

ค่าปกติของ P_{300} ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ศิริพร คุณานพรัตน์, พ.บ.

เสก อักษรานุเคราะห์, พ.บ.

ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

บทคัดย่อ

การศึกษาค่าปกติของ P_{300} ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อใช้เป็นค่ามาตรฐานทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มอาสาสมัครที่มีการได้ยินปกติ และไม่มีโรคทางระบบประสาทและจิตเวช เป็นชาย 20 คน หญิง 20 คน อายุระหว่าง 21-44 ปี อายุเฉลี่ย 28.6 ± 5.6 ปี โดยใช้ two-tone auditory discrimination with mental counting technique พบว่าค่าเฉลี่ย latency และ amplitude ระหว่างหูขวาและซ้ายในเพศชายและหญิงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) และเมื่อเปรียบเทียบค่าดังกล่าวระหว่างเพศชายและหญิงก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบค่าดังกล่าวในกลุ่มอายุ <30 ปี กับกลุ่มอายุ >30 ปี ก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.01$) จึงนำค่าที่ได้มาหาค่าเฉลี่ยรวม พบว่าค่า P_{300} latency ปกติ = 286.48 ± 30.39 msec. และ amplitude ปกติ = 4.09 ± 2.25 μ v.

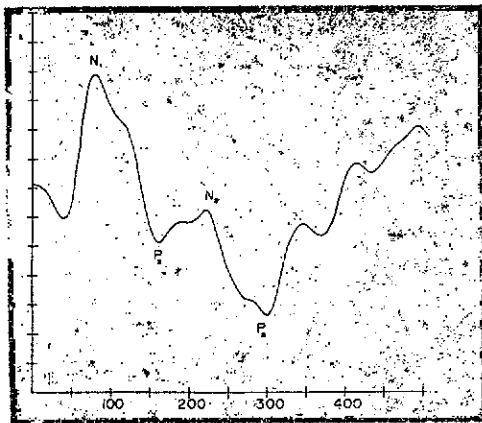
Event - related evoked potentials (ERPs) เป็น evoked potentials ที่ต้องใช้ความนึกคิด ความเข้าใจ (mental activity) หรือเรียกได้ว่าเป็น "The thinking person's evoked potential".⁽¹⁾ ซึ่งใช้ในการศึกษา ขบวนการรับรู้ และเข้าใจ (cognitive processing) จึงนิยมเรียก cognitive ERPs

Cognitive ERPs ถูกค้นพบครั้งแรกโดย Walter และคณะในปี 1964⁽²⁾ โดยพบคลื่นที่เกิดขึ้นระหว่างสิ่งกระตุ้นเตือน (warning stimulus) กับสิ่งกระตุ้นที่เป็นคำสั่ง (imperative stimulus) ซึ่งมีลักษณะคลื่นคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงตามลักษณะที่เปลี่ยนไปของสิ่งกระตุ้น และให้ชื่อว่า Contingent Negative Variation (CNV) ต่อมา Sutton และคณะในปี 1965⁽³⁾ และ 1967⁽⁴⁾ ได้รายงานถึง positive wave ที่เกิดขึ้นไม่คงที่ขึ้นกับลักษณะของสิ่งกระตุ้นด้วย โดยเกิดขึ้นที่ประมาณ 300 msec. หลังจากนั้น ได้มีผู้ศึกษาต่อ ๆ มา จนพอสรุปได้ว่า cognitive ERPs มีลักษณะเป็น long-latency evoked potentials ซึ่งยังไม่ทราบแหล่งกำเนิดแน่นอน บางการศึกษาว่าอยู่ที่สมองส่วน medial temporal lobe บางการศึกษาว่าอยู่ที่ posterior

thalamic nuclei^(5,6) โดยสามารถบันทึกได้คลื่นขนาดใหญ่ที่บริเวณ centroparietal นอกจากนี้ ยังพบว่า ERPs นั้นสามารถกระตุ้นให้เกิดได้หลายทาง เช่น ทางการได้ยิน, การเห็นหรือการสัมผัส⁽⁷⁾ แต่ที่นิยมศึกษากันคือ brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) โดยใช้ "auditory oddball paradigm" โดยอาศัยหลักการให้ผู้ป่วยแยกเสียงกระตุ้นที่มีลักษณะความดัง ความถี่ ของคลื่นที่ต่างกกัน และจัดให้กระตุ้นแบบไม่เป็นจังหวะคงที่ ผลที่ได้ คือ คลื่นซึ่งประกอบด้วย N_1 P_2 N_2 P_3 และ slow wave ซึ่งมีการศึกษาให้ความสนใจกันมาก คือ P_3 หรือ P_{300} นั้นเอง⁽⁸⁾

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสรุปแน่นอนที่เกี่ยวข้องกับ P_{300} แต่เป็นที่ยอมรับว่า P_{300} เกี่ยวข้องกับหน้าที่ในการเข้าใจของภายในสมอง (endogenous cognitive function) โดยมี latency อยู่ระหว่าง 250 ถึง 600 msec.⁽⁷⁾ ขึ้นกับตัวกระตุ้นและตัวแปรของผู้ป่วย⁽⁸⁻¹⁰⁾ เช่น อายุมากขึ้น P_{300} จะมี latency ยาวขึ้น, ตัวกระตุ้นยังคงที่เท่าไรคลื่นยิ่งเล็ก⁽¹¹⁾ หรือความยากง่ายของการแยกตัวกระตุ้น ถ้าแยกยาก latency ยิ่งยาว ขนาดคลื่นยิ่งเล็ก⁽¹²⁾ หรือความใส่ใจต่อตัวกระตุ้น ถ้าไม่สนใจขนาดคลื่นจะเล็กลง จนหายไป⁽¹³⁾

เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ P_{300} เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของขบวนการรับรู้และเข้าใจ จึงมีผู้พยายามศึกษาถึงความผิดปกติของ P_{300} ในผู้ป่วยประเภทต่างๆ ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการเข้าใจเพื่อหาความสัมพันธ์และนำไปสู่การช่วยในการวินิจฉัยโรคบางอย่าง เช่น โรคสมองเสื่อม (dementia), โรคจิตเภท (schizophrenia)⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ เป็นต้น โดยพบว่าผู้ป่วยในโรคเหล่านี้มีค่า P_{300} latency ยาวกว่าคนปกติ และอยู่ระหว่างการศึกษาเพื่อหาความไว (sensitivity) และ ความจำเพาะ (specificity) ในการนำไปใช้วินิจฉัยโรค แต่ก่อนที่จะศึกษาค่า P_{300} ในโรคเหล่านี้ จำเป็นต้องมีค่าปกติ P_{300} ของคนไทยเสียก่อน วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาค่าปกติของ P_{300} ในกลุ่มคนปกติจำนวน 40 คน เพื่อใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการอ้างอิงสำหรับการตรวจผู้ป่วยของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



รูปที่ 1 แสดง wave form ที่ได้จาก two-tone auditory discrimination with mental counting technique

วัสดุและวิธีการ

อาสาสมัครจำนวน 40 คน เป็นชาย 20 คน หญิง 20 คน อายุระหว่าง 21-44 ปี โดยแต่ละรายได้รับการตรวจสอบเพื่อให้มีคุณสมบัติดังนี้ คือ การได้ยินปกติ, ไม่มี ความผิดปกติทางระบบประสาทส่วนกลาง, ไม่มี ความผิดปกติทางจิต (psychosis), ระดับสติปัญญาปกติ (normal cognitive function), ไม่มีประวัติการได้รับยา, สารพิษ หรือสิ่งเสพติด ที่มีผลต่อการรับเสียง หรือระบบประสาทส่วนกลาง อุปกรณ์ที่ใช้ในการศึกษาได้แก่เครื่อง evoked

potentials Neuropack 8 (Nihon Kohden), silver disc electrodes ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1 เซ็นติเมตร ตรวจสอบ impedance อัตราโนมิติด้วยเครื่อง, scrub gel และ paste แบบมาตรฐาน, ความคุมอุณหภูมิห้องเฉลี่ยที่ 22 องศาเซลเซียส และห้องตรวจที่เงียบ ไม่มีเสียงรบกวน

อาสาสมัครทุกรายได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายทั่วไปตามคุณสมบัติข้างต้น จากนั้นให้อาสาสมัครนั่งเก้าอี้มีพนักพิง ผ่อนคลาย หลับตาได้แต่ห้ามหลับ กระตุ้นการได้ยิน โดยใช้ two-tone auditory discrimination with mental counting technique คือ ให้อาสาสมัครฟังเสียงกระตุ้น 2 ชนิด ที่มีความถี่ต่างกัน และกระตุ้นสลับกับแบบไม่เจาะจง โดยให้นับเฉพาะเสียงความถี่ต่ำที่ได้ยิน จนครบ 30 ครั้ง จากนั้นทำการกระตุ้นซ้ำอีก อย่างน้อย 2 รอบ จนได้คลื่นที่ reproducible

ปรับเครื่องดังนี้คือ filter low frequency 500 Hz และ high frequency 2,000 Hz, analysis time 500 msec. target probability 30%, stimulus trial 30 target trials, repetitive rate 1 Hz., intensity 75 dB โดยติด recording montage (10 - 20 system) active ที่ C_3 , reference ที่ A_1 , A_2 และ ground ที่ตำแหน่ง preauricular และตรวจ impedance ให้น้อยกว่า 3,000 Ohm

การวิเคราะห์ทางสถิติ ทำโดย วัดค่า P_{300} latency (วัดจาก stimulation onset จนถึง peak ของคลื่น) และ amplitude (วัดจาก peak ของ N_2 ถึง peak ของ P_{300}) นำมาเปรียบเทียบข้อมูลระหว่าง ข้างขวาและซ้ายของแต่ละเพศ โดยใช้ paired t-test เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างเพศชาย และหญิง โดยใช้ unpaired t-test และเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มอายุ <30 ปี กับกลุ่มอายุ >30 ปี โดยใช้ unpaired t-test

ผลการศึกษา

กลุ่มอาสาสมัครคนไทยปกติ จำนวน 40 ราย เป็นชาย 20 ราย หญิง 20 ราย อายุเฉลี่ย 28.6+5.6 ปี ได้ค่า P_{300} latency และ amplitude ดังตารางต่อไปนี้

เพศ	P ₃₀₀ latency (msec.)		p-value
	ขวา (n=40)	ซ้าย (n=40)	
ชาย	285.15 ± 33.38	286.00 ± 32.60	0.16
หญิง	285.50 ± 29.13	289.15 ± 28.13	8.31

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการศึกษา P₃₀₀ latency ระหว่างข้างขวาและซ้ายในแต่ละเพศ เปรียบเทียบค่า latency และ amplitude ระหว่างข้างซ้ายและขวาในแต่ละเพศ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อถือนัยสำคัญที่ p<0.05 (ดังตารางที่ 1)

เพศ	P ₃₀₀ latency (uv)		p-value
	ขวา (n=40)	ซ้าย (n=40)	
ชาย	3.23 ± 1.18	3.92 ± 2.34	0.12
หญิง	4.25 ± 2.58	4.98 ± 2.42	9.94

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ P₃₀₀ amplitude ระหว่างข้างขวาและซ้าย ในแต่ละเพศ เปรียบเทียบค่า amplitude ระหว่างข้างซ้ายและขวาในแต่ละเพศ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อถือนัยสำคัญที่ p<0.05 (ดังตารางที่ 2)

P ₃₀₀	เพศ		p-value
	ชาย (n=40)	หญิง (n=40)	
latency (msec.)	285.58 ± 32.57	279.99 ± 53.15	0.58
amplitude (uV)	3.57 ± 7.86	4.54 ± 2.44	5.16

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ P₃₀₀ latency และ amplitude ของเพศชายและหญิง เปรียบเทียบค่า latency และ amplitude ระหว่างเพศชายกับเพศหญิง พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p<0.05 (ดังตารางที่ 3)

P ₃₀₀	อายุ		p-value
	< 30 ปี	> 30 ปี	
latency (msec.)	269.72 ± 82.87	278.36 ± 26.06	0.59
amplitude (uV)	4.30 ± 2.74	3.18 ± 1.22	0.04

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ P₃₀₀ latency และ amplitude ระหว่างกลุ่มอายุ <30 ปี กับกลุ่มอายุ >30 ปี

และเมื่อเปรียบเทียบค่า latency และ amplitude ระหว่างกลุ่มอายุ <30 ปี กับกลุ่มอายุ >30 ปี พบว่า ถ้านัยสำคัญทางสถิติที่ P<0.05 P₃₀₀ latency กับอายุ จะไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน P₃₀₀ amplitude กับอายุจะมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าพิจารณาที่ P<0.01 พบว่า ทั้ง P₃₀₀ latency และ P₃₀₀ amplitude กับอายุ

ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังตารางที่ 4 จากการศึกษานี้ทั้งหมด พบว่าค่าเปรียบเทียบทุกค่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสามารถนำค่าทั้งหมดดังกล่าวมาหาค่าเฉลี่ยรวมได้ผล ดังตารางที่ 5

P ₃₀₀	mean ± SD
latency (msec.)	286.48 ± 30.39
amplitude (uV)	4.09 ± 2.25

ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยรวมจากการศึกษา P₃₀₀ latency และ amplitude ในการศึกษาครั้งนี้

บทวิจารณ์

1. เหตุที่ใช้ auditory P₃₀₀ โดยใช้ two-tone auditory discrimination with mental counting technique (ตามวิธีของคณะผู้วิจัย) เพราะเป็นวิธีที่สะดวก อาสาสมัครเข้าใจวิธีและสามารถแยกเสียงกระตุ้นได้ง่ายทำให้เกิดคลื่น P₃₀₀ ได้เกือบทุกครั้ง แต่ข้อควรระวัง คือ อาสาสมัครอาจเผลอหลับหรือมีความสนใจลดลง สังเกตได้จาก wave form จะเล็กลงหรือหายไป ซึ่งเราสามารถทราบได้และทำการกระตุ้นซ้ำใหม่ (หนึ่งการที่ให้คนไข้หลับตาก็เพื่อจะป้องกันสิ่งกระตุ้นทางตาที่จะมาเบี่ยงเบนความสนใจจากเสียงกระตุ้น)

2. ผลการศึกษาในครั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศก่อนหน้านี้⁽⁶⁾ ดังตารางที่ 6 พบว่าได้ค่า P₃₀₀ latency ใกล้เคียงกันทั้งค่าเฉลี่ย และเมื่อบวกค่าเบี่ยงเบนที่ 2SD คือ mean อยู่ระหว่าง 286-330 และ mean ± 2SD มีค่าระหว่าง 350-380 msec. ทั้งนี้ค่าที่ต่างกันบ้างอาจเนื่องมาจากวิธีการและการตั้งเครื่องที่ต่างกันในระยะเยียดซึ่งยังไม่มีการกำหนดวิธีมาตรฐานเดียวกันเพียงแต่อาศัยหลักการเดียวกัน

3. เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่าง P₃₀₀ latency และ P₃₀₀ amplitude กับอายุ ถ้าถือนัยสำคัญทางสถิติที่ p<0.05 พบว่า P₃₀₀ latency กับอายุจะไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน P₃₀₀ amplitude กับอายุจะมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าถือนัยสำคัญที่ p<0.01 พบว่าทั้ง P₃₀₀ latency และ amplitude กับอายุจะไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Brown และ คณะ (1983)⁽⁶⁾ โดยเปรียบเทียบในกลุ่มอายุ < 45 ปี เช่นกัน แต่ถ้าเป็นกลุ่มอายุ > 45 ปี Brown พบว่า latency กับอายุจะมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) โดย latency เพิ่มขึ้น 3.14 msec./ปี แต่ amplitude กับอายุจะมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย latency ที่ยาวขึ้น อธิบายจากการช้าลงของขบวนการนึกคิด (slowing of mental function) เมื่ออายุมากขึ้น

ในการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากจำกัดด้วยเวลาและจำนวนอาสาสมัคร จึงยังไม่มีข้อมูลในกลุ่มอายุ > 45 ปี ซึ่งน่าจะได้ทำการศึกษาต่อไป

สรุป

ค่าปกติของ P₃₀₀ จากการศึกษาค้นคว้านี้ใกล้เคียงกับของต่างประเทศ และวิธีการศึกษาค่อนข้างง่ายใช้เวลาน้อยสามารถนำไปใช้เป็นค่ามาตรฐานในการอ้างอิงของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยได้ค่าปกติดังนี้

	N	X̄	P ₃₀₀		Age	
			SD	mean + 2SD	X̄	SD
Brown et al (1983)	25	304	22.7	349.40	25.8	8.2
Polich et al (1983)	41	310	24.7	359.40	29.2	7.6
Syndulko et al (1982)	20	330	27.2	384.40	29.7	8.9
Goodin et al (1978)	28	318	22.9	363.80	29.4	8.3
Siriporn et al (1996)	40	286.48	30.39	347.26	28.6	5.6

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบค่า P₃₀₀ latency ของการศึกษาค้นคว้านี้กับการศึกษาอื่น ๆ⁽⁶⁾ ในกลุ่มอายุ < 45 ปีเช่นกัน

P_{300} latency = 286.48 ± 30.39 msec.

amplitude = 4.09 ± 2.25 uv

สำหรับ latency ในการนำไปใช้นั้น โดยหลักทั่ว ๆ ไปให้ถือว่าผิดปกติเมื่อเกิน 2SD ซึ่งมีค่าประมาณ 350 msec.

เอกสารอ้างอิง

1. Barrett G. Clinical application of event-related potentials. In: Halliday AM, ed. Clinical neurology and neurosurgery monographs: Evoked potentials in clinical testing. 2nd ed. London : Churchill Livingstone, 1993 : 589-633.
2. Walter WG, Cooper R, Aldrige VJ, Mc. Callum WC, Winter AC. Contingent negative variation: An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature 1964 ; 203: 380-4.
3. Sutton S, Baren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty Science 1965 ; 150 : 1187-8.
4. Sutton S, Tueing P, Zubin J, John ER. Information delivery and the sensory evoked potential. Science 1967 ; 155 : 1436-9.
5. Halgren E, Squire NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Rabb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. Science 1980 ; 210 : 803-5.
6. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1984 ; 59: 72-6.
7. Oken BS. Endogenous event - related potentials. In : Keith H. Chiappa, ed. Evoked potentials in clinical medicine. New York : Raven Press, 1983 : 563-78.
8. Barrett G, Neshigo R, Shibasaki H. Human auditory and somatosensory event-related potentials : Effects of response condition and age. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987; 66 : 409-19.
9. Snyder E, Hillyard SA, Galambos R. Similarity and differences among the P3 waves to detected signals in three modalities. Psychophysiology 1980 ; 17 : 112-22.
10. Polich JM, Starr A. Evoked potentials in aging. In : Albert ML, ed. Clinical neurology of aging. New York : Oxford University Press, 1983.
11. Duncan - Johnson CC, Donchin E. On quantifying surprise : The variation in event-related potentials with subjective probability. Psychophysiology. 1977 ; 14 : 456-67.
12. Fitzgerald PG, Picton TW. Event-related potentials recorded during the discrimination of improbable stimuli. Biological Psychology 1983 ; 17 : 241-76.
13. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials : I evaluation of components. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1974;36 : 179-90.
14. Pfefferbaum A. , Wenegrat BG., Ford JM., Roth WT., Kopell BS.. Clinical application of the P3 component of event-related potentials : II Dementia, Depression and Schizophrenia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1984 ; 59 : 104-24.
15. Pfefferbaum A., Ford JM., Kraemer HC. Clinical utility of long latency "cognitive" event-related potentials (P3). Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990 ; 76 : 6-12.

Normal P₃₀₀ Values at Chulalongkorn Hospital

Siriporn Khunanopparat, M.D.

Sek Aksaranugraha, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

Khunanopparat S, Aksaranugraha S. Normal P₃₀₀ values at Chulalongkorn Hospital. J Thai Rehabil.1997;7(2):

79-84

Abstract

This is a study of normal values of P₃₀₀ at Chulalongkorn Hospital. Forty normal subjects, 20 men and 20 women, age 21-44 years (28.6±5.6 years) were studied by two-tone auditory discrimination with mental counting technique. The normal values (mean±SD) are 286.48±30.39 msec. for P₃₀₀ latency and 4.09±2.25 uV for P₃₀₀ amplitude. The comparisons were made between the right and the left sides (student paired t-test, p<0.05), males and females (student unpaired t-test, p<0.01). The results reviewed no statistical significant difference.