจวัดลานสายตา(Visual field by confrontation test)

##### Exclusion criteria

- ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยใช้หรือใช้สารหลอนประสาท หรือยาที่มีผลทำให้เกิดภาพหลอน เช่น Serotonin 5HT2A, Dopamine agonist
- ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรค Schizophrenia
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ Dementia, Migraine with visual aura, Epilepsy with visual hallucination, Severe depression, Brain tumor
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดในสมองตีบ posterior circulation ที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะโรคทางจอประสาทตา
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารได้

- ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

## 2. กลุ่มควบคุม(Control)

- ประชากร (Population) คือ ประชากรปกติที่ไม่มีอาการแสดงและไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคพาร์กินสันโดยได้รับการตรวจจาก movement disorder specialist โดยใช้ MDS-PD criteria
- ประชากร (Population) ที่นำมาจะต้องเป็น age-matched control คือมีอายุที่ใกล้เคียงกันกับกลุ่มผู้ป่วยในสัดส่วน 2:1 (กลุ่มผู้ป่วย : กลุ่มควบคุม) โดยที่จะมีการเก็บข้อมูลและทำการทดสอบของกลุ่มผู้ป่วยและเลือกกลุ่มควบคุมที่หลังเพื่อให้ได้ตามที่กล่าวข้างต้น
- ตัวอย่าง (Sample) คือ ผู้ป่วยในคลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หรือญาติ เพื่อนของผู้ป่วยที่มาที่คลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ไม่เป็นโรคพาร์กินสัน

### Inclusion criteria

- ผู้ป่วยอายุมากกว่า 45 ปีขึ้นไป
- มีอายุที่ใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วย
- ไม่เป็นโรคพาร์กินสัน (non-Parkinson disease)

### Exclusion criteria

- ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยใช้หรือใช้สารหลอนประสาท หรือยาที่มีผลทำให้เกิดภาพหลอน เช่น Serotonin 5HT2A, Dopamine agonist
- ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรค Schizophrenia
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ Dementia, Migraine with visual aura, Epilepsy with visual hallucination, Severe depression, Brain tumor
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดในสมองตีบ posterior circulation ที่เกี่ยวข้องกับอาการมองเห็น
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะโรคทางจอประสาทตา
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารได้
- ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

#### การสุ่มตัวอย่าง (Sampling technique)

เลือกผู้ป่วยทุกราย(Consecutive case) ที่เข้าได้กับเกณฑ์ในการศึกษาในช่วงเวลาที่กำหนด เข้าในกลุ่มทดลอง ส่วนตัวอย่างในกลุ่มควบคุมเลือกโดยจับคู่ อายุและเพศ (Age and sex match) ระหว่างตัวอย่างในกลุ่มทดลอง(Case) และกลุ่มควบคุม(Control) โดยจะแบ่งเป็นกลุ่ม 2 กลุ่ม ประกอบไปด้วย กลุ่มปกติ กลุ่มที่เป็นโรควาร์กินสัน (รวมผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการเห็นภาพหลอน)

#### ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา (Sample size)

จากการศึกษาของ Samaha J. และคณะ<sup>(18)</sup> พบว่าความเร็วหรือความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟานั้นสามารถคาดคะเนอัตราการรับข้อมูลของสมองส่วนการมองเห็นได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ผู้ที่มีความเร็วหรือความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาสูง จะมีระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุดต่ำ(interstimulus interval) ซึ่งบ่งชี้ถึงอัตราการรับข้อมูลของสมองส่วนการมองเห็นที่สัมพันธ์กับความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมอง ปกติแล้วความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาอยู่ในช่วง 8-13 Hz ได้มีศึกษาของ Stephani C. และคณะ<sup>(27)</sup> ที่ศึกษาหาค่าเฉลี่ยของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยต่างๆ กัน พบว่าค่าเฉลี่ยของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในคนปกติอยู่ที่  $10.24 \pm 0.88 \text{ Hz}$  ในส่วนของค่าเฉลี่ยของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยพาร์กินสันยังไม่พบรายงาน แต่อย่างไรก็ตามผู้จัดทำวิจัยกำหนดสมมติฐานว่าค่าเฉลี่ยของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยพาร์กินสันน่าจะมีค่าต่ำกว่าของคนปกติ

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วย

Formula:

$$\text{Sample size/group} = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \left[ \sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r} \right]}{\Delta^2}$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}$$

$$\Delta = \mu_1 - \mu_2$$

$$\mu_1 = \text{ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ 1 (mean in group 1)}$$

$$\mu_2 = \text{ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ 2 (mean in group 2)}$$

$$\sigma_1 = \text{ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD.) ของกลุ่มที่ 1}$$

$$\sigma_2 = \text{ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD.) ของกลุ่มที่ 2}$$

$$\alpha = \text{Type I error} = 5\%$$

$$\beta = \text{Type II error}$$

$$\text{Power} = 1 - \beta = 90\%$$

จากการศึกษาของ Stephani C. และคณะ<sup>(27)</sup> ที่ศึกษาหาค่าเฉลี่ยของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยต่างๆ กัน พบว่าค่าเฉลี่ยของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในคนปกติอยู่ที่  $10.24 \pm 0.88 \text{ Hz}$  จึงใช้แทนค่า  $\mu_2$  และ  $\sigma_2$  ในสูตร และกำหนดสมมติฐานว่าค่าเฉลี่ยของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยพาร์กินสันน่าจะมีค่าต่ำกว่าของคนปกติ แทน  $\mu_1$  เท่ากับ 9 หลังจากแทนค่าในสูตรจะได้จำนวนตัวอย่าง  $n/\text{group} = 33$  โดยที่ในการวิจัยนี้จะแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัย ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ปกติ และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นพาร์กินสัน โดยเก็บสัดส่วนกลุ่มที่เป็นโรคพาร์กินสันและผู้เข้าร่วมปกติ ในสัดส่วน 2:1 รวมผู้เข้าร่วมทั้งหมด 90 คน คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพาร์กินสัน 60 คนและกลุ่มอาสาสมัครปกติ 30 คน

### 3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

การเข้าถึงกลุ่มอาสาสมัครกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม

1. กลุ่มอาสาสมัครกลุ่มผู้ป่วยนำมาจากคลินิกการเคลื่อนไหวผิดปกติ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่วนกลุ่มอาสาสมัครกลุ่มควบคุมนำมาจากผู้ป่วยในคลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หรือญาติ เพื่อนของผู้ป่วยที่มาที่คลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ไม่เป็นโรคพาร์กินสัน จะต้องมีอายุที่ใกล้เคียงกันกับกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันเพื่อให้ได้ age-matched control ตามที่กำหนดไว้ ซึ่งคัดเลือกกลุ่มควบคุมโดยการคัดเลือกจากอายุของกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันเป็นหลัก และทั้งสองกลุ่มจะต้องไม่มีข้อห้ามตามที่กำหนดไว้
2. ก่อนที่จะมีการเก็บข้อมูลหรือเริ่มทำงานวิจัยทั้งกลุ่มอาสาสมัครทั้งกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมจะได้รับหนังสือชี้แจง ร่วมกับมีการอธิบายถึงความสำคัญ của งานวิจัย วิธีการเข้าร่วมงานวิจัย ขั้นตอนการทำและการเก็บข้อมูล รวมถึงความปลอดภัยและความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อผู้เข้าร่วม
3. หลังจากที่ได้ฟังการอธิบายทั้งหมดแล้วจะมีการสอบถามถึงข้อสงสัยและความยินยอมของอาสาสมัคร ถ้าหากอาสาสมัครยินยอมที่จะเข้าร่วมงานวิจัยจะให้ลงชื่อยินยอมในเอกสารที่เตรียมไว้ โดยการเขียนชื่อยินยอมของอาสาสมัครทุกท่านจะเป็นไปด้วยความสมัครใจ

เก็บข้อมูลผู้ร่วมวิจัยด้วยแบบบันทึก (Case record form) ซึ่งประกอบด้วย

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ อาชีพ ระดับการศึกษา โรคประจำตัว ประวัติการสูบบุหรี่หรือดื่มแอลกอฮอล์ การใช้สารเสพติด ยาที่ใช้ประจำ การมองเห็น

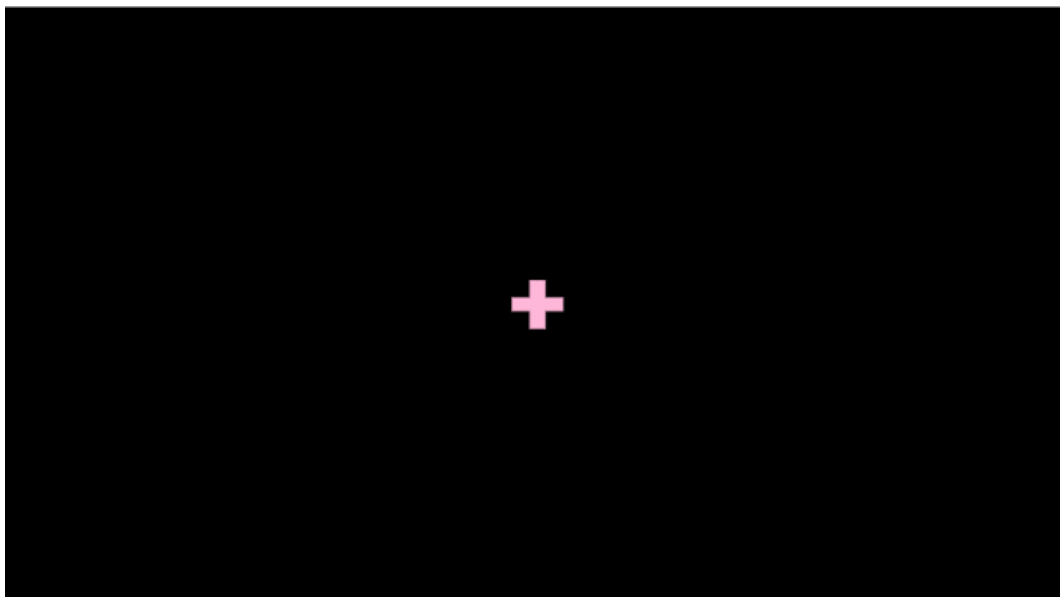
2. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคพาร์กินสัน ได้แก่ อายุที่ได้รับการวินิจฉัย อาการที่เป็น ระยะเวลาที่เป็น โรคก่อนเข้าการศึกษา การรักษาในอดีต ยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน
3. ข้อมูลเกี่ยวกับระยะและความรุนแรงของโรคพาร์กินสันเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นพาร์กินสัน โดยใช้ The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS score) และ modified Hoehn and Yahr scale (H & Y scale) ในการประเมินความรุนแรงโดยเฉพาะส่วนที่สามที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว
4. ข้อมูลเกี่ยวข้องกับปริมาณยา levodopa equivalent dose ของผู้ป่วยพาร์กินสัน
5. ข้อมูลเกี่ยวกับอาการเห็นภาพหลอน (Visual hallucination) ได้แก่ จำนวนครั้งต่อวัน โดยต้องไม่มีการกระตุ้นจากภายนอก (External stimulus) ลักษณะของภาพหลอนที่อาสาสมัครมองเห็นว่ามีลักษณะซับซ้อนหรือไม่ซับซ้อน (ภาพหลอนที่ไม่ซับซ้อน คือ ไม่มีรูปร่างชัดเจน เช่น เห็นแสงหรือสี ภาพหลอนที่ซับซ้อนเห็นภาพที่มีรูปร่างชัดเจน สามารถระบุได้ว่า คน สัตว์ สิ่งของ) ระยะเวลาที่เห็นภาพหลอน
6. ข้อมูลอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็นในคนปกติที่ไม่เป็นพาร์กินสัน (controlled group) ผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (Parkinson disease) ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีและไม่มีอาการมองเห็นภาพหลอน โดยจะวัดอัตราการเก็บข้อมูลนี้ทั้งจากการทดสอบทางพฤติกรรมเชิงปริมาตรร่วมกับการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา เช่น คลื่นไฟฟ้าสมอง

### การทดสอบทางพฤติกรรม (Behavioral measurements)

#### N-flashes discrimination task

ในการศึกษานี้ จะทดสอบอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็นโดยใช้ N-flashes discrimination task โดยดัดแปลงมาจาก Samaha & Postle (2015) ทดสอบในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรมคอมพิวเตอร์ โดยการทดสอบจะประกอบด้วย ขั้นตอนการสอนผู้เข้าทดสอบ ให้เข้าใจเกี่ยวกับการทำแบบทดสอบก่อนในเบื้องต้น

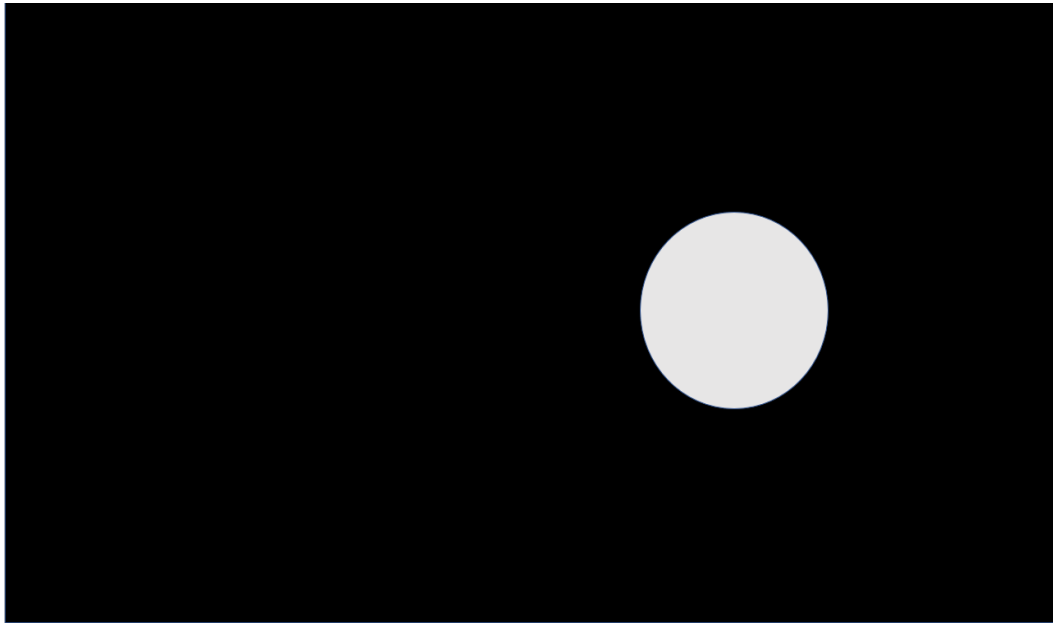
หลังจากนั้นเริ่มการทดสอบโดยเริ่มจาก ให้ผู้เข้าทดสอบมองเครื่องหมายบวกตรงกลางบนพื้นจอคอมพิวเตอร์สีดำ(ดังรูปที่10) เครื่องหมายบวกนี้มีจุดที่รวบรวมสมาธิของผู้เข้าทดสอบและเป็นจุดนำสายตาเพื่อให้ผู้เข้าทดสอบมองหน้าจอคอมพิวเตอร์เพื่อจะได้เห็นแสงแฟลชได้ดียิ่งขึ้น ส่วนสีที่เลือกใช้ทั้งสีของพื้นหลังและสีของเครื่องหมายนั้น เลือกสีที่ให้ดูตัดกันมากที่สุดเพื่อการมองที่ดีที่สุดของผู้ป่วยพาร์กินสัน



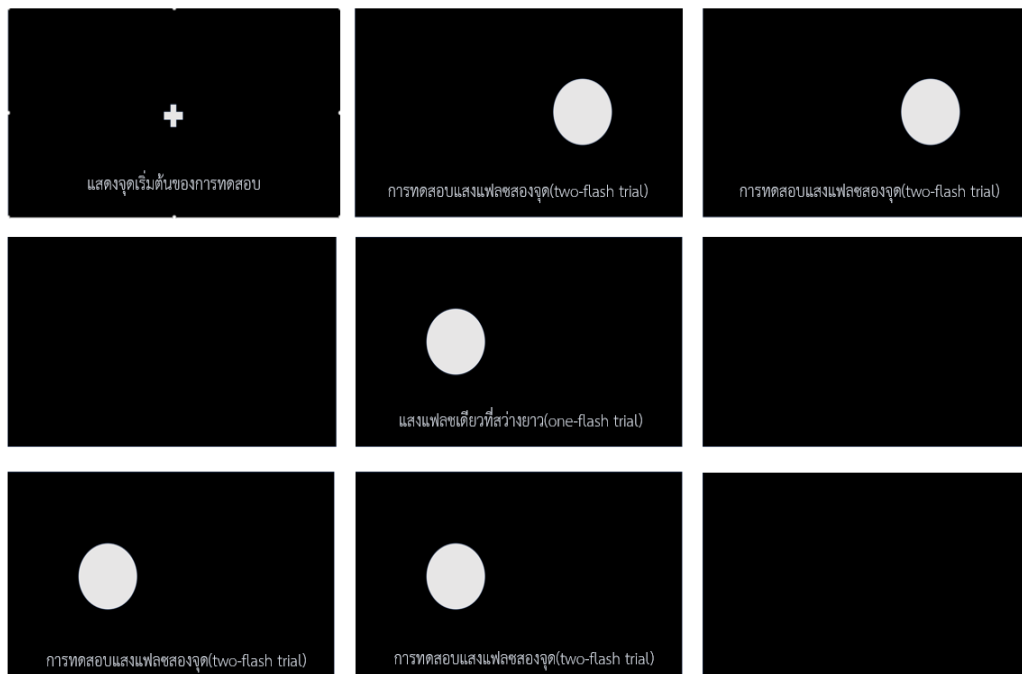
รูปที่ 10 แสดงถึงจุดเริ่มต้นของการทดสอบ N-Flash discrimination task เครื่องหมายบวก

ขั้นตอนต่อมาให้ผู้เข้าทดสอบมองแสงแฟลชในจอคอมพิวเตอร์ช่วงเวลาสั้นๆว่าผู้เข้าทดสอบมองเห็น 2 จุด หรือ แสงแฟลชเดียวที่สว่างยาว(รูปที่ 11) (two brief flashes with long stimulus interval VS. long one flash) อธิบายเพิ่มเติม คือ ในการทำการทดสอบ 1 ครั้งจะมีการเรียงสลับของแสงแฟลชจุดเดียวกับ 2 จุดสลับกันอย่างสุ่มดังแสดง (รูปที่ 12) และมีการสลับตำแหน่งที่ปรากฏของแต่ละแสงแฟลชบนหน้าจอคอมพิวเตอร์ ในส่วนของการทดสอบแสงแฟลช 2 จุด จะพบว่ามีกำหนดช่วงระยะเวลาระหว่างแสงแฟลชที่แตกต่างกัน เรียก Interstimulus time interval (ISI) (รูปภาพที่ 13)

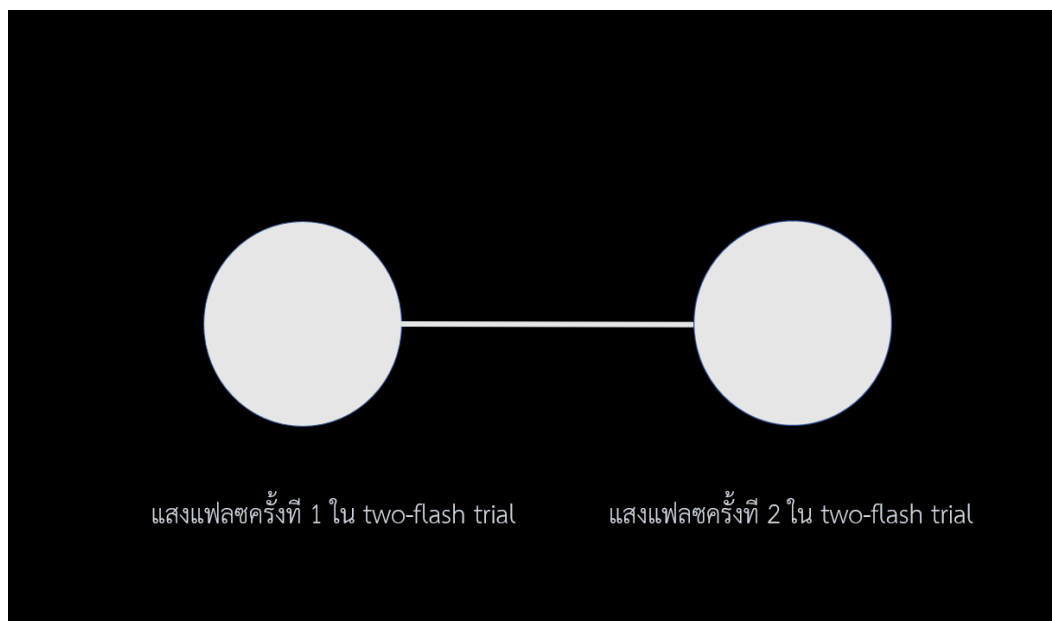




รูปที่ 11 แสดงถึงรูปของแสงแฟลชสว่างยาว 1 จุด หลังจากนั้นหน้าจอคอมพิวเตอร์จะปรากฏเป็นหน้าจอสีดำที่ไม่มีเครื่องหมายใดๆ เพื่อเริ่มการทดสอบลำดับถัดไปตามการสุ่ม



รูปที่ 12 แสดงภาพรวมของการทดสอบ N-flash discrimination task โดยที่การทดสอบแสงแฟลชเดี่ยว(one-flash trial) สลับกับการทดสอบสองแสงแฟลชสองจุด(two-flash trial)

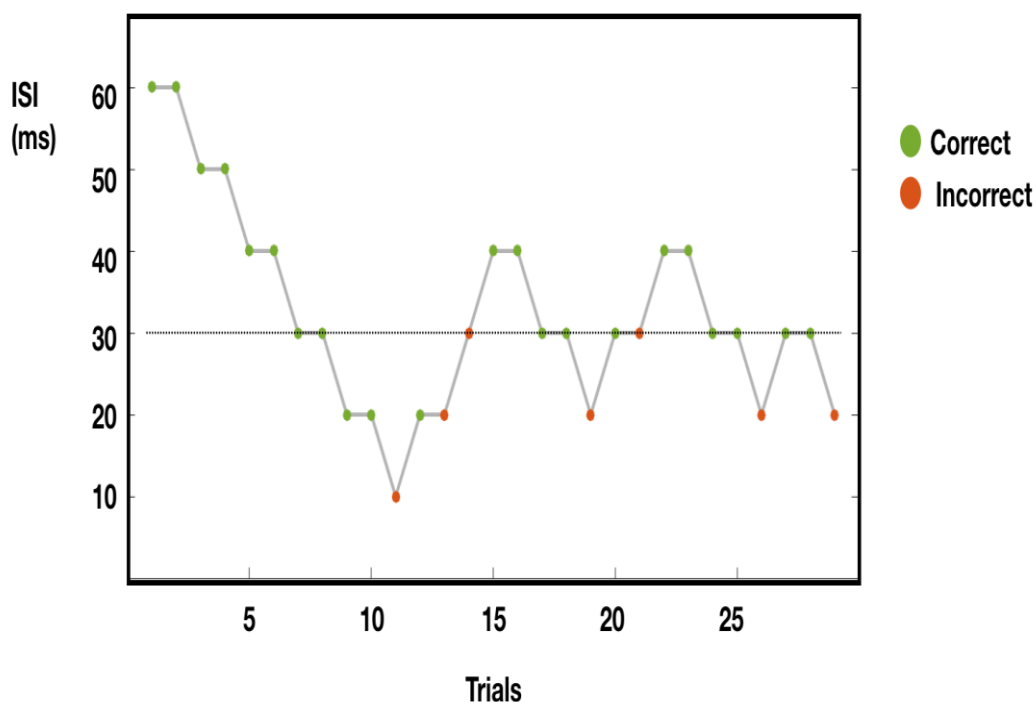


รูปที่ 13 แสดงถึงระยะเวลาระหว่างแสงแฟลชครั้งที่ 1 และแสงแฟลชครั้งที่ 2 เรียก Interstimulus time interval (ISI) โดยที่โดยที่ระยะเวลาที่ห่างจากแสงแฟลชในแต่ละครั้งที่ทดสอบจะมีความแตกต่างกัน โดยถ้าผู้เข้าทดสอบตอบถูก ในการทดสอบครั้งต่อไปจะมีการลดลงของระยะเวลา ระหว่างแสงแฟลชให้สั้นลง

\*\*\*\*หมายเหตุ ภาพนี้เป็นภาพแสดงเพื่อให้เข้าใจถึงระยะเวลาระหว่างแสงแฟลชครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 หรือ Interstimulus time interval โดยที่แสงแฟลชครั้งที่ 1 และ ครั้งที่ 2 ไม่ได้เกิดพร้อมกัน

ซึ่งในส่วนของการทดสอบ N-Flash discrimination task จะมีการลำดับการทดสอบของ แสงแฟลชเดี่ยวส่วยาว กับแสงแฟลชกระพริบ 2 จุด สลับกันอย่างสุ่ม และภายในการทดสอบแสง แฟลชกระพริบ 2 จุด จะมีการปรับเปลี่ยนระยะเวลาระหว่างแสงแฟลชครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 (Interstimulus time interval (ISI)) ให้สั้นลงถ้าผู้ปวยตอบถูก และยาวขึ้นเมื่อผู้ปวยตอบผิด เพื่อที่จะหาค่า Interstimulus time interval (ISI) ของผู้เข้าทดสอบในแต่ละราย

ถ้าผู้ทดสอบตอบถูก 2 อย่าง การทดสอบต่อไปจะลดระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ ละจุด (interstimulus interval) ลดลง แต่ถ้าผู้ทดสอบตอบผิด การทดสอบต่อไปจะเพิ่มระยะเวลา ระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด (interstimulus interval) เพิ่มขึ้น ซึ่งขั้นตอนการทดสอบนี้ เป็นไปตามมาตรฐานของการทดสอบแบบขั้นบันได (staircase procedure) ที่เรียกว่า “1-up-2-down staircase procedure” แล้วหาค่าเฉลี่ยของระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด (interstimulus interval) โดยเลือกค่าที่ผู้ทดสอบตอบถูกอย่างน้อย 3 ครั้ง ดังรูปภาพที่ 14



รูปที่ 14 ตัวอย่างของ 1-up-2-down staircase procedure

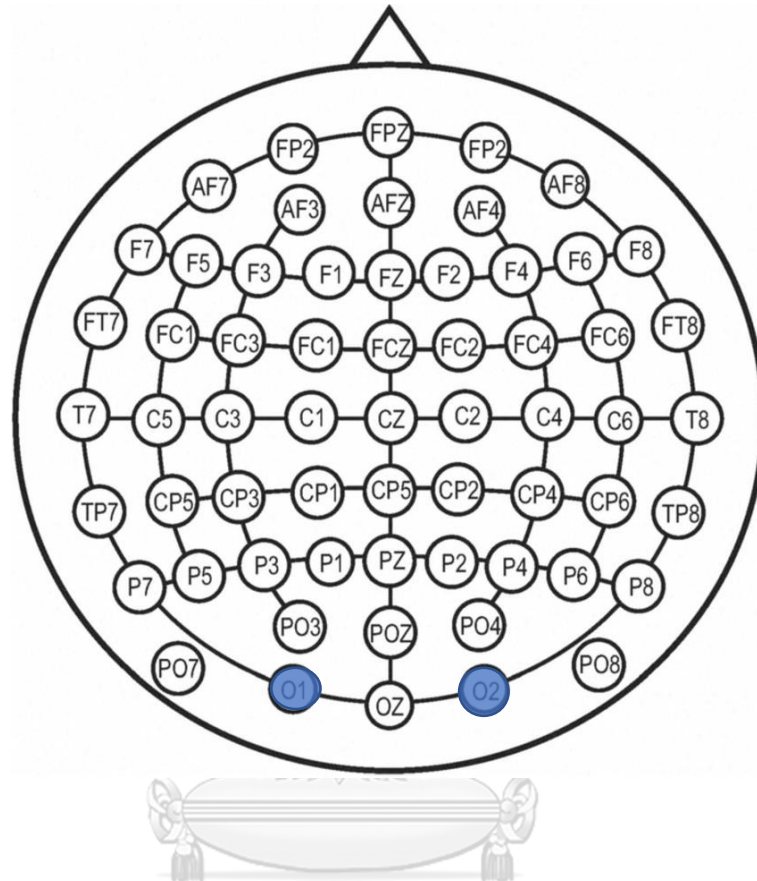
จุดสีเขียวแสดงถึงผู้ทดสอบตอบถูก คือสามารถบอกได้ว่าจุดไฟที่เห็น 1 หรือ 2 จุด ส่วนจุดสีแดงแสดงถึงผู้ทดสอบตอบผิด แล้วนำมาวาดกราฟ แกน x เป็น จำนวนครั้งของการทดสอบ แกน y เป็น ระยะเวลาของแสงแฟลชที่ห่างกันแต่ละจุด (interstimulus interval) การทดสอบคือทุกครั้งที่คุณทดสอบตอบถูก จะลดระยะเวลาของแสงแฟลชที่ห่างกันแต่ละจุด (interstimulus interval) ลดลง 1 ชั้น แต่ถ้าผู้ทดสอบตอบผิดจะเพิ่มระยะเวลาของแสงแฟลชที่ห่างกันแต่ละจุด (interstimulus interval) เพิ่มขึ้น

การวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiological measurements)

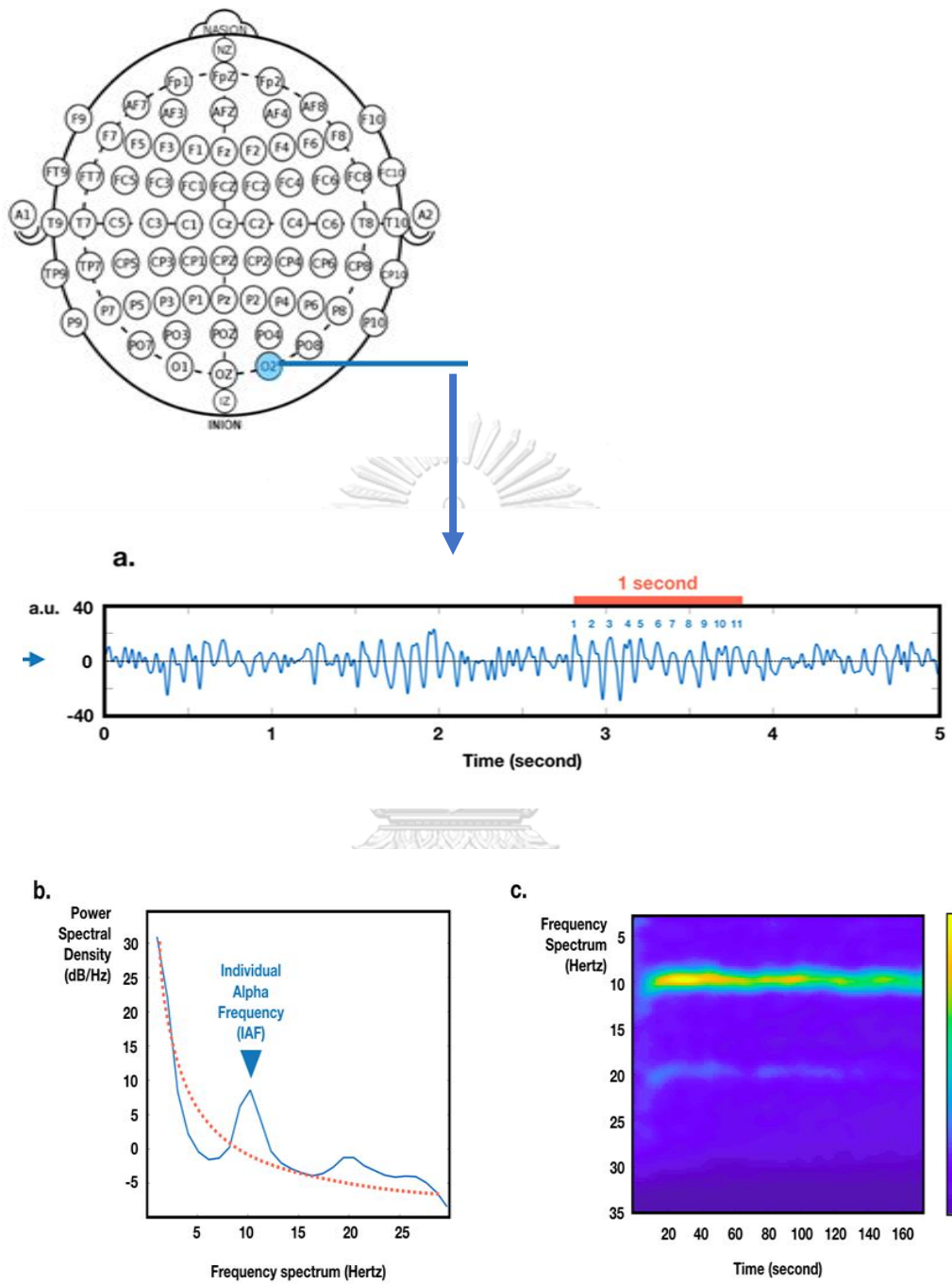
Posterior alpha oscillation (EEG)

ทดสอบโดยใช้ 32-channels Neuroscan® ที่มีอยู่แล้วที่คลินิกการเคลื่อนไหว โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งในขณะที่เก็บข้อมูลคลื่นไฟฟ้าสมองจะใช้ CPZ เป็น reference electrode โดยที่ตัวเครื่อง 32-channels Neuroscan® จะเก็บข้อมูลในอัตรา (sampling rate) 1024 Hz ให้ผู้ทดสอบติด EEG electrodes บนหนังศีรษะ หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยหลับตาและนั่งอยู่ในห้องที่เงียบเป็น

เวลานาน 3 นาที ซึ่ง EEG electrode ที่ใช้เป็น electrode พิเศษที่สามารถเก็บข้อมูลของคลื่นสมองชนิดแอลฟาที่สมองส่วนหลัง<sup>21</sup> ตามรูปที่ 15



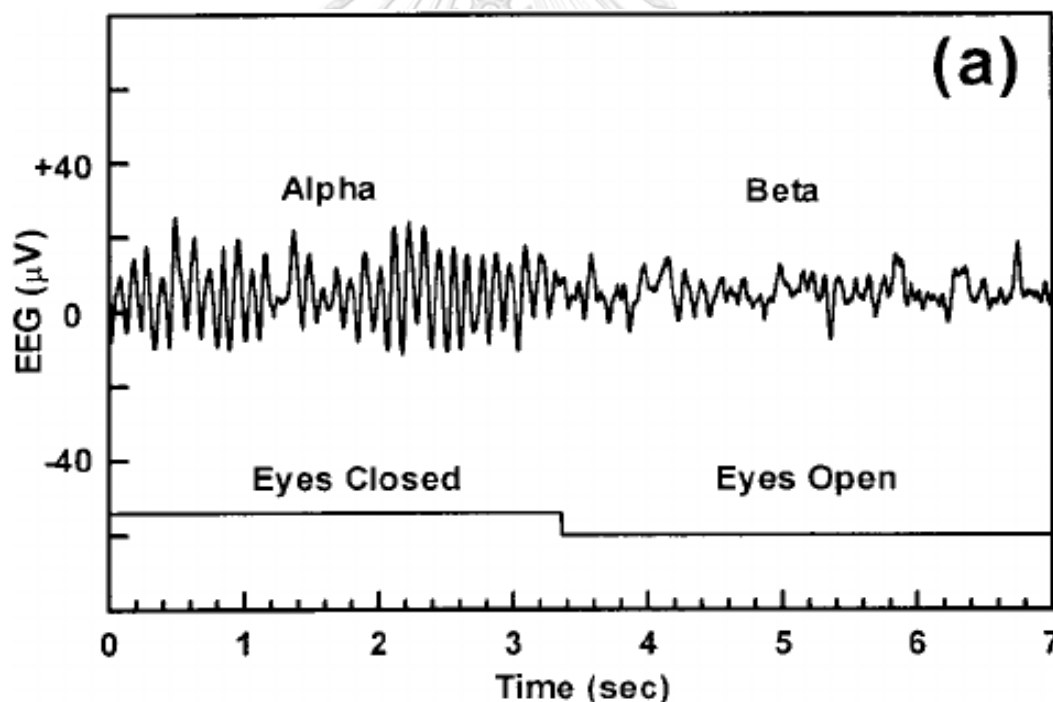
รูปที่ 15 แสดงถึง 10-20 system electrodes และ ตำแหน่งที่ติดซึ่งจะวิเคราะห์เฉพาะคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา (alpha rhythm) (จุดสีน้ำเงิน)



รูปที่ 16 แสดงตัวอย่างการใช้ EEG system ในผู้ทดสอบ โดยจะเก็บข้อมูลความถี่คลื่นไฟฟ้าสมอง ขณะหลับตา (peak of eye close posterior dominant rhythm) ผลหลังจากที่ติด EEG พบว่ามี คลื่นไฟฟ้าสมองที่มีความถี่ 10-11beats/sec (Hz)

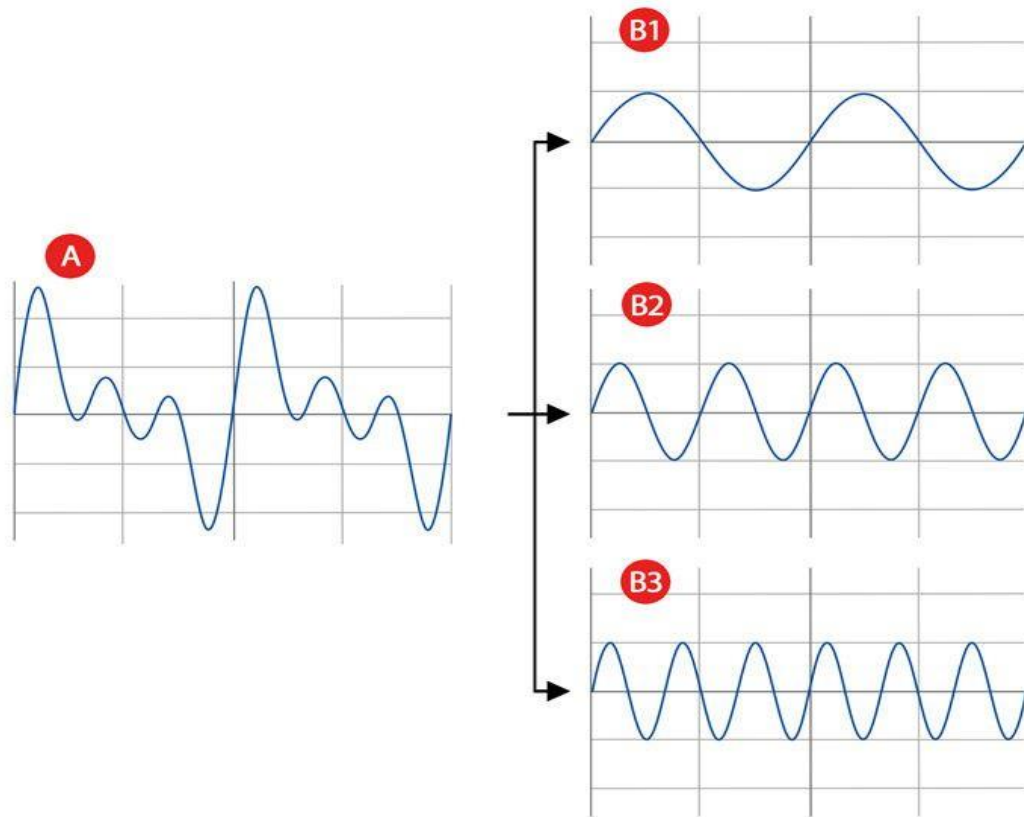
การวัดความถี่(frequency) และความสูง(amplitude) ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา(alpha rhythm) จะทำตามมาตรฐานของการวัดเช่นเดียวกับการทดลองก่อนหน้านี้ ทำโดยติด EEG และบันทึกข้อมูล คลื่นไฟฟ้าสมองส่วนชนิดแอลฟา(alpha rhythm) ซึ่งจะถูบบันทึกอย่างต่อเนื่อง โดยที่จะมีการคัดกรองด้วยการดูว่ามีสิ่งแปลกปลอมปนมาใน epochs หรือไม่ เช่น muscle artifact, eye blinking artifact หรือ electrode นั้นติดไม่แน่นหรือติดถูกวิธีหรือไม่ หลังจากนั้นหาความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm)ของแต่ละผู้เข้าทำการทดสอบ ซึ่งความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) นี้จะอยู่ในช่วงความถี่ 8-13 Hz คลื่นไฟฟ้าแปลกปลอมจะถูกคัดออกไม่มารวมในการแปลผล (รูปที่ 16)

คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่เก็บข้อมูลนั้นจะเลือกใช้ขณะหลับตา เพราะคลื่นสมองชนิดนี้จะเห็นเด่นชัดมากที่สุดเมื่อผู้ทำการทดสอบหลับตา(รูปที่ 17) เป็นการบ่งบอกสรีรวิทยาปกติ



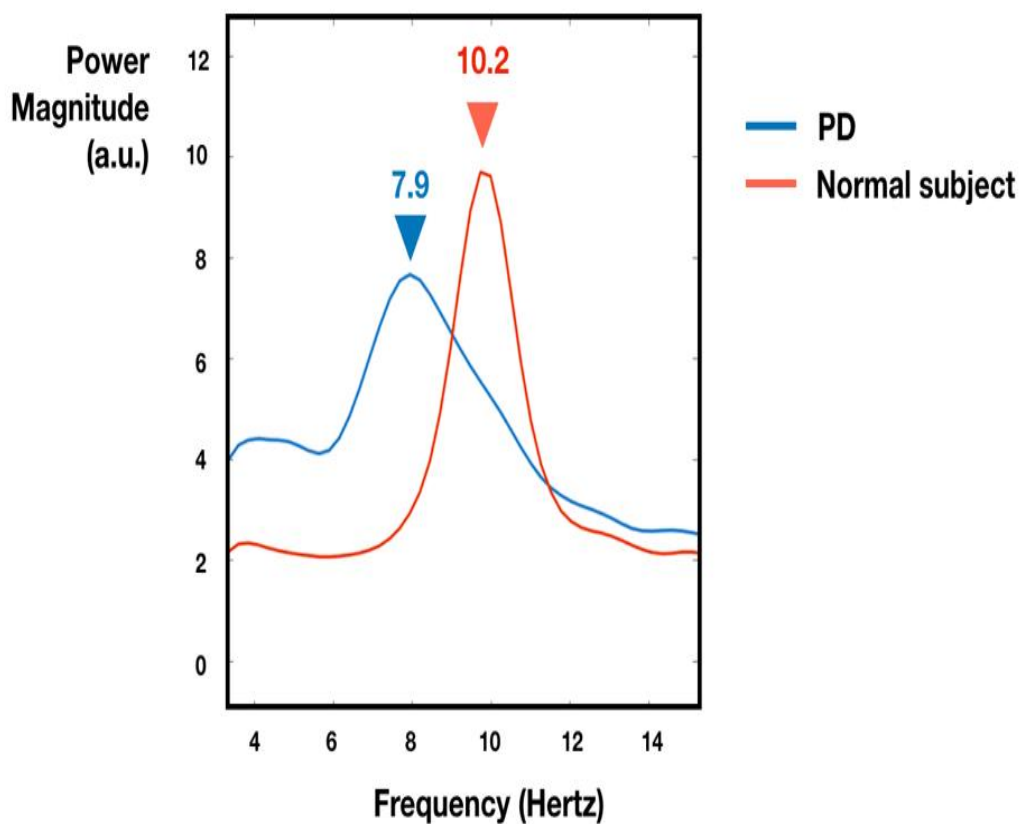
รูปที่ 17 แสดงถึงคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่จะเห็นได้ชัดเจนขณะที่หลับตาเมื่อเทียบกับลืมตา

สิ่งที่ได้จากการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือ electroencephalogram(EEG) จะได้เป็นคลื่นไฟฟ้าที่มีลักษณะเป็นคลื่นไฟฟ้าที่ซับซ้อน(complex wave form) (รูปภาพที่ 18a) ซึ่งคลื่นไฟฟ้าที่ซับซ้อน(complex wave form) ในแต่ละอันที่เห็นนั้นจะประกอบไปด้วยคลื่นไฟฟ้าที่ไม่ซับซ้อน(simple waveform) หลายๆอันมาประกอบกัน(รูปที่ 18)



รูปที่ 18 A ภาพแสดง complex waveform ที่ได้จากการทำ electroencephalogram (EEG) ส่วน B1, B2, B3 ภาพแสดง simple waveform ดยที่ ถ้ารวม simple wave form ทั้ง 3 อันเข้าด้วยกันจะได้เป็น complex wave form (ภาพ A)

เมื่อนำแต่ละจุดของคลื่นไฟฟ้าที่ซับซ้อน (complex wave form) มาวางลงบนกราฟใหม่ โดยที่แกน x ของกราฟเป็นความถี่ (Frequency) หน่วย Hz และแกน Y ของกราฟเป็น Power magnitude เพื่อที่จะหาความถี่ (Frequency) ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในผู้เข้าทดสอบแต่ละราย (รูปที่ 19) Power คือ กำลัง ในทางฟิสิกส์ ที่จะวัดความสามารถหรือประสิทธิภาพของระบบ ซึ่งโดยปกติสิ่งที่มีความถี่ที่สูงจะมีกำลังที่ต่ำ กล่าวโดยสรุป คือมันจะแปรผกผันกัน



รูปที่ 19 ตัวอย่างของสมมติเมื่อนำผลคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา (alpha rhythm) ที่ได้มาวิเคราะห์ และเปรียบเทียบในผู้ทดลองปกติ(เส้นสีแดง)และผู้ป่วยพาร์กินสัน (เส้นสีน้ำเงิน)

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไป เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว
2. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคพาร์กินสัน เช่น จำนวนปีที่เป็นโรคพาร์กินสัน, ยาที่ผู้ป่วยใช้
3. ข้อมูลจากการทดสอบ MDS-PD
4. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคพาร์กินสัน ได้แก่ อายุที่ได้รับการวินิจฉัย อาการที่เป็น ระยะเวลาที่เป็นโรค ก่อนเข้าการศึกษา การรักษาในอดีต ยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน
5. ข้อมูลเกี่ยวกับระยะและความรุนแรงของโรคพาร์กินสันเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นพาร์กินสัน โดยใช้ The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS score) และ modified Hoehn and Yahr scale (H & Y scale) ในการประเมินความรุนแรงโดยเฉพาะส่วนที่สามที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว
6. ข้อมูลเกี่ยวข้องกับปริมาณยา levodopa equivalent dose ของผู้ป่วยพาร์กินสัน



7. ข้อมูลแบบทดสอบการตรวจการเห็นภาพหลอน
8. ข้อมูลจากการทดสอบ การทดสอบทางพฤติกรรม (Behavioral measurements) ในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นโรคพาร์กินสัน
9. ข้อมูลจากการทดสอบ การทดสอบทางพฤติกรรม (Behavioral measurements) ในกลุ่มที่เป็นโรคพาร์กินสันที่มีและไม่มีอาการมองเห็นภาพหลอน (Visual hallucination)
10. ข้อมูลจากการทดสอบ การทดสอบการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiological measurements) ในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นโรคพาร์กินสัน
11. ข้อมูลจากการทดสอบ การทดสอบการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiological measurements) ในกลุ่มที่เป็นโรคพาร์กินสันที่มีและไม่มีอาการมองเห็นภาพหลอน (Visual hallucination)

### 3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. ประชากรที่เข้าร่วมการวิจัย เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว อาจไม่เป็นตัวแทนของประชากรโรคพาร์กินสันทั้งหมด ดังนั้นจะต้องใช้จำนวนคนที่เข้าร่วมให้เพียงพอ เพื่อเป็นตัวแทนของประชากร
2. เนื่องจากการใช้เครื่องมือในการตรวจแบบอิเล็กทรอนิกส์จากคอมพิวเตอร์อาจมีผู้ป่วยหรืออาสาสมัครบางส่วน ไม่คุ้นชิน และไม่เข้าใจหลักการในการทำแบบทดสอบได้ แก้ไขโดยการอธิบายวิธีการทดสอบก่อนที่จะเริ่มการทดสอบจริง

### 3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดง ตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัว ผู้ป่วยในแต่ละรายในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานทางวิชาการจะเสนอใน ภาพรวมของผลการวิจัย หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วยจะต้อง ได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

### 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลเชิงปริมาณ(Quantitative data) เช่น จำนวนปีที่ป่วยเป็นโรคพาร์กินสัน ข้อมูลจากการทดสอบการวัดสัญญาณทางสมองด้วยเครื่องมือทางประสาทสรีรวิทยา (Neurophysiological measurements) เช่น ค่าความถี่(Frequency)ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา ทั้งหมดจะถูกนำมาวิเคราะห์ในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ และค่ามัธยฐานสำหรับข้อมูลที่ไม่มีการกระจายตัวแบบปกติ การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มใช้ Independent T-Test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ และ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบปกติ และใช้ one-way ANOVA ในการวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างกลุ่มในกรณีแบ่งประชากรเป็นสามกลุ่ม และทำ post-hoc pair-wise comparison เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของแต่ละคู่ที่สนใจต่อไป
2. ข้อมูลเชิงคุณภาพ(Qualitative data) เช่น เพศ โรคประจำตัว ยาที่ผู้ป่วยใช้ การมองเห็นหรือไม่เห็นภาพหลอน ข้อมูลจากการทดสอบทางพฤติกรรม(Behavioral measurements) จะถูกนำมาวิเคราะห์ในรูปแบบความถี่และร้อยละ และเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มด้วย Chi-Square สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบปกติ และ Fisher extraction test สำหรับข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบปกติ
3. ค่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) และระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลช(interstimulus interval) นำทั้งสองค่านี้มาหาความสัมพันธ์โดยใช้ Spearman's correlation coefficient เนื่องจากอนุมานว่าข้อมูลตัวแปรทั้งสองมีความสัมพันธ์แบบ monotonic relationships และมาตรวัดของตัวแปรแต่ละตัวแปรนั้นเป็นมาตรวัดอันดับ(ordinal scale) และทั้งสองอาจไม่ได้มีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรงใน interval scale

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

##### 4.1.1 ตัวอย่างที่นำมาศึกษาและข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่าง

การศึกษาในช่วงเดือน กันยายน 2563 ถึง มกราคม 2564 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 105 คน ประกอบด้วย ผู้ป่วยพาร์กินสัน 70 คน และ อาสาสมัครกลุ่มควบคุม 35 คน โดยในกลุ่มพาร์กินสันเป็น เพศชายทั้งหมด 34 คน (คิดเป็นร้อยละ 48.6) โดยเพศชายที่เป็นพาร์กินสันที่มีอาการมองเห็นภาพหลอน 10 คน(คิดเป็นร้อยละ 52.6%) กลุ่มควบคุมเป็นเพศชาย 18 คน (คิดเป็นร้อยละ 51.4) อายุเฉลี่ยของกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอนอยู่ที่  $65.43 \pm 8.41$  ปี อายุเฉลี่ยของพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน  $67.26 \pm 8.09$  ปี อายุเฉลี่ยของกลุ่มควบคุมคือ 63.54 ปี ระยะเวลาการเป็นโรคพาร์กินสันโดยเฉลี่ยในกลุ่มที่ไม่เห็นภาพหลอนและเห็นภาพหลอน 10 และ 8 ปี ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่ไม่เห็นและเห็นภาพหลอนมีอายุเฉลี่ยของการได้รับการวินิจฉัยแรกว่าเป็นโรคพาร์กินสันที่อายุเฉลี่ย  $56.37 \pm 7.8$  ปี,  $55.84 \pm 7.37$  ปี ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคพาร์กินสันมีการใช้ยารักษาพาร์กินสันค่ามัธยฐานของขนาดยาที่ใช้รักษาในขนาดเทียบเท่ากับยาเลโวโดปา(levodopa equivalent dose: LED) เฉลี่ยอยู่ที่800 (IQR 600,1197) มิลลิกรัมต่อวันในกลุ่มที่ไม่เห็นภาพหลอนและ 981.54(IQR 565.25,1594.45) มิลลิกรัมต่อวันในกลุ่มที่เป็นพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน ค่ามัธยฐานของระยะของการดำเนินโรคกำหนดโดย Hoehn and Yahr stage เท่ากับ  $2.3 \pm 0.76$  คะแนนในกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอนและ  $3.03 \pm 0.61$  คะแนนในกลุ่มพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน จากการตรวจร่างกายในระบบการเคลื่อนไหว (UPDRS part III) คะแนนเฉลี่ยอยู่ที่  $9.82 \pm 7.04$  คะแนนในกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอนและ  $16.79 \pm 7.74$  คะแนนในกลุ่มพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน ในกลุ่มพาร์กินสันที่มีการมองเห็นภาพหลอนมีระยะเวลาของการมองเห็นภาพหลอนในช่วงน้อยกว่า 5 นาที 13 คน คิดเป็นร้อยละ 68.4 ส่วนระยะของการมองเห็นภาพหลอนมากกว่าเท่ากับ 5-10 นาทีมี 6 คน คิดเป็นร้อยละ 31.6 (ตารางที่ 2) โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมในเรื่องของเพศ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	Control (n=35)	PD without visual hallucination (n=51)	PD with visual hallucination (n=19)	p-value
Age (years)	63.54 ± 10.83	65.43 ± 8.41	67.26 ± 8.09	0.353 <sup>a</sup>
เพศ				
ชาย	18 (51.4%)	24 (47.1%)	10 (52.6%)	0.883 <sup>b</sup>
หญิง	17 (48.6%)	27 (52.9%)	9 (47.4%)	
Onset of PD disease	-	56.37 ± 7.8	55.84 ± 7.37	0.798 <sup>c</sup>
Duration of PD (years)	-	8 (5, 11)	10 (7, 16)	0.067 <sup>d</sup>
LED	-	800 (600, 1197)	981.54 (565.25, 1549.45)	0.597 <sup>d</sup>
Onset of visual hallucination (years)	-	64.34 ± 8.10	-	N/A
Duration of visual hallucination (years)	-	2.39 ± 1.82	-	N/A
Duration of each episode of visual hallucination				
≤ 5 min	-	-	13 (68.4%)	
>5 min	-	-	6 (31.6%)	
UPDRS part III	-	9.82 ± 7.04	16.79 ± 7.74	0.001* <sup>c</sup>
H&Y stage	-	2.3 ± 0.76	3.03 ± 0.61	<0.001* <sup>c</sup>

a = ANOVA, b = Chi-square test, c = t-test, d =Mann-Whitney U test

LED = levodopa equivalent dose

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

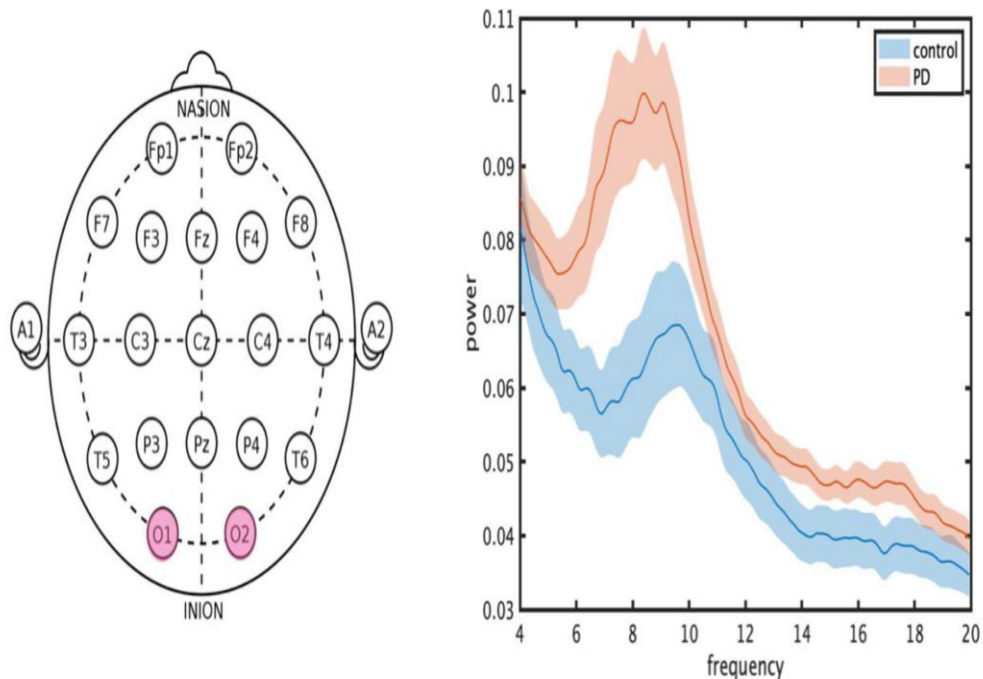
H&Y stage = Hoehn and Yahr stage

#### 4.1.2 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

อัตราการรับข้อมูลภาพของระบบการมองเห็น(Visual sampling frequency of visual perception) สามารถวัดได้โดยการใช้ระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลช(interstimulus interval) และความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) ที่ได้จากการทำการทดสอบโดยใช้ electroencephalogram การศึกษาในครั้งนี้แบ่งการทดสอบออกเป็น 2 การทดสอบ คือการทดสอบทางพฤติกรรม (Behavioral measurements) การมองแสงแฟลชกระพริบ (N-flashes discrimination task) และ การวัดสัญญาณทางสมองด้วย electroencephalogram Posterior alpha oscillation (EEG) ที่ให้ผู้เข้าร่วมโครงการได้ร่วมทดสอบ และแบ่งกลุ่มออกเป็น 3 กลุ่มด้วยกันคือ กลุ่มควบคุม กลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอน และกลุ่มพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน

ผลการศึกษาเปรียบเทียบความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะที่หลับตา (peak of eye closed posterior dominant rhythm) ที่ตำแหน่ง O1 และ O2 กับกลุ่มผู้เข้าทดสอบระหว่างกลุ่มควบคุมและผู้ป่วยพาร์กินสัน

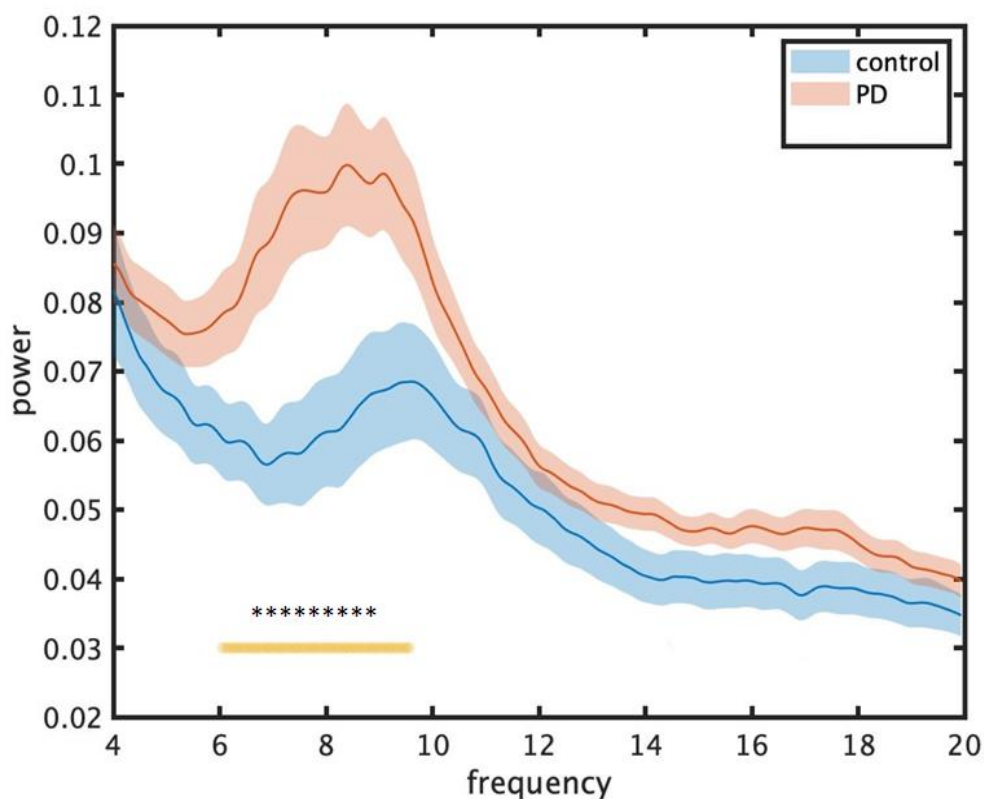
ผลการศึกษาอันแรกที่จะกล่าวถึง คือ ความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะที่หลับตา (peak of eye closed posterior dominant rhythm) ที่ตำแหน่ง O1 และ O2 ซึ่งตำแหน่งนี้เองเป็นตำแหน่งที่มีคลื่นสมองชนิดนี้เด่นชัดมากที่สุดเมื่อผู้ทำการทดสอบหลับตา เมื่อได้คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาในแต่ละผู้เข้ารับการทดสอบจะเป็นลักษณะคลื่นไฟฟ้าที่ซับซ้อน(complex wave form) ซึ่งคลื่นไฟฟ้าสมองเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนมาเป็นกราฟ โดยมีแกน X แสดงถึงความถี่(Frequency) และแกน Y แสดงถึง Power ดังรูปที่ 20,21



รูปที่ 20 ซ้ายมือแสดงตำแหน่ง O1 และ O2 ของ electroencephalogram ขวามือแสดงกราฟความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของการศึกษานี้

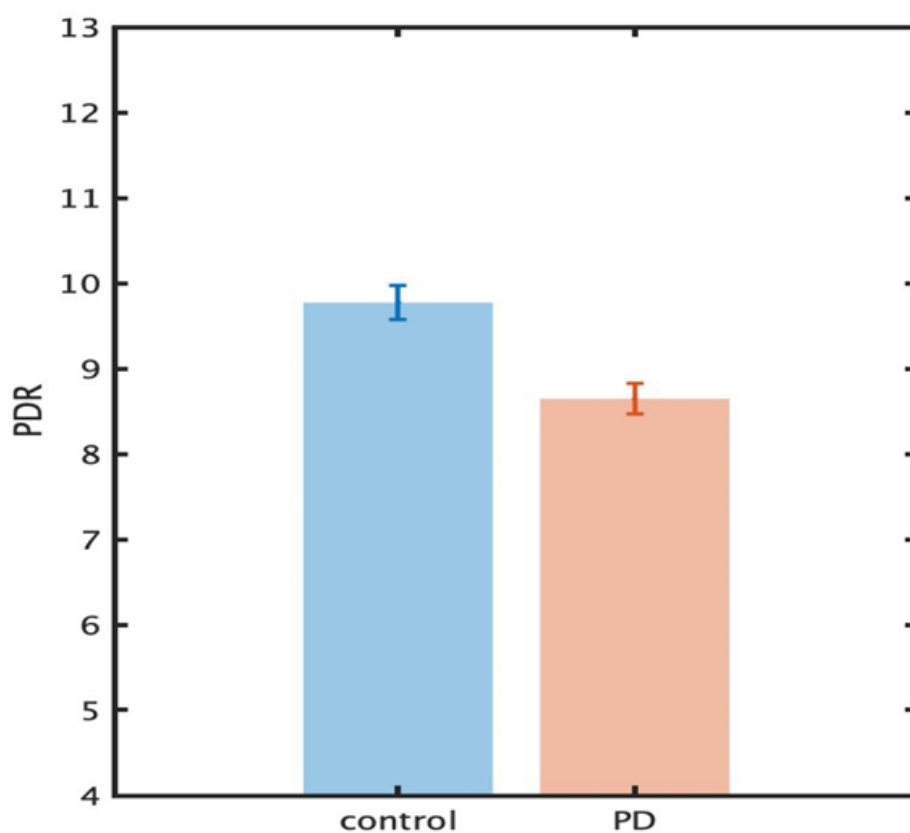
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ผลพบว่าในกลุ่มควบคุมมีค่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาในตำแหน่ง O1 และ O2 มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสัน ในรูปที่ 21 จุดสูงสุดของกราฟในกลุ่มควบคุม(กราฟสีฟ้า) มีค่าสูงกว่าเมื่อเทียบกับจุดสูงสุดของกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสัน(กราฟสีส้ม) ในจุดสูงสุดของกราฟแต่ละเส้นแสดงถึงช่วงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของแต่ละกลุ่ม อนึ่งแถบเส้นสีเหลืองด้านล่างแสดงช่วงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ คำนัยสำคัญ <math><0.05</math> ส่วนเส้นดอกจันท์แสดงช่วงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ คำนัยสำคัญ <math><0.01</math> ด้วยการทดสอบ independent t-test



รูปที่ 21 แสดงกราฟเปรียบเทียบความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของผู้ป่วยพาร์กินสันและกลุ่มควบคุม  
 เส้นกราฟสีส้มแสดงถึงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของกลุ่มพาร์กินสัน เส้นกราฟสีฟ้าแสดงถึงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(peak of eye closed posterior dominant rhythm)ของกลุ่มควบคุม

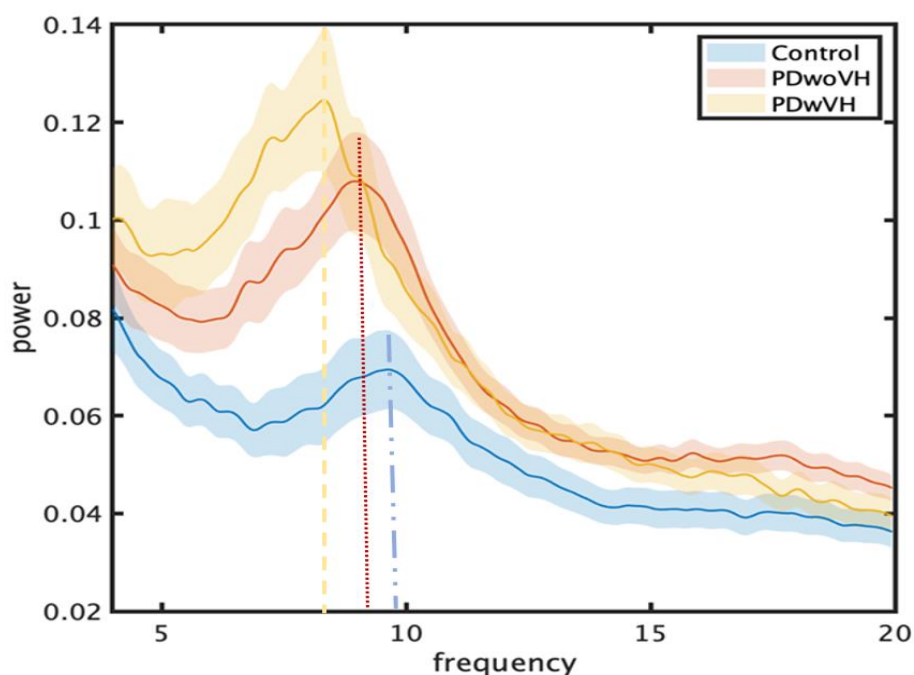
จากกราฟแท่งด้านล่าง (รูปภาพที่ 22) เมื่อพิจารณาในกลุ่มควบคุมพบว่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 9.76 Hz ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของการวัด (Standard error: SE) = 0.18 ค่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาของกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสัน มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 8.51 Hz ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของการวัด (Standard error: SE) = 0.16 เมื่อนำสองกลุ่มเปรียบเทียบกันพบว่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาในผู้กลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันมีความถี่ที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) independent t-test (รูปภาพที่ 22)



รูปที่ 22 แสดงกราฟแท่ง โดยที่แกน X แสดงถึง 2 กลุ่ม กลุ่มควบคุม(สีฟ้า) และกลุ่มพาร์กินสัน(สีส้ม) แกน Y แสดงถึงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) หน่วย Hz

ถ้าแบ่งกลุ่มผู้เข้าทดสอบออกเป็น 3 กลุ่ม เปรียบเทียบค่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา จุดสูงสุดของกราฟในกลุ่มควบคุม(กราฟสีฟ้า) (รูปที่ 23) มีความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่ไม่เห็นและเห็นภาพหลอนตามลำดับ (กราฟสีส้ม และเหลืองตามลำดับ)





รูปที่ 23 แสดงกราฟเปรียบเทียบความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา (peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของผู้ป่วยพาร์กินสันที่ไม่เห็นและเห็นภาพหลอนกับกลุ่มควบคุม

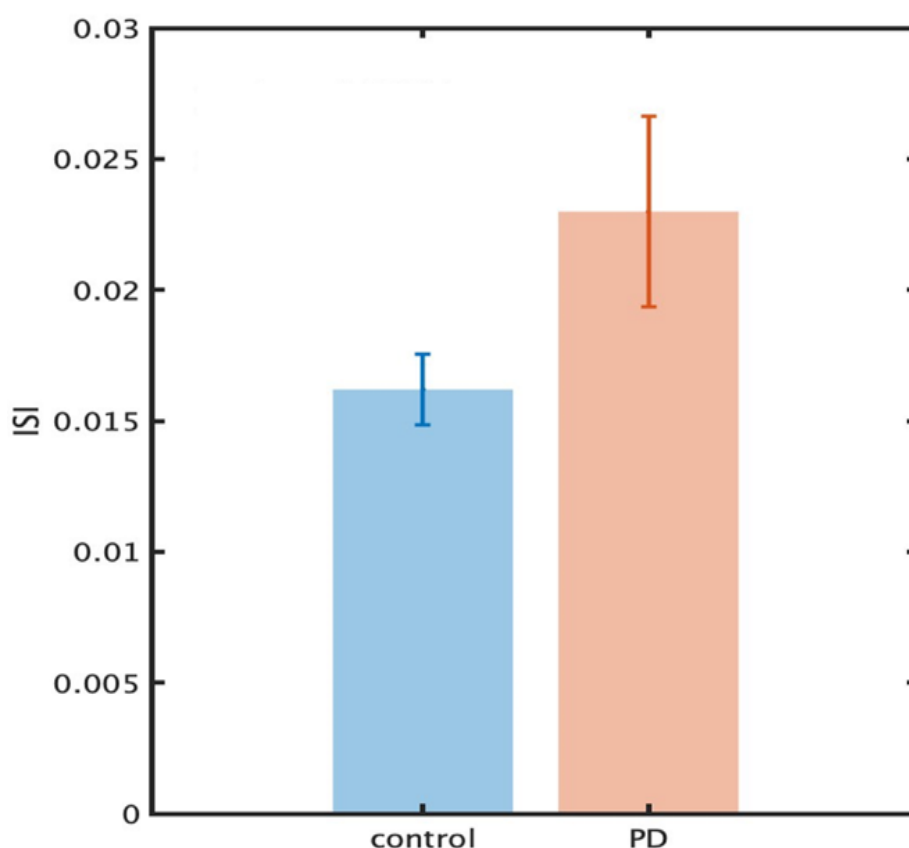
แกน x คือความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองส่วนการมองเห็น แกน y คือเส้นกราฟสี่เหลี่ยมและเหลี่ยมแสดงถึงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา (peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอนและเห็นภาพหลอนตามลำดับ เส้นกราฟสี่เหลี่ยมแสดงถึงความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา (peak of eye closed posterior dominant rhythm) ของกลุ่มควบคุม

ข้อมูลแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุม กลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอน กลุ่มพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน นำมาหาค่าเฉลี่ยพบว่าค่าเฉลี่ยของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา (Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) อยู่ที่ 9.9992 (SE 0.2092), 8.8632 (SE 0.1423), 7.9941 (SE 0.2419) มิลลิวินาทีตามลำดับ และนำมาทดสอบโดยใช้ ANOVA test ผล  $F=22.94$ ,  $p<0.0001$  ทั้งสามกลุ่มมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างแต่ละคู่ (post-hoc pair-wise comparison) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มในทั้งสามคู่เปรียบเทียบ โดยกลุ่มควบคุมและกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอนได้ค่า  $t(2,72) = 4.6578$ ,

$p < 0.001$  กลุ่มควบคุมและกลุ่มพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน  $t(2,46) = 6.0964$ ,  $p < 0.001$  และกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นและเห็นภาพหลอน  $t(2,68) = 3.2091$ ,  $p = 0.0021$

### ผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลช(interstimulus interval)ในการทดสอบ N- flashes discrimination task

ในการทดสอบผล N-flashes discrimination task ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสัน เมื่อพิจารณาระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลช(interstimulus interval) ในกลุ่มควบคุมพบว่า มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 13.6 มิลลิวินาที ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของการวัด (Standard error: SE) = 0.14 ระยะเวลาฉายแสงแฟลชของกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสัน มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 21.4 มิลลิวินาที ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของการวัด (Standard error: SE) = 3.1 เมื่อนำทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันโดยใช้ Mann-Whitney U test พบว่าระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุดในผู้ป่วยพาร์กินสันมีระยะเวลาที่ช้ากว่ากลุ่มปกติแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.1062$ ) (รูปภาพที่ 24) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าจากการศึกษานี้มีแนวโน้มที่ว่ากลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันจะมีระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลช(interstimulus interval) ที่ช้ากว่ากลุ่มควบคุม



รูปที่ 24 แสดงกราฟแท่งบ่งถึงค่าเฉลี่ยของระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด (interstimulus interval) โดยที่แกน X แสดงถึง 2 กลุ่ม กลุ่มควบคุม(สีฟ้า) และกลุ่มพาร์กินสัน (สีส้ม) แกน Y แสดงถึง ระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) ในหน่วย มิลลิวินาที (millisecond, ms)

เมื่อนำข้อมูลแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุม กลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอน กลุ่มพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน นำมาหาค่าเฉลี่ยพบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลช (interstimulus interval) อยู่ที่ 0.0136 (SE 0.0014), 0.0195 (SE 0.0024), 0.0296 (SE 0.0436) มิลลิวินาทีตามลำดับ และนำมาทดสอบโดยใช้ one-way ANOVA ผล  $F=4.67$ ,  $p=0.0115$  พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อดูความสัมพันธ์โดย post-hoc pairwise comparison ด้วย independent t-test พบว่า กลุ่มควบคุมและกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอนไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ  $t(2,83) = 0.9797$ ,  $p=0.3301$  ในขณะที่กลุ่มควบคุมและกลุ่มพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน และกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นและเห็นภาพหลอนมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $t(2,51) = 2.7329$  และ  $t(2,68) = 2.1659$  ที่  $p = 0.0086$  และ  $p=0.0338$  ตามลำดับ

ผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะที่หลับตา (peak of eye closed posterior dominant rhythm) หรือ ระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) กับระยะของการดำเนินโรคกำหนดโดย Hoehn and Yahr stage, ความรุนแรงของโรคทางด้านการเคลื่อนไหว(UPDRS score) และขนาดยาที่ใช้รักษาในขนาดเทียบเท่ากับยาเลโวโดปา(levodopa equivalent dose: LED)

การประเมินระยะการดำเนินโรคพาร์กินสัน ประเมินโดย Hoehn and Yahr stage ความรุนแรงของโรคทางด้านการเคลื่อนไหว(UPDRS score) และขนาดยาที่ใช้รักษาในขนาดเทียบเท่ากับยาเลโวโดปา(levodopa equivalent dose: LED) ซึ่งทั้งหมดคะแนนยิ่งสูงแสดงว่าระยะการดำเนินโรคของพาร์กินสันเป็นมากขึ้น

จากการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงและความถี่สมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา ด้วยการทดสอบ Spearman correlation coefficient พบว่า ผู้ป่วยที่มี H&Y stage ที่สูง หรือมี UPDRS part III (อาการทางการเคลื่อนไหว) ที่รุนแรงจะสัมพันธ์กับคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่ต่ำลง ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างที่มีนัยสำคัญระหว่าง ขนาดของยาเลโวโดปาที่ใช้แลความถี่ของคลื่นสมองแอลฟา (ผลดังตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงถึงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะที่หลับตา (peak of eye closed posterior dominant rhythm) ที่ตำแหน่ง O1 และ O2 กับความรุนแรงของโรคพาร์กินสัน

	SPEARMAN CORRELATION COEFFICIENT	P-VALUE
SEVERITY OF PARKINSON DISEASE		
LED	-0.132	> 0.05
UPDRS PART III	-0.4872	P<0.001
H&Y STAGE	-0.4497	P<0.001

LED = levodopa equivalent dose

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

H&Y stage = Hoehn and Yahr stage

จากการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงและอัตราเร็วในการมองเห็นภาพด้วยค่า interstimulus interval ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ผู้ป่วยที่มี H&Y stage ที่สูง หรือมี UPDRS part III (อาการทางการเคลื่อนไหว) หรือขนาดเลโวโดปา กับอัตราเร็วในการมองเห็น (ผลดังตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงถึงระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) กับความรุนแรงของโรคพาร์กินสัน

	SPEARMAN CORRELATION COEFFICIENT	P-VALUE
SEVERITY OF PARKINSON DISEASE		
LED	-0.073	P > 0.05
UPDRS PART III	0.0240	P > 0.05
H&Y STAGE	0.0725	P > 0.05

LED = levodopa equivalent dose

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

H&Y stage = Hoehn and Yahr stage

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเห็นภาพหลอนจะมีแนวโน้มที่มีอาการทางการเคลื่อนไหวที่รุนแรงและมีระยะของโรคสูงกว่า จากการที่เปรียบเทียบความรุนแรงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีและไม่มีภาวะภาพหลอนด้วย independent t-test แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาพหลอนมี UPDRS III และ H&Y ที่รุนแรงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาพหลอนอย่างมีนัยสำคัญ (ดังตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 แสดงถึงการมองเห็นภาพหลอนในพาร์กินสันกับความรุนแรงของโรคพาร์กินสัน โดยใช้ T-test

	T	P-VALUE
SEVERITY OF PARKINSON DISEASE		
LED	t(2,68)=1.2423	P=0.218
UPDRS PART III	t(2,68)=3.5847	P<0.01
H&Y STAGE	t(2,68)=3.7055	P<0.01

LED = levodopa equivalent dose

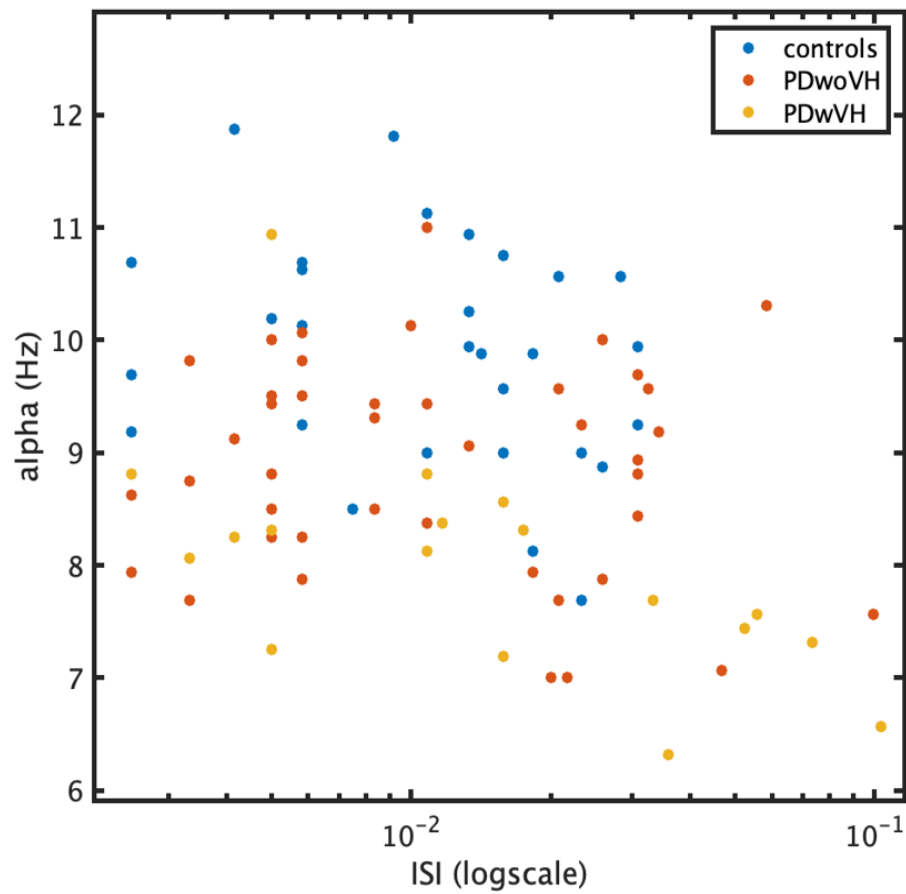
UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

H&Y stage = Hoehn and Yahr stage

\*ทั้ง Pearson and Spearman correlation coefficient

**ผลการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาที่ตำแหน่งอิเล็กโทรด O1,O2 (Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) และระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval)**

ผู้วิจัยได้ทดสอบหาความสัมพันธ์ของทั้งความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาที่ตำแหน่งอิเล็กโทรด O1,O2 (Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) และระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) โดยใช้ Spearman's correlation coefficient พบว่าทั้งสองค่านี้มีความสัมพันธ์กัน โดยค่าที่ได้  $r_s = -0.2292$ ,  $p=0.028$  (รูปภาพที่ 25) บ่งว่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาและระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุดมีความสัมพันธ์ในเชิงลบ



รูปที่ 25 แสดงกราฟจุด บ่งถึงความสัมพันธ์ของความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา (Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) และระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) แกน X แสดงถึง ระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) ในหน่วย มิลลิวินาที (millisecond, ms) โดยปรับเป็น logscale ส่วนแกน Y แสดงถึง ความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) ในหน่วย Hz และจุดสีส้มแสดงถึงกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่มีการมองเห็นภาพหลอน จุดสีเหลืองแสดงถึงกลุ่มพาร์กินสันที่มีการมองเห็นภาพหลอน และจุดสีฟ้าแสดงถึงกลุ่มควบคุม

## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผล

จากผลการวิจัยแบบ cross sectional study เก็บข้อมูลในช่วงเดือน กันยายน 2563 ถึง มกราคม 2564 โดยมีกลุ่มผู้เข้าทดสอบกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสัน มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 70 คน และกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคพาร์กินสันที่มีอายุใกล้เคียงกันทั้งหมด 35 คน รวมทั้งสิ้น 105 คน โดยสัดส่วนของการแบ่งกลุ่มทั้งสองเป็นสองต่อหนึ่ง การทดสอบที่นำมาใช้ในการหาอัตราการเก็บข้อมูลของระบบการมองเห็น(Visual sampling frequency) ประกอบไปด้วยการทดสอบการมองเห็นแสงแฟลช(N-Flash discrimination task) และการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองขณะหลับตาส่วนการมองเห็น (electroencephalogram) โดยผลการศึกษาที่ได้ในแต่ละส่วนไม่ว่าจะเป็นระยะเวลาระหว่างแสงแฟลชกระพริบครั้งแรกและครั้งที่สอง หรือ Interstimulus time interval (ISI) ที่ได้จากการทดสอบการมองเห็นแสงแฟลช(N-Flash discrimination task) และค่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองส่วนการมองเห็นขณะหลับตา หรือ peak of eye closed PDR ที่ได้จากการใช้เครื่องตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram) เมื่อได้ค่าดังกล่าวนำมาเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มเพื่อหาความสัมพันธ์กันทางสถิติ

จากการศึกษาข้อมูลพื้นฐานของแต่ละกลุ่ม(Baseline Characteristic) ไม่ว่าจะเป็นกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มพาร์กินสันพบว่าข้อมูลพื้นฐานมีลักษณะหลากหลาย ข้อมูลชนิดนามบัญญัติ (Nominal scale) เช่น เพศ ข้อมูลที่เป็นอัตราส่วน (Ratio scale) เช่น ระยะเวลาที่เป็นโรคพาร์กินสัน ระยะเวลาการมองเห็นภาพหลอน ข้อมูลที่เป็นระดับอันดับ(ordinary scale) เป็นต้น นำข้อมูลที่ได้มาทดสอบตามวิธีการทางสถิติโดยใช้ Chi-square, T-test, Mann-Whitney U test พบว่าข้อมูลนั้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มพาร์กินสันและกลุ่มควบคุมหรือมีความคล้ายคลึงกันทั้งสองกลุ่ม โดยเกือบทั้งหมดมีกระจายตัวแบบปกติ(Normal distribution) ยกเว้นระยะเวลาการเป็นโรคพาร์กินสัน ปริมาณการใช้ยา levodopa ระยะการดำเนินโรคในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่ถูกวัดด้วย Hoehn and Yahr stage และ ขนาดของยาที่ผู้ป่วยใช้แปลงค่าในรูปแบบเทียบเท่าขนาดยาเลโวโดปา (Levodopa equivalent dose)

จากการศึกษาพบว่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองขณะหลับตา(Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) จากการใช้ electroencephalogram ในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันนั้นมีความถี่ที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ป่วยพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอนก็มีคลื่นความถี่ไฟฟ้าสมองส่วนหลังขณะหลับตาที่ช้ากว่ากลุ่มที่ไม่มีภาพหลอนอีกด้วยซึ่งสนับสนุนทฤษฎีของงานวิจัยนี้ อย่างไรก็ตามเพื่อสืบค้นต่อไปว่าการมองเห็นของกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันมีอัตราเร็ว

ที่ช้ากว่าคนทั่วไปหรือไม่ พบว่า ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด (interstimulus interval) จากการทำ N-flash discrimination task มีแนวโน้มที่จะช้ากว่ากลุ่มควบคุมซึ่งตรงกับผลการทำนาย แต่ทว่าความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามมีความเป็นไปได้ว่าการช้าลงของการมองเห็นด้วยการวัดด้วยวิธีการของงานวิจัยนี้ อาจพบเฉพาะในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะมีปัญหาการมองเห็นภาพหลอนแล้วเท่านั้น ดังนั้นจึงควรที่จะเปรียบเทียบอัตราการมองเห็นระหว่างกลุ่มพาร์กินสันที่มีและไม่มีภาพหลอน เมื่อมาทำการทดสอบโดยใช้ ANOVA เพื่อหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยและเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่าง กลุ่มควบคุม กลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอน และกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่เห็นภาพหลอน พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval)ของทั้ง 3 กลุ่ม นั้นมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่ากลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันที่ไม่เห็นภาพหลอนที่เข้ามาในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคระยะเริ่มต้น ทำให้ระบบการประมวลผล การรับข้อมูล การแสดงข้อมูลโดยเฉพาะระบบการมองเห็นนั้นยังโดนทำลายไม่มากนัก เลยทำให้ไม่เห็นถึงความแตกต่างค่าเฉลี่ยของระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) และในการทดสอบ N-Flash discrimination task เพื่อหาระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลช (interstimulus interval) ในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันจำเป็นจะต้องใช้ระยะเวลาในการทดสอบที่นานกว่านี้ ซึ่งในการทดสอบในการศึกษานี้ใช้การทดสอบ N-Flash discrimination task ในระยะเวลาค่อนข้างสั้นแต่เป็นไปตามขั้นตอนการทดสอบมาตรฐานของการทดสอบแบบขั้นบันได (staircase procedure) ที่เรียกว่า “1-up-2-down staircase procedure” ตามการศึกษาของ Samaha<sup>(18)</sup> ซึ่งในการศึกษานี้อาจจะสั้นไปเลยทำให้ไม่เห็นถึงความแตกต่างของแต่ละกลุ่ม ทั้งสองไม่ว่าจะเป็นระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชและความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองขณะหลับตามีความสัมพันธ์กันทางสถิติ โดยคนที่มีความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองที่สูงจะมีระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชที่น้อย จากผลทดสอบทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าในกลุ่มผู้เข้าทดสอบที่เป็นผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองที่ต่ำกว่านั้นมีความสามารถในการจำแนกแสงแฟลชหนึ่งหรือสองครั้งในการทดสอบ N-Flash discrimination task ได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองที่สูงกว่า อีกทั้งยังได้ว่าตำแหน่งที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้เกิดการจำแนกแสงแฟลชที่แตกต่างกันนั้นเป็นบริเวณสมองส่วนท้ายทอย(Occipital lobe) ซึ่งเป็นตำแหน่งอิเล็กโทรด O1, O2 ตรงกับตำแหน่งที่เก็บข้อมูลความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองและเป็นตำแหน่งที่ทำหน้าที่หลักเกี่ยวข้องกับกระบวนการมองเห็น ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ อ้างอิงจากการศึกษาของ Samaha และคณะ<sup>(18)</sup> พบว่าผู้ที่เข้าร่วมการทดสอบที่มีความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่สูงกว่าจะสามารถที่จะจำแนกแสงแฟลชกระพริบได้ดีกว่าผู้เข้าร่วมการทดสอบที่มีความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาที่มีความถี่ต่ำกว่าและคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟานั้นมีความ



เกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองส่วนการมองเห็น<sup>(18)</sup> ดังนั้นจากผลการศึกษาทั้งหมดของการศึกษานี้ สนับสนุนและตอบคำถามของงานวิจัยฉบับนี้(Primary research question) ที่ว่าความถี่ของคลื่นสมองชนิดแอลฟาในผู้ป่วยพาร์กินสันเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นพาร์กินสันแตกต่างกันหรือไม่ และ สนับสนุนสมมติฐานที่กล่าวไว้ข้างต้นที่เกี่ยวข้องกับความช้าในผู้ป่วยพาร์กินสัน ว่าแท้ที่จริงแล้วกลไกที่อธิบายการเกิดโรคพาร์กินสันที่ทำให้เกิดอาการทั้งเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว(motor symptoms) และไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (non-motor symptoms) เกิดจากจุดเริ่มต้นเดียวกันคือ “ความช้า (Slowness)” ถ้าความช้าเกิดขึ้นกับระบบการมองเห็นจะทำให้เกิดอัตราการรับข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็นที่ช้า อาจส่งผลต่อการประมวลผลของระบบการมองเห็น อาจจะนำไปสู่การมองเห็นภาพหลอน

สำหรับการดำเนินโรคพาร์กินสันโดยใช้การแบบประเมิน UPDRS score ส่วนที่ 3 และ Hoehn and Yahr stage พบว่ามีความสัมพันธ์ความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาส่วนการมองเห็น โดยเป็นสัดส่วนผกผัน คือ การดำเนินโรคที่เป็นมากขึ้น คะแนนของ UPDRS score ส่วนที่ 3 และ Hoehn and Yahr stage เพิ่มขึ้น แต่จะมีความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองส่วนการมองเห็นที่ต่ำลง ซึ่งตรงกับหลายๆการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยพาร์กินสันจะมีคลื่นไฟฟ้าสมองส่วนการมองเห็นชนิดแอลฟาต่ำกว่าคนปกติและสัมพันธ์กับคะแนนของUPDRS score ส่วนที่ 3 และ Hoehn and Yahr stage<sup>(28-30)</sup> จากข้อมูลจากการศึกษานี้อาจจะกล่าวได้ว่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองส่วนการมองเห็นอาจเป็นอีกหนึ่ง biomarker ที่สามารถบอกถึงระยะการดำเนินโรคพาร์กินสันในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว และยังสอดคล้องไปกับการมองเห็นภาพหลอนที่ว่าคะแนนของUPDRS score ส่วนที่ 3 และ Hoehn and Yahr stageที่สูง สัมพันธ์กับการมองเห็นภาพหลอนที่เยอะขึ้นในกลุ่มพาร์กินสันที่มีการมองเห็นภาพหลอนอีกด้วย แต่อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาที่มีผลการศึกษาที่แตกต่างกันคือไม่พบความสัมพันธ์ของการเคลื่อนไหว(motor function) กับคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram)<sup>(29)</sup>

ระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด(interstimulus interval) ซึ่งบ่งถึงอัตราเร็วในการมองเห็น และความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา(Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) ทั้งสองค่ามีความสัมพันธ์กันทั้งทางสถิติ โดยคนที่มีความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองที่สูงจะมีอัตราการมองเห็นที่เร็วกว่า แต่จะพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันจำนวนหนึ่งที่มีความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตาที่สูงและมีระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุดที่ต่ำด้วย อาจจะเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยพาร์กินสันรายนั้นมีระยะการดำเนินโรคของพาร์กินสันที่ไม่มาก(Early stage) มีความตื่นตัวที่ดี (Awareness) และมีสมาธิจดจ่อในการทำการทดสอบ N-Flash discrimination task จึงส่งผลให้ผลของการทดสอบไม่เป็นไปตามคำอธิบายข้างต้น อย่างไรก็ตามว่าในช่วงระยะการดำเนินโรคช่วงแรกของโรคพาร์กินสันนั้นจะยังคงมีอาการเด่นทางด้านอาการเคลื่อนไหว

เป็นหลักซึ่งมีผลในการทำการทดสอบในครั้งนี้<sup>(1, 2)</sup> แต่อย่างไรก็ดีจะเห็นว่าไม่มีผู้เข้าทดสอบในกลุ่มควบคุมคนใดเลยที่มีความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตานั้นน้อยและมีระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุดที่ยาว แสดงให้เห็นถึงความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของการทดสอบที่ใช้ในการทดสอบในครั้งนี้

เหตุที่ทำให้ผู้ป่วยพาร์กินสันในการศึกษานี้มีอัตราการรับข้อมูลมองเห็นที่ช้ากว่าคนปกติ ทางผู้จัดทำอธิบายจากการดำเนินโรคของโรคพาร์กินสันที่มีการสะสมของโปรตีนชนิด alpha synuclein จนเกิดเป็น Lewy's body ที่แพร่ไปตามส่วนต่างๆของสมอง โดยตำแหน่งที่เริ่มจะอยู่ที่ต่อมที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการได้กลิ่น(Olfactory bulb) และนิวเคลียสของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 10 (Dorsal motor 10 nucleus) และกระจายทั่วไปที่บริเวณผิวสมอง(Cortex) ซึ่งเป็นไปตาม Braak staging<sup>(1, 2)</sup> และถ้ามีการสะสมของ Lewy's body ที่ผิวสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น(Occipital cortex) เมื่อนำมาทดสอบหาค่าความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองส่วนการมองเห็น (Occipital lobe)ขณะหลับตา หรือ peak of eye closed PDR ที่ได้จากการใช้เครื่องตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง(electroencephalogram)ก็จะพบว่าช้า มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่สนับสนุนว่าผู้ป่วยพาร์กินสันนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะรูปแบบของคลื่นไฟฟ้าสมอง (pattern of electroencephalogram) โดยที่ในผู้ป่วยพาร์กินสันจะมีคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟา(Alpha activity) และเบต้า(Beta activity) ที่ลดลง คู่ขนานไปกับการเพิ่มขึ้นของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดที่ต่ำ (Theta activity) และเดลต้า(Delta activity) และจะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีอาการร่วมเป็นโรคสมองเสื่อม(Parkinson's disease with dementia) ซึ่งที่ถือว่าเป็นระยะท้ายของโรคพาร์กินสัน(Advance stage)<sup>(31, 32)</sup>

ทางผู้จัดทำมีความเห็นว่าการทดสอบ N-Flash discrimination task และ electroencephalogram อาจจะเป็นอีกวิธีที่สามารถนำมาใช้ในการทดสอบการประมวลผล การรับข้อมูลการมองเห็นในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีปัญหาเรื่องการมองเห็นที่ผิดปกติ อันไม่ได้เกิดจากความผิดปกติของตา ทางจิตเวช และทางสมองที่มีพยาธิสภาพที่อธิบายการมองเห็นที่ผิดปกติได้ ซึ่งผลที่ได้ นั้นอาจจะบ่งถึงการดำเนินโรคในผู้ป่วยพาร์กินสันที่เปลี่ยนแปลงหรือมีพยาธิสภาพที่บริเวณผิวสมองที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็นได้

## 5.2 สรุปผล

การศึกษานี้เราได้หลักฐานทางการเปลี่ยนแปลงทางการมองเห็นและการเปลี่ยนแปลงทางประสาทสรีรวิทยาเพิ่มเติมว่าความเร็วในการประมวลผลของระบบการมองเห็น(processing speed of visual system) ในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันนั้นมีความช้าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่ม

ควบคุมที่อายุเท่ากัน ซึ่งจากหลักฐานใหม่ที่ได้จากการศึกษานี้ทำให้ทราบว่าจริงๆ แล้วจุดเริ่มต้นของ กลไกการเกิดโรคพาร์กินสันนั้นน่าจะเริ่มต้นมาจากจุดเดียวกันคือ “ความช้า” ความช้าที่เกิดขึ้น เกี่ยวข้องกับด้านการเคลื่อนไหว(motor symptoms) เกิด bradykinesia และช้าในการประมวลผล โดยเฉพาะระบบการมองเห็น(non-motor symptoms) และหวังว่าการศึกษานี้จะนำความรู้ไปสู่ การคิดค้นหรือพัฒนาการรักษาผู้ป่วยพาร์กินสันไม่ว่าจะเป็นด้านยาหรือด้านอุปกรณ์การรักษาต่างๆ ที่ จะช่วยให้การประมวลผลของระบบการมองเห็นของผู้ป่วยพาร์กินสันดีขึ้น นำไปสู่การลดลงของ อาการมองเห็นที่ผิดปกติ(Visual disturbance) ในผู้ป่วยพาร์กินสัน ตลอดจนทำให้ผู้ป่วยพาร์กินสันมี คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

### 5.3 ข้อดีของการศึกษา

ข้อดีของการศึกษานี้ประการที่แรก คือ เป็นการประยุกต์นำเอาวิธีการทดสอบที่เป็น การทดสอบทางกายภาพมาช่วยในการวัดการประมวลผลของระบบการมองเห็น ไม่ว่าจะเป็นการทดสอบ N-Flash discrimination task และการทดสอบโดยใช้ electroencephalogram ทำให้ทราบถึงการ ประมวลผลของระบบการมองเห็นในผู้ป่วยพาร์กินสันช้ากว่าคนปกติที่อายุเท่ากันจริง ซึ่งเป็น ประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยพาร์กินสันเนื่องจากอาการทางด้านการมองเห็นที่ผิดปกติในผู้ป่วยพาร์กิน สัน เช่น การมองเห็นภาพหลอน (Visual hallucination) เป็นอาการที่ยังไม่มีการวินิจฉัยและการ รักษาที่ชัดเจน แต่พบว่ามีผลกระทบต่อนักป่วยพาร์กินสันได้ถึง 40-50%<sup>(26)</sup> ซึ่งการที่สามารถวัดการ ประมวลผลของการรับภาพที่เกี่ยวข้องกับระบบการมองเห็นและมีข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษานี้ว่า การประมวลผลของระบบการมองเห็นในกลุ่มผู้ป่วยพาร์กินสันช้ากว่าคนปกตินั้นจะนำไปสู่ความ เจริญก้าวหน้าในการวินิจฉัยและการรักษาโรคพาร์กินสันในอนาคต

ข้อดีของการศึกษานี้ประการที่สอง คือ ในการศึกษานี้มี Power ที่ดีเนื่องจากมี sample size ที่เพียงพอ ส่งผลทำให้ทดสอบสมมติฐานที่ตั้งไว้ตั้งแต่ครั้งแรกได้และมีความแตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ทำให้มั่นใจได้ว่าผู้ที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นตัวแทนของประชากรได้

### 5.4 ข้อด้อยของการศึกษา

ข้อด้อยของการศึกษาคือ ในปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือหรือวิธีการในการวัดการประมวลผลของ ระบบการมองเห็นที่เป็นมาตรฐานสากล (Gold standard) ดังนั้น หลักฐานที่ได้จากการศึกษานี้อาจ

เป็นเพียงข้อมูลหนึ่งในการแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยพาร์กินสันมีแนวโน้มที่จะประมวลผลด้านการมองเห็นที่ช้า และในการศึกษานี้ไม่ได้ทำการทดสอบ visual stimulus ดังนั้นจึงยังไม่สามารถบอกสาเหตุการเกิดได้อย่างชัดเจน(Causal Relation) เพียงแต่ทราบว่าระยะเวลาระหว่างการฉายแสงแฟลชแต่ละจุด (interstimulus interval) และ ความถี่ของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาขณะหลับตา (Peak of eye closed Posterior Dominant Rhythm) นั้นมีความสัมพันธ์กันจริง ต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาก่อนหน้านี้ได้มีผลแล้วว่าทั้งสองอย่างนี้มีความสัมพันธ์กันจริง (8,9,13) โดยการศึกษาก่อนหน้านี้มีการปรับคลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาโดยใช้อุปกรณ์ alternating electrical current (tACS) ที่บริเวณของศีรษะตำแหน่งท้ายทอยตรงกับสมองส่วนการมองเห็นเพิ่ม

การเก็บข้อมูลในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีการมองเห็นภาพหลอนนั้นเป็นเพียงการเก็บข้อมูลจากการใช้การสอบถามกับผู้ป่วยและญาติที่ดูแลแล้วว่ามีหรือไม่มี ดังนั้นข้อมูลที่ได้อาจจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดความอคติได้ ที่เรียกว่า Recall Bias ดังนั้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องปราศจากอคติทางผู้จัดทำได้แก้ไขโดยการสอบถามถึงลักษณะของสิ่งที่เห็น ระยะเวลาที่มองเห็น ความถี่ของการมองเห็นร่วมด้วย

### 5.5 ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาเปรียบเทียบความถี่ของการรับข้อมูล (visual sampling frequency) ของระบบการมองเห็น ช่วงเวลาออกฤทธิ์เต็มที (on phase) และช่วงที่ยายังไม่ออกฤทธิ์ (off phase) ของผู้ป่วยพาร์กินสันเป็นอีกหัวข้อหนึ่งที่น่าสนใจ ที่ส่งผลให้เกิดทราบถึงการเข้ายาที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวในผู้ป่วยพาร์กินสันนั้น มีผลต่อการประมวลผลในระบบการมองเห็นหรือไม่

2. ผู้ป่วยพาร์กินสันอาจได้รับผลกระทบต่อระบบอื่นๆ เช่น ระบบการฟัง ระบบการสัมผัส ระบบความรู้คิด เป็นต้น นี่เป็นอีกจุดที่มีความน่าสนใจที่สามารถนำมาทำเป็นงานวิจัยในอนาคตได้

3. การเปลี่ยนแปลงความถี่คลื่นไฟฟ้าสมองชนิดแอลฟาจะมีผลต่อการลดการเกิดการมองเห็นภาพหลอนภาพหลอนในผู้ป่วยพาร์กินสันหรือไม่

## บรรณานุกรม

1. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Chapter 4 Parkinsonism Clinical features and differential diagnosis. Principles and Practice of Movement Disorders 2011. p. 66-92.
2. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70(6):727-33.
3. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. European Journal of Neurology. 2008;15(s1):14-20.
4. Lou J-S. Physical and Mental Fatigue in Parkinson's Disease. Drugs & Aging. 2009;26(3):195-208.
5. Weinstock ZL, editor Characterization of Parkinsonian Neuropathophysiology and its Modulation by Deep Brain Stimulation in the Behaving, Nonhuman Primate Model 2016.
6. Bhidayasiri R, Wannachai N, Limpabandhu S, Choeytim S, Suchonwanich Y, Tananyakul S, et al. A National Registry to Determine the Distribution and Prevalence of Parkinson's Disease in Thailand: Implications of Urbanization and Pesticides as Risk Factors for Parkinson's Disease. Neuroepidemiology. 2011;37(3-4):222-30.
7. Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. NPJ Parkinsons Dis. 2018;4:21-.
8. Alice Powell, F.R.A.C.P. , Catriona Ireland, F.R.A.C.P. , Simon J.G. Lewis, Ph.D. , F.R.A.C.P. Visual Hallucinations and the Role of Medications in Parkinson's Disease: Triggers, Pathophysiology, and Management. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2020;32(4):334-43.
9. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. Nature Reviews Neurology. 2009;5(6):331-42.
10. Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S, Grill S, Hirsch ES, et al. Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson disease sample. Am J Geriatr Psychiatry. 2012;20(2):123-32.
11. Chunharas C, Rademaker RL, Sprague TC, Brady TF, Serences JT. Separating memoranda in depth increases visual working memory performance. J Vis. 2019;19(1):4-

12. Rademaker RL, Chunharas C, Serences JT. Coexisting representations of sensory and mnemonic information in human visual cortex. *Nature Neuroscience*. 2019;22(8):1336-44.
13. Jacob A, Prasad S, Boggild M, Chandratre S. Charles Bonnet syndrome--elderly people and visual hallucinations. *BMJ*. 2004;328(7455):1552-4.
14. Trojano L, Conson M, Salzano S, Manzo V, Grossi D. Unilateral left prosopometamorphopsia: A neuropsychological case study. *Neuropsychologia*. 2009;47(3):942-8.
15. Vale TC, Fernandes LC, Caramelli P. Charles Bonnet syndrome: characteristics of its visual hallucinations and differential diagnosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014;72:333-6.
16. Kim R, Jun J-S, Baek S-H, Yun C-H, Park S. Postictal Prosopometamorphopsia after Focal Status Epilepticus due to Cavernous Hemangioma in the Right Occipital Lobe. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2016;12:371 - 2.
17. Purves D, Paydarfar JA, Andrews TJ. The wagon wheel illusion in movies and reality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(8):3693-7.
18. Samaha J, Postle Bradley R. The Speed of Alpha-Band Oscillations Predicts the Temporal Resolution of Visual Perception. *Current Biology*. 2015;25(22):2985-90.
19. Nelli S, Itthipuripat S, Srinivasan R, Serences JT. Fluctuations in instantaneous frequency predict alpha amplitude during visual perception. *Nature Communications*. 2017;8(1):2071.
20. Busch NA, Dubois J, VanRullen R. The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception. *J Neurosci*. 2009;29(24):7869-76.
21. Dugué L, Marque P, VanRullen R. The phase of ongoing oscillations mediates the causal relation between brain excitation and visual perception. *J Neurosci*. 2011;31(33):11889-93.
22. VanRullen R, Reddy L, Koch C. The continuous wagon wheel illusion is associated with changes in electroencephalogram power at approximately 13 Hz. *J Neurosci*. 2006;26(2):502-7.
23. Cecere R, Rees G, Romei V. Individual differences in alpha frequency drive

crossmodal illusory perception. *Curr Biol.* 2015;25(2):231-5.

24. Lou JS. Physical and mental fatigue in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging.* 2009;26(3):195-208.

25. Ramírez-Ruiz B, Martí M-J, Tolosa E, Giménez M, Bargalló N, Valldeoriola F, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *European Journal of Neurology.* 2007;14(7):750-6.

26. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Ito K, et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Movement Disorders.* 2004;19(7):801-6.

27. Stephani C, Khan A, Koubeissi M, Paulus W. Sex influences the frequency of the posterior basic alpha rhythm in patients with epilepsy. *Clin Neurophysiol Pract.* 2019;4:85-9.

28. Mostile G, Nicoletti A, Dibilio V, Luca A, Pappalardo I, Giuliano L, et al. Electroencephalographic lateralization, clinical correlates and pharmacological response in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2015;21(8):948-53.

29. Geraedts VJ, Boon LI, Marinus J, Gouw AA, van Hilten JJ, Stam CJ, et al. Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease. A systematic review. 2018;91(19):871-83.

30. He X, Zhang Y, Chen J, Xie C, Gan R, Wang L, et al. Changes in theta activities in the left posterior temporal region, left occipital region and right frontal region related to mild cognitive impairment in Parkinson's disease patients. *International Journal of Neuroscience.* 2017;127(1):66-72.

31. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Pääkkönen A, Riekkinen P, Sr. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;79(3):159-65.

32. Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I, Parmet Y, Korczyn AD. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia.* 1994;5(1):23-8.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ณัชวัลลค์ ตันติธนารัตน์
วัน เดือน ปี เกิด	01 กันยายน 2531
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	2384/167 The Niche Pride Condo ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
ผลงานตีพิมพ์	Clinical features, etiology, and outcomes of treatment of autoimmune hemolytic anemia in HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center
รางวัลที่ได้รับ	-