

Wake-up stroke

นพ. ศรวิทย์ เจียรนัยศิลป์, พบ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

Sorawith Jearanaisilp, MD
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital,
Mahidol University

Corresponding Author:
Sorawith Jearanaisilp, MD
270 Ramathibodi Hospital Rama VI Road
Thung Phayathai Rachathewi Bangkok 10400
Email: Sorawith.jea@mahidol.ac.th

Abstract

About 1 in 5 of all strokes occur during sleep. Wake-up stroke, without exact time of symptom onset, awakens with stroke symptoms, remains a therapeutic dilemma. This large group of patients was excluded from the treatment trials and often ineligible for acute reperfusion therapy in current clinical practice. Studies of neuroimaging suggest that many wake-up stroke patients may occur shortly before awakening and thus, patients might be within the therapeutic time-window. Several imaging approaches are suggested to identify wake-up stroke patients likely to benefit from reperfusion therapy, including penumbral imaging, and the diffusion weighted imaging-fluid attenuated inversion recovery (DWI-FLAIR) mismatch. Small case series, observational studies and some pilot studies report no safety concerns in treatment of these wake-up stroke. However, true efficacy and safety cannot be conclude from these studies, ongoing randomized control trials using neuroimaging-based patient selection may identify a group patients with wake-up stroke that likely to benefit from acute reperfusion therapies. The results of these trials will provide guiding clinical evidence and thus, expand treatment options for this large group of ischemic stroke patients in the near future. (*J Thai Stroke Soc.* 2016; 15 (3): 153-162.)

Keywords: Wake-up stroke, neuroimaging, acute reperfusion therapy

Introduction

เป็นที่ทราบดีว่าการรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันในปัจจุบัน ยาละลายลิ่มเลือด ทางหลอดเลือดดำ (intravenous tissue plasminogen activator: IV-tPA) และการรักษา ผ่านทางสายสวนหลอดเลือดแดง (endovascular treatment) ได้กลายเป็นการรักษามาตรฐาน ทำให้มีการพัฒนาแนวทางการรักษาผู้ป่วยอย่างก้าวกระโดด แตกต่างจากในอดีตอย่างสิ้นเชิง¹

แต่อย่างไรก็ตาม ช่วงเวลาที่จะสามารถนำผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษาได้นั้นมีจำกัด เช่น ในกรณี การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ จะได้รับการรับรองและแนะนำให้ใช้ เมื่อสามารถเริ่มรักษาได้ภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการ² นอกจากนี้ การศึกษาล่าสุด ยืนยันให้เห็นว่านัยสำคัญทางสถิติของประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาจะหมดไป หากเริ่มการรักษาหลัง 5 ชั่วโมงด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ³ และภายหลัง 7 ชั่วโมง ด้วยรักษาผ่านทางสายสวนหลอดเลือดแดง⁴ ดังนั้นข้อจำกัดเรื่องของเวลานี้ เป็นเหตุสำคัญที่บ่อยครั้งแพทย์ไม่สามารถให้การรักษาผู้ป่วยได้ ดังนั้นในปัจจุบันจึง ได้มีความพยายามอย่างมาก ที่จะเพิ่มโอกาสการเข้ารับการรักษาของผู้ป่วย หนึ่งในนั้นคือ กรณีผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาที่เกิดอาการแน่ชัด โดยเฉพาะการเกิดอาการขณะตื่นนอน (Wake-up stroke) ซึ่งในเวชปฏิบัติปัจจุบัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ถูกตัดออกจากการรักษาที่ได้ผลที่สุดไปอย่างน่าเสียดาย

Wake-Up Stroke

ผู้ป่วยที่เข้านอนโดยมีอาการปกติดี แต่พบว่าตื่นมาด้วยอาการของโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน (Wake-up stroke: WUS) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยครั้งในเวชปฏิบัติ บางรายงาน กล่าวว่าพบได้ประมาณ 15-25% ของผู้ป่วย^{6,7} แม้ว่าจะยังไม่สามารถอธิบายกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของ WUS ได้อย่างชัดเจนทั้งหมด แต่เชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง ของสรีรวิทยาการควบคุมสมดุลร่างกายที่มีความสัมพันธ์กับวงจรการหลับ-ตื่น (circadian changes of homeostasis) เช่น การแข็งตัวของเลือด แรงควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติ และระดับของสาร catecholamine เป็นต้น ทำให้ในช่วง

เข้าพบการเพิ่มขึ้นของ ความดันโลหิต การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และปัจจัยการแข็งตัวของลิ่มเลือด แต่พบว่ามีการลดลงของกลไก การสลายลิ่มเลือดภายในร่างกายเป็นต้น^{8,9} ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยเหล่านี้ อาจเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งที่ทำให้ กลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงโรคหลอดเลือดสมอง พบอุบัติการณ์ได้บ่อยที่สุดในช่วงเช้าของวัน โดยประมาณการว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในช่วงเช้าจะเพิ่มขึ้นประมาณ 50%เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยทั้งวัน¹⁰ นอกจากนี้ ปัจจัยทางโครงสร้างร่างกายบางประการก็อาจมีส่วนในการเกิด WUS ได้แก่ โรคนอนกรนหยุดหายใจขณะหลับ (Sleep-disordered breathing)¹¹ และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation: AF) เป็นต้น ซึ่งพบว่าโรคนอนกรนหยุดหายใจขณะหลับ แบบรุนแรง (apnea-hypopnea index >30) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด WUS ถึง 6 เท่า¹² และ มีรายงานว่า การตรวจเจอภาวะ AF พบได้มากเป็น 3 เท่าในผู้ป่วยกลุ่ม WUS¹³

จากการที่มาตรฐานการรักษาปัจจุบัน ที่ได้ใช้ระยะเวลาที่แน่นอนหลังเกิดอาการ เป็นตัวชี้วัดหลักในการพิจารณาการรักษา (Time-based criteria) ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะถูกตัดออกจากการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดอุดตันไปทั้งกลุ่ม ทั้งที่เชื่อได้ว่า มีผู้ป่วยบางรายจะได้ประโยชน์จากการรักษา เนื่องจากปัจจุบันยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ ทางคลินิกที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยตรง การศึกษาเชิงระบาดวิทยาโดย Mackey และคณะได้รายงานว่า หากไม่นับเรื่องเวลาที่เกิดอาการเข้ามาเกี่ยวข้องแล้วนั้น จะพบว่า 35.9% ของผู้ป่วย WUS มีลักษณะทางคลินิกที่เข้าข่ายที่จะให้รักษาด้วย thrombolysis ได้¹⁴

Similarities between Wake-Up Stroke and While Awake Stroke

มีหลักฐานทางคลินิก ที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วย Wake-up stroke (WUS) กับ Non wake-up (while awake) stroke นั้นมีความคล้ายคลึงกัน ข้อมูลจาก stroke registry ผู้ป่วย ischemic stroke 1,415 รายพบว่าไม่มีความแตกต่างของลักษณะทางประชากร ความรุนแรง ของstroke สาเหตุของโรค และในแง่ผลการรักษา ในผู้ป่วย WUS เมื่อเทียบกับผู้ป่วย ที่เกิด

อาการช่วงเช้าแต่ทราบเวลาที่เกิดอาการแน่ชัด¹⁵ ในการศึกษาแบบ population based study ผู้ป่วย ischemic stroke 1,854 รายที่มาห้องฉุกเฉิน พบว่า ลักษณะทางคลินิก และผลการรักษาของผู้ป่วย WUS กับ Non WUS ไม่ได้มีความแตกต่างกัน¹⁴ นอกจากนี้ การศึกษาในช่วงหลังๆ ที่ใช้ทั้ง อาการทางคลินิกและภาพทางรังสีวิทยา ก็ล้วนแต่แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วย WUS ส่วนใหญ่ น่าจะเกิดอาการในช่วงใกล้เวลาที่จะตื่นนอน ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ดูเรื่อง early ischemic change ใน CT brain แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วย WUS ที่พบภายใน 3 ชม. หลังตื่นนอน มีลักษณะทางประชากร ปัจจัยเสี่ยง ความรุนแรงของ stroke สัดส่วน ของแต่ละ stroke subtype และ ลักษณะที่พบในภาพถ่ายรังสีวิทยา และ ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score) ไม่ได้แตกต่างจาก กลุ่ม Non WUS¹⁶ การศึกษาที่ใช้ MRI based หรือ CT perfusion ก็แสดงให้เห็นว่า สัดส่วนของผู้ป่วย WUS ที่มี perfusion-diffusion หรือ CTP mismatch และสัดส่วนการมีหลอดเลือดแดงใหญ่อุดตัน ไม่ได้แตกต่างกัน กับกลุ่มที่มาพบใน 3 ชม. หลังเกิดอาการ^{17, 18}

โดยสรุปกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วย WUS จะพบว่ามีลักษณะทางคลินิก และการตรวจ ทางภาพถ่ายรังสีวิทยา ที่โน้มน้าวให้เห็นว่า ช่วงเวลาการเกิดอาการ น่าจะอยู่ใกล้เวลาที่ตื่นนอน ทำให้มีความเป็นไปได้อย่างมากว่าผู้ป่วยเหล่านี้ อาจ มีโอกาสที่จะได้รับประโยชน์ จากการรักษา ด้วยการเปิดหลอดเลือดอุดตัน หากสามารถเลือกผู้ป่วย มาทำการรักษาได้อย่างเหมาะสม

Role of Neuroimaging and Wake-Up Stroke

ประเด็นหลัก ของผู้ป่วย WUS ที่สร้างปัญหาในการดูแลรักษา คือการที่ ไม่ทราบเวลาตอนเกิดอาการที่แน่นอน (“Time Clock”) ดังนั้น บทบาทของ Diagnostic neuroimaging ยิ่งทวีความสำคัญมากขึ้นในกรณีนี้ โดยการใช้ ภาพถ่ายรังสีวิทยา ดูสภาวะเนื้อสมองที่ขาดเลือด (“Image time” or “Tissue imaging Clock”)¹⁹

Noncontrast CT brain (NCCT)

NCCT แม้เป็นมาตรฐานที่เป็นที่ยอมรับในการนำมาใช้วินิจฉัยแยกภาวะ Intracranial hemorrhage (ICH) สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน

แต่ในแง่การแสดงให้เห็น รอยโรคสมองขาดเลือด พบว่า มี sensitivity ที่ต่ำ specificity ที่สูง¹⁹ มีบางรายงานได้ใช้ NCCT เพียงอย่างเดียว มาใช้คัดเลือกผู้ป่วย WUS เพื่อรักษาด้วย IV tPA^{6, 20} ซึ่งโดยหลักการก็คือใช้ NCCT ตัดแยกภาวะ ICH และการดู early ischemic signs ที่มีขนาดมากกว่า 1 ใน 3 ของ บริเวณเนื้อสมองที่รับเลือดหล่อเลี้ยงจาก Middle cerebral artery รวมถึงการใช้ ASPECTS เป็นต้น

ในกรณีที่ ไม่ทราบเวลาที่เกิดอาการแน่ชัดเช่น ดังกรณี Wake-up stroke การใช้ advance imaging techniques อื่นๆเพิ่มเติมย่อมมีบทบาทมากขึ้น แต่ในกรณีที่ ตัดสินใจว่าจะไม่มีการพิจารณาให้ reperfusion treatment แล้ว เบื้องต้นแนะนำให้ทำ NCCT¹⁹ เพื่อการนำมาใช้แยกภาวะ ICH

Identification of Tissue at Risk

ยังเป็นที่ถกเถียงมาอย่างยาวนานสำหรับการใช้ Penumbral imaging ในการคัดเลือก ผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์ในการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดแดง โดยมีประเด็นสำคัญ สร้างความเคลือบแคลงสงสัยคือการตั้งค่ามาตรฐาน การตรวจวัด ขั้นตอนปฏิบัติต่างๆ ในการตรวจและแปลผล รวมไปถึงการปรับใช้ parameter และ threshold ที่เหมาะสมที่สุด ในการค้นหา infarct core และ penumbra tissue ก่อนที่จะนำมาใช้ อย่างแพร่หลายในทางคลินิก^{21, 22} ปัจจุบันเรื่อง Penumbra ยังเป็นในแง่แนวคิด ที่ได้รับการยอมรับว่ามีความเป็นไปได้ แต่มีจุดบกพร่องในการตรวจหาด้วยเทคนิค ที่นิยมใช้ในปัจจุบันหลายประการ และที่สำคัญคือยังขาดหลักฐานประจักษ์ทางคลินิก ที่แสดงให้เห็นประโยชน์ในการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติอีกด้วย²²

Magnetic resonance imaging (MRI) เช่น diffusion-weighted imaging (DWI) และ perfusion imaging ทำให้เราสามารถตรวจหา เนื้อเยื่อสมองที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด infarction โดยการเปรียบเทียบความแตกต่างของรอยโรคใน DWI และ perfusion imaging การศึกษาที่ผ่านมา ได้แสดงให้เห็นว่า Penumbral MRI สามารถนำไปใช้ได้อย่างปลอดภัยในการคัดเลือกผู้ป่วย เพื่อ บริหารยา thrombolysis ในกรณี extended time window^{23, 24} โดยล่าสุดการระบุ perfusion lesion pattern ได้ถูกปรับ และแนะนำให้

กำหนดด้วย $T_{max} \text{ delay} > 6 \text{ sec}$ ร่วมกับ Perfusion-diffusion mismatch ratio > 1.2 และ Infarct core ต้องไม่เกิน 70mL²⁵

ในหลายครั้งการเข้าถึง MRI อาจไม่ใช่ทางเลือกแรก ทำให้ multi-parametric CT เช่น Perfusion CT (CTP) ถูกนำมาใช้มากขึ้น จุดสำคัญที่เป็นปัญหาที่ยังถกเถียงกันอยู่ก็คือ การเลือก parameter และ threshold ที่เหมาะสม โดยต้องเลือกทั้ง ischemic core และ perfusion lesion เช่นที่นำมาใช้ในปัจจุบัน คือ rCBF $\leq 30\%$ หรือ CBV $\leq 2 \text{ mL}/100$ และ MTT $> 145\%$ หรือ $T_{max} > 6s$ ตามลำดับ²⁶

Estimation of stroke lesion age

เนื่องจากมีความชัดเจนอย่างมาก ว่าการการให้ยา tPA มีความปลอดภัย และได้ประโยชน์ ภายในช่วงหน้าต่างเวลาที่จำกัดที่ 4.5 ชั่วโมง ดังนั้นการหา ตัวชี้วัดทาง imaging เพื่อชี้ ว่ารอยโรคนั้นยังอยู่ในห้วงเวลาที่น่าจะยังได้ประโยชน์จากการรักษา จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจมาก จากที่ทราบกันดีว่า การเปลี่ยนแปลงของรอยโรคจากสมองขาดเลือด จะดำเนินตามเวลาที่ผ่านไป ผลการตรวจด้วย MRI จะแสดงลักษณะ และรูปแบบเฉพาะตัว ตั้งแต่ภายในชั่วโมงแรกๆ หลังการขาดเลือด เริ่มจากเมื่อมีความผิดปกติ ในการทำงาน ระดับเซลล์ก็จะพบการลดลงของ apparent diffusion coefficient (ADC) ใน DWI ได้ตั้งแต่ไม่กี่นาทีแรก หลังจากนั้นในระยะเวลา 1-4 ชั่วโมง เมื่อ osmolarity ของเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น จะทำให้เกิดการค่อยๆเพิ่มความบวมของเนื้อเยื่อ จนทำให้เริ่มตรวจพบการเปลี่ยนแปลงได้ด้วย T2-weighted MRI และ fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) จากคุณลักษณะ ที่มีการหน่วงของการเปลี่ยนแปลงของ FLAIR ตามหลัง DWI นี้ ทำให้การตรวจพบรูปแบบของ DWI ผิดปกติ แต่ FLAIR ปกติ (DWI-FLAIR mismatch) นี้พบได้เสมอในชั่วโมงแรกๆ ของการเกิดสมองขาดเลือด ทำให้เกิดแนวคิดในการนำ DWI-FLAIR mismatch มาใช้ในการค้นหา ผู้ป่วยที่น่าจะยังอยู่ในห้วงเวลา 3-4.5 ชั่วโมงแรก ในกรณีของ WUS หรือกรณีของ Stroke ที่ไม่ทราบเวลากำเนิดอาการที่แน่ชัด²⁷

จาก observational study รายงานว่ารูปแบบของ DWI-FLAIR mismatch มี positive predictive value (PPV) ที่สูงในการค้นหาผู้ป่วยที่มีอาการภายใน

3 ชั่วโมง²⁸ ต่อมาการศึกษา แบบ retrospective study ขนาดใหญ่ (PRE-FLAIR) พบว่า DWI-FLAIR mismatch มี PPV ราว 90% ในการจำแนกผู้ป่วยเป้าหมาย ในการให้ยาละลายลิ่มเลือด ที่มาภายใน 4.5 ชั่วโมง²⁹

Imaging Approach in WUS

ในสถานพยาบาลที่มีศักยภาพในการรักษาหรือส่งต่อ หากพบผู้ป่วย WUS ที่ถ้านับจาก เวลาตื่นนอนแล้ว พบว่าอยู่ในข่ายที่สามารถให้การรักษาด้วยเปิดหลอดเลือดได้ ผู้เขียนมีความเห็นว่าผู้ป่วยเหล่านี้สมควรที่จะได้รับการตรวจทางรังสีวิทยาอย่างเต็มที่ที่สุดความสามารถ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ดีที่สุดมาประกอบการตัดสินใจ ร่วมกับผู้ป่วยหรือญาติเป็นรายกรณีๆไป แม้ว่า ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองจะยังไม่แนะนำให้รักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ตาม³⁰

โดยหลักเบื้องต้น เครื่องมือและเทคนิคของภาพถ่ายทางรังสีวิทยาเพื่อตรวจค้นภาวะ WUS ไม่ได้แตกต่างจาก ในกรณี non-WUS โดยจะประกอบด้วย “Parenchymal Imaging” เช่น CT brain หรือ MRI brain และ “Vascular Imaging” เช่น CT angiography (CTA) หรือ MR angiography (MRA) การตรวจด้วย NCCT เป็นมาตรฐานที่ใช้แยกภาวะเลือดออกภายใน กระโหลกศีรษะได้เป็นอย่างดี² สมควรที่จะเลือกใช้เป็นการตรวจแรก คำถามที่สำคัญ สำหรับผู้ป่วย WUS หากไม่พบว่ามีภาวะเลือดออกในสมอง และลักษณะอื่นที่เป็นข้อห้ามของการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือด คือ 1) มีการอุดตันของหลอดเลือดแดงเลี้ยงสมอง หรือไม่ 2) ขนาดของ ischemic core เป็นอย่างไร 3) ischemic core อธิบายอาการทางคลินิกทั้งหมด ในขณะนั้นหรือไม่ และ 4) มีโอกาสการขยายตัวของเนื้อสมองตายมากน้อยเพียงใด

เป้าหมายในการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดก็คือตำแหน่งหลอดเลือดสมองที่อุดตัน ซึ่งสามารถตรวจพบได้ด้วย Noninvasive vascular imaging เช่น CTA หรือ MRA ถ้าพบว่า มีการอุดตันของหลอดเลือดแดงสมองจึงจะพิจารณาการรักษาต่อไป โดยการดูขนาดของ ischemic core ซึ่งสามารถแสดงได้ดีจาก DWI/ADC ใน MRI และ NCCT ที่คุณภาพดี^{31, 32} กรณีที่ตรวจพบขนาดของ ischemic core ที่ใหญ่ ตัวอย่างเช่น ขนาดที่มากกว่า 1/3 ของ middle cerebral artery (MCA)

territory หรือ ASPECTS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 จะเป็นตัวชี้วัดสำคัญ ที่จะพิจารณาไม่ให้เกิดการรักษา³³

ผู้เขียนมีความเห็นว่า การส่งตรวจ Perfusion Imaging ยังไม่เหมาะสมกับเวชปฏิบัติ ในภาวะปัจจุบัน เนื่องจากข้อจำกัดในการส่งตรวจและความยุ่งยากในการแปลผล สิ้นเปลืองเวลา ที่สำคัญคือยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ดีพอในการนำมาใช้ แต่อย่างไรก็ตามในระหว่างที่เรายังไม่มี penumbral imaging อื่นๆ ที่เหมาะสมนั้น การประเมินขนาดของ penumbra นั้นอาจจะทำได้ง่ายกว่าโดยจะใช้อาการทางคลินิก (เช่น NIHSS) ที่แสดงว่ามีพื้นที่ การขาดเลือดของเนื้อสมองมากกว่าขนาดของ ischemic core ที่ได้ประเมินเอาไว้ เรียกว่า “Clinical-Imaging Mismatch” ซึ่งพื่อนำไปพิจารณาพร้อมกับภาวะการอุดตันของหลอดเลือด สมอง (small core-occlusion based paradigm) จะทำให้มีข้อมูลประกอบการตัดสินใจได้มากขึ้นในแง่ การประเมินขนาดของเนื้อสมองที่อาจช่วยไว้ได้ (salvageable brain tissue) ทดแทนการใช้ perfusion Imaging²² นอกจากนี้หลักการประเมินอายุของรอยโรค ด้วย DWI-FLAIR mismatch ในกรณี WUS ก็จะเป็นการใช้ “Image time” ทดแทนเวลาเกิดอาการที่ไม่แน่ชัด โดยอาจช่วยบอกว่าผู้ป่วยรายนั้นๆ น่าจะยังอยู่ในหน้าต่างเวลา ที่ยังสามารถ ได้รับประโยชน์จากการรักษาตามทีกล่าวไว้ในหัวข้อก่อนหน้านี้ เป็นข้อมูลเสริมที่สำคัญที่ได้จาก MRI ที่มีโอกาสเข้าถึงได้มากขึ้นในปัจจุบัน ที่สำคัญคือไม่ได้เสียเวลามากนักและแปลผลได้ทันที

ในปัจจุบันมีความหลากหลายในขั้นตอนและลำดับการเลือกตรวจค้นด้วย ภาพถ่ายรังสี ของโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันในแต่ละสถาบัน เช่น ใช้ CT หรือ MR เป็นหลัก หรือใช้แบบผสมผสานกัน ทั้งนี้ย่อมขึ้นกับการเข้าถึงทรัพยากร และระยะเวลาการรอคอย ของแต่ละสถาบันเป็นปัจจัยสำคัญ โดยทั่วไปอาจกล่าวได้ว่า CT ทำได้ง่ายกว่าเร็วกว่า แต่ MR จะสามารถแปลผลได้ดีกว่า³⁴ แต่อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย MR จะต้องไม่เป็นการถ่วงเวลา ที่ใช้รักษาผู้ป่วยให้ล่าช้า ดังนั้นการใช้ MR ตั้งแต่แรก หรือต่อเนื่องจาก CT อาจจำกัด อยู่ในสถาบันที่มีเครื่อง MR มากเพียงพอที่จะส่งตรวจได้ในทันทีเท่านั้น

Intravenous Thrombolysis in Wake-Up Stroke

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลจาก randomized clinical trials (RCT) ที่จะทำให้สรุป ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ของการบริหารยา tPA ในกรณีของ WUS หรือกรณีที่ ไม่ทราบเวลาเกิดอาการที่แน่ชัด มีข้อมูลจาก case reports และ case series ที่รายงานถึงการบริหารยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วย WUS ด้วยการพิจารณาผลการตรวจ ภาพถ่ายสมอง ด้วยวิธีต่างๆ เช่น CT หรือ multiparametric CT, และ multiparametric MRI

การศึกษา RESTORE เป็น prospective observational study ที่มีการให้ tPA (ทั้งทางหลอดเลือดดำ หลอดเลือดแดง หรือร่วมกัน) ในผู้ป่วย 83 ราย จาก 430 ราย โดยการคัดเลือกด้วย perfusion-diffusion mismatch มากกว่า 20% และ ภาพ FLAIR แสดงผล negative หรือ subtle hyperintensity ผลการรักษาแสดง 44.6% favorable modified Rankin scale (mRS) ที่ 3 เดือน และ พบ symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH)³⁵

การศึกษา ของ Barreto และคณะ (Wake-up stroke investigator) มุ่งแสดงถึงความปลอดภัย ในการบริหารยา tPA ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย WUS 40 ราย (median NIHSS 6.5) ที่เลือกด้วยการดูเพียงลักษณะจาก NC-CT (เช่น ไม่มี hypodensity เกิน 1 ใน 3 ของ middle cerebral artery territory) และให้การรักษาด้วย 0.9 mg/kg ของ rTPA ภายใน ระยะเวลา 3 ชั่วโมง หลังการตื่นนอน ผลการศึกษา ไม่พบผู้ป่วย sICH เลย³⁶

การศึกษา MR WITNESS (NCT01282242) เป็น open-label single-armed observational study โดยใช้ DWI-FLAIR mismatch เลือกให้ tPA ในผู้ป่วย 80 ราย ที่ไม่ทราบเวลาเกิดอาการที่แน่ชัด (71% เป็น WUS) ผลการศึกษา พบ sICH 1 ราย (1.25%)

โดยรวมแล้วข้อมูลจากรายงานการศึกษาแบบ open-label non randomized เหล่านี้ล้วนแต่แสดงถึงความเป็นไปได้ในการใช้ Imaging ในการเลือกให้การรักษา ผู้ป่วย WUS ด้วย IV tPA โดยผลแทรกซ้อนจากการรักษาที่สำคัญคือ sICH ไม่ได้แตกต่างจากการให้ยาในกรณีปกติ^{7, 27} แต่อย่างไรก็ตาม ข้อสรุปเรื่อง

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังต้องอาศัยข้อมูลจาก RCT ต่อไป

Endovascular treatment of Wake-Up Stroke

การศึกษาใหม่ ๆ ได้แสดงถึงประโยชน์ของ endovascular treatment โดยเฉพาะการใช้ stent retriever ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ในการรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน จากหลอดเลือดสมองแดงใหญ่ในสมองอุดตัน แต่การศึกษาเหล่านี้ ไม่ได้มีการนำผู้ป่วย กลุ่มที่ไม่ทราบเวลาเกิดอาการแน่นขัด หรือผู้ป่วย WUS รวมอยู่ในการศึกษาด้วย³⁷

ในการศึกษา ESCAPE แม้จะยอมรับผู้ป่วยที่มีอาการที่ ≤ 12 ชั่วโมง เข้าสู่การศึกษา ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายของ WUS อาจเข้าข่ายตามการศึกษานี้ได้ แต่ทว่าผู้ป่วยเพียง 49 ราย (15%) เท่านั้นในการศึกษานี้ที่เข้าการศึกษาด้วยอาการมากกว่า 6 ชั่วโมง³⁸

ใน WUS การใช้ endovascular treatment มีการรายงานผลที่หลากหลายทั้งด้าน ประสิทธิภาพ และด้านความปลอดภัย รวมถึงข้อมูลเหล่านี้มีข้อจำกัดค่อนข้างมาก ส่วนใหญ่มักจะใช้ ยาละลายลิ่มเลือด (intra-arterial pharmacological thrombolysis) หรือ ใช้ อุปกรณ์ลากดึงลิ่มเลือดยุคแรก³⁹ รายงาน Case series ต่างๆที่ใช้ endovascular treatment ในกลุ่ม ผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาเกิดอาการแน่นขัดเหล่านี้ แม้จะใช้ CTP หรือ MRI ในการคัดเลือกผู้ป่วย พบว่าอัตราการมี good outcome อยู่ระหว่าง 11-50% อัตราการเกิด sICH อยู่ระหว่าง 4-21% ซึ่งดูจะสูงกว่าการให้ tPA ตามปกติ²⁷

เร็ว ๆ นี้ Mokin และคณะได้ทำการศึกษา โดยใช้ อุปกรณ์ stent retriever (Solitaire FR) ในผู้ป่วย WUS 52 ราย ที่คัดเลือกผู้ป่วยด้วย CTP พบว่าสามารถเปิดหลอดเลือดได้สำเร็จ (Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) 2b/3) 69% ได้ผู้ป่วยที่ผลการรักษาดี 48% และมีอัตราการเกิด sICH เท่ากับ 14%⁴⁰

Ongoing Clinical Trials in treatment of Wake-Up stroke

Trials of Intravenous Thrombolysis Using MRI (DWI-FLAIR Mismatch)

การศึกษา Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled trial (WAKE-UP: NCT01525290) เป็นการศึกษาแบบ RCT ที่ทำในหลายประเทศในยุโรป จุดมุ่งหมาย คือต้องการทดสอบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ ยา IV-tPA (ขนาด 0.9 mg/kg) ในผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาที่เกิดอาการแน่นขัด โดยใช้ลักษณะผลการตรวจพบ “DWI-FLAIR mismatch” ในการเลือกผู้ป่วยที่คาดว่าจะยังอยู่ในห้วงเวลาไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง จากเวลาที่เกิดอาการ ร่วมกับมีขนาดรอยโรคจาก DWI ไม่เกิน 100mL หรือ 1/3 ของ MCA territory โดยมีข้อห้ามอื่นๆตามมาตรฐานการใช้ยา tPA การศึกษานี้ใช้ผู้เข้าร่วมราวๆ 800 ราย ผลการศึกษาหลัก ชีวัดด้วย mRS 0-1 ที่ 3 เดือน เบื้องต้นผลประโยชน์ ความปลอดภัย ในระหว่างดำเนินการศึกษา ไม่พบ ประเด็นน่าเป็นห่วงแต่อย่างใด

การศึกษา Thrombolysis for Acute Wake-Up and Unclear-Onset Strokes With Alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS: NCT02002325) ทำในประชากร ญี่ปุ่น 300 ราย โดยใช้ขนาดยา tPA 0.6 mg/kg ซึ่งเป็นขนาดยาที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศญี่ปุ่น การศึกษานี้ใช้ Imaging criteria เดียวกับการศึกษา WAKE-UP

การศึกษา The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial (NOR-TEST: NCT01949948) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด รุ่นใหม่ คือ Tenecteplase 0.4mg/kg เทียบกับ ยา tPA (Alteplase) โดยในการศึกษานี้ นอกจากกลุ่มผู้ป่วยที่ทราบเวลาที่เกิดอาการแน่นขัดภายใน 4.5 และ 6 ชั่วโมงแล้วยังมีกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการภายใน 4.5 ชั่วโมงหลังตื่นนอนร่วมในการศึกษาด้วย โดยใช้หลักการของ DWI-FLAIR mismatch ในการคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มนี้

Trials of Intravenous Thrombolysis Using Penumbra Imaging

การศึกษา EXTEND (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits: NCT01580839) เป็นการศึกษาแบบ RCT เทียบระหว่าง tPA (0.6-0.9mg/kg) กับยาหลอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่นอก time window ปกติ (3-4.5 ชั่วโมง) แต่ไม่เกิน 9 ชั่วโมง กลุ่มผู้ป่วยที่เป็น WUS สามารถเข้าร่วม การศึกษาได้ หาก เวลาจากจุดกึ่งกลางระยะเวลาที่หลับ (นับจากเวลาเข้านอนถึงเวลาตื่นนอน) ไม่เกิน 9 ชั่วโมงก่อนการเริ่มรักษา การศึกษานี้คัดเลือกผู้ป่วยด้วย penumbral imaging (MRI หรือ CTP โดยกำหนด $T_{max} > 6s$ และ DWI หรือ CBF ในการระบุ perfusion และ core) penumbral pattern คือ Penumbra:core ratio > 1.2 และ absolute difference $> 10mL$ โดยจะตัดผู้ป่วยที่มี infarct ขนาดใหญ่คือ $> 70mL$ การศึกษานี้จะดำเนินการในออสเตรเลีย และเอเชีย ใช้กลุ่มตัวอย่าง 400 ราย

การศึกษา ECASS-4: ExTEND (European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits)⁴¹ เป็นการศึกษาในยุโรป โดยมีรูปแบบและการดำเนินการคล้ายกับการศึกษา EXTEND แต่ใช้เฉพาะ MRI เท่านั้นในการเลือกผู้ป่วย และใช้ tPA ขนาด 0.9 mg/kg คาดว่าจะใช้ผู้เข้าร่วม 264 ราย

Trials of Endovascular Treatment in Unknown Time Window

การศึกษา Diffusion Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention (DAWN: NCT02142283) เป็น prospective RCT ที่จะใช้ mechanical thrombectomy (Trevo) เทียบกับ การรักษามาตรฐาน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ทราบเวลาที่เกิดอาการแน่นขัด (last seen normal 6-24 ชั่วโมง) และมีหลอดเลือดอุดตันใน anterior circulation การศึกษานี้คัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาด้วย "Clinical-Imaging Mismatch" โดยเทียบ ขนาดของ infarct core ที่ได้จาก DWI หรือ rCBF กับ NIHSS คาดว่า จะใช้ผู้เข้าร่วม รวๆ 500 ราย

การศึกษา Perfusion Imaging Selection of Ischemic Stroke Patients for Endovascular Therapy (POSITIVE: NCT01852201) เป็นการศึกษาที่ต้องการทดสอบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ mechanical thrombectomy ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการ ด้วยหลอดเลือดแดงใหญ่ในสมองอุดตันไม่เกิน 12 ชั่วโมง ซึ่งผู้ป่วย WUS สามารถ เข้าสู่การศึกษานี้ได้ ถ้า last seen normal ไม่เกิน 12 ชั่วโมง การคัดเลือกผู้ป่วย ทำโดยใช้ข้อมูล Penumbra pattern จาก MRI หรือ CT คาดว่าจะใช้ผู้เข้าร่วมราวๆ 750 ราย

Conclusion

ผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ทราบเวลาที่เกิดอาการแน่นขัด ยังเป็นปัญหา ในการให้การรักษาที่เหมาะสมในปัจจุบัน เนื่องจากไม่มีข้อมูล จากการศึกษาทางคลินิก ที่ดีพอจะแนะนำการรักษาโดยการเปิดหลอดเลือดแดง(Reperfusion therapy) เช่น การให้ยาละลายลิ่มเลือด หรือการรักษา ผ่านสายสวนหลอดเลือดแดงกับผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าหากไม่นับเรื่องเวลาที่เกิดอาการเข้ามาเกี่ยวข้องแล้วนั้น จะพบว่า รวหนึ่งในสามของผู้ป่วย WUS มีลักษณะทางคลินิกที่เข้าข่ายที่จะให้รักษาด้วย thrombolysis ได้

แนวโน้มในปัจจุบัน แนวทางการคัดเลือกผู้ป่วยด้วยการใช้ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา น่าจะเป็นเครื่องมือที่นำมาใช้ประกอบการตัดสินใจในการนี้ได้ดี ไม่ว่าจะเป็นใช้หลักการ ของการประเมินอายุของเนื้อสมองตาย โดยใช้ MRI (DWI-FLAIR mismatch) หรือการใช้ Penumbra imaging ก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นถึงความสะดวก และปลอดภัย ในการใช้ภาพถ่ายทางรังสีวิทยาคัดเลือกผู้ป่วยเหล่านี้เพื่อเข้ารับการรักษา แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวยังไม่เพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้ยาละลายลิ่มเลือด หรือการรักษา ผ่านสายสวนหลอดเลือดแดง ผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่ทราบเวลาที่เกิดอาการแน่นขัดรวมถึงผู้ป่วย WUS เป็นกรณีทั่วไปในปัจจุบัน

หลักฐานทางคลินิกจาก RCT ขนาดใหญ่ที่กำลังดำเนินการศึกษาอยู่ ล้วนแต่ใช้ ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา ไม่ว่าจะเป็น DWI-FLAIR หรือ Penumbra Imaging ในการคัดเลือก ผู้ป่วย ย่อมเป็นการแสดงให้เห็นถึงถึง

บทบาทการใช้ “tissue clock” ในการค้นหากลุ่มผู้ป่วยที่น่าจะได้รับประโยชน์จากการรักษา ผู้เขียนเชื่อมั่นเป็นอย่างยิ่งว่า ในอนาคตอันใกล้นี้ เราจะมีข้อมูลที่มีมากขึ้นในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างแน่นอน และมีความเห็นว่า ในสถานพยาบาลที่มีศักยภาพนั้น ก่อนที่จะพิจารณาตัดผู้ป่วย WUS ที่ยังอยู่ในข่าย ที่จะให้การรักษาด้วยเปิดหลอดเลือดนับจากเวลาที่ตื่นนอน จากการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดไป สมควรเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทำการตรวจค้นทางรังสีวิทยาอย่างเต็มที่ที่สุดความสามารถ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ดีที่สุดมาประกอบการตัดสินใจการรักษาาร่วมกัน

Reference

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(10):3020–35.
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.
3. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929–35.
4. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279–88.
5. Barreto AD. Intravenous thrombolytics for ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):388–99.
6. Barreto AD, Martin-Schild S, Halleivi H, Morales MM, Abraham AT, Gonzales NR, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke*. 2009;40(3):827–32.
7. Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front Neurol*. 2014;5:35.
8. Irokawa M, Nishinaga M, Funayama H, Ikeda U, Shimada K. Effect of a Change in the Sleep/Wake Cycle on the Diurnal Variation of Fibrinolytic Parameters. *J Thromb Thrombolysis*. 1998;5(2):165–8.
9. Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med*. 2007;8(6):668–80.
10. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*. 1998;29(5):992–6.
11. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006;37(4):967–72.
12. Hsieh SW, Lai CL, Liu CK, Hsieh CF, Hsu CY. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. *J Neurol*. 2012;259(7):1433–9.
13. Riccio PM, Klein FR, Pagani Cassará F, Muñoz Giacomelli F, González Toledo ME, Racosta JM, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation linked to wake-up stroke and TIA: hypothetical implications. *Neurology*. 2013;80(20):1834–40.
14. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, Alwell K, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*. 2011;76(19):1662–7.
15. Denny MC, Boehme AK, Dorsey AM, George AJ, Yeh AD, Albright KC, et al. Wake-up Strokes Are Similar to Known-Onset Morning Strokes in Severity and Outcome. *J Neurol Neurol Disord*. 2014;1(1).
16. Roveri L, La Gioia S, Ghidinelli C, Anzalone N, De Filippis C, Comi G. Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue

- plasminogen activator treated stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(6):703–8.
17. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke.* 2002;33(4):988–93.
 18. Silva GS, Lima FO, Camargo EC, Smith WS, Singhal AB, Greer DM, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(4):336–42.
 19. Wintermark M, Sanelli PC, Albers GW, Bello J, Derdeyn C, Hetts SW, et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(11):E117–27.
 20. Barreto AD, Fanale CV, Alexandrov AV, Gaffney KC, Vahidy FS, Nguyen CB, et al. Prospective, open-label safety study of intravenous rtPA in wake-up stroke. *Ann Neurol.* 2016.
 21. Lev MH. Perfusion imaging of acute stroke: its role in current and future clinical practice. *Radiology.* 2013;266(1):22–7.
 22. Goyal M, Menon BK, Derdeyn CP. Perfusion imaging in acute ischemic stroke: let us improve the science before changing clinical practice. *Radiology.* 2013;266(1):16–21.
 23. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol.* 2006;60(5):508–17.
 24. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebach JB, Fiehler J, et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials. *Stroke.* 2006;37(3):852–8.
 25. Olivot JM, Mlynash M, Thijs VN, Kemp S, Lansberg MG, Wechsler L, et al. Optimal Tmax threshold for predicting penumbral tissue in acute stroke. *Stroke.* 2009;40(2):469–75.
 26. Davis S, Donnan GA. Time is Penumbra: imaging, selection and outcome. The Johann Jacob wepfer award 2014. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(1):59–72.
 27. Thomalla G, Gerloff C. Treatment Concepts for Wake-Up Stroke and Stroke With Unknown Time of Symptom Onset. *Stroke.* 2015;46(9):2707–13.
 28. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol.* 2009;65(6):724–32.
 29. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tourdias T, Wu O, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4·5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):978–86.
 30. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(2):581–641.
 31. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet.* 2000;355(9216):1670–4.
 32. Saur D, Kucinski T, Grzyska U, Eckert B, Eggers C, Niesen W, et al. Sensitivity and interrater agreement of CT and diffusion-weighted MR imaging in hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(5):878–85.
 33. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevrick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the

- Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(8):1534–42.
34. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S75–95.
35. Kang DW, Sohn SI, Hong KS, Yu KH, Hwang YH, Han MK, et al. Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE): a prospective multicenter study. *Stroke.* 2012;43(12):3278–83.
36. Barreto AD, Fanale CV, Alexandrov AV, Gaffney KC, Vahidy FS, Nguyen CB, et al. Prospective, open-label safety study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in wake-up stroke. *Ann Neurol.* 2016.
37. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723–31.
38. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019–30.
39. Buck D, Shaw LC, Price CI, Ford GA. Reperfusion therapies for wake-up stroke: systematic review. *Stroke.* 2014;45(6):1869–75.
40. Mokin M, Kan P, Sivakanthan S, Veznedaroglu E, Binning MJ, Liebman KM, et al. Endovascular therapy of wake-up strokes in the modern era of stent retriever thrombectomy. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(3):240–3.
41. Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, Eschenfelder CC, Donnan GA, Leys D, et al. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND. *Int J Stroke.* 2016;11(2):260–7.

บทคัดย่อ

ราว 1 ใน 5 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจะพบอาการขณะตื่นนอน (wake-up stroke) ซึ่งปัญหาในการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ คือการที่ไม่สามารถระบุเวลาที่แน่นอนของการเกิดอาการได้ ทำให้ในปัจจุบันผู้ป่วยเหล่านี้มักจะพลาดจากการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดแดงอุดตันไป ที่ผ่านมามีการศึกษาที่ใช้ภาพทางรังสีวิทยาแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันส่วนใหญ่จะเกิดอาการขึ้นก่อนเวลาตื่นนอนไม่นานนัก ทำให้ในความเป็นจริงแล้วผู้ป่วยสมองขาดเลือดกลุ่มนี้อาจจะอยู่ในช่วงเวลาที่ยังสามารถให้การรักษาได้ การใช้ภาพทางรังสีวิทยา เช่น penumbral imaging และ การความแตกต่างกัน ของรอยโรคที่ปรากฏในภาพ DWI-FLAIR อาจช่วยในการค้นหาผู้ป่วยที่น่าจะได้รับประโยชน์ จากการรักษาได้ รายงานจากการศึกษาขนาดเล็กๆและการศึกษานำร่องที่ผ่านมานี้พบ ประเด็นเรื่องความปลอดภัยจากการรักษาแต่อย่างใดก็ตามประสิทธิภาพและความปลอดภัย ของการรักษาด้วยการเปิดหลอดเลือดแดงอุดตันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้จะเป็นหลักฐานประจักษ์ทางคลินิกที่ช่วยทำให้การรักษา ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบทำได้ได้อย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากขึ้นภายในอนาคตอันใกล้

คำสำคัญ: โรคสมองขาดเลือด หลอดเลือดแดงเลี้ยงสมองตีบ พบอาการขณะตื่นนอน ภาพทางรังสีวิทยา การเปิดหลอดเลือดแดงอุดตัน