

บทความพิเศษ

แนวทางใหม่ในการประเมินและวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์

ก้องเกียรติ ภูณท์กัณฑกร

บทคัดย่อ

ภาวะสมองเสื่อมเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ และมีแนวโน้มสูงขึ้นตามโครงสร้างประชากรที่เปลี่ยนแปลงที่มีผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยโรคอัลไซเมอร์เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ผู้ป่วยมีความบกพร่องด้านสมรรถภาพสมองในหลายด้าน และมีผลต่อการดำรงชีวิตประจำวัน การประเมินและวินิจฉัยที่ถูกต้องจึงมีความสำคัญมากในการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ โดยต้องแยกโรคทางกายหรือจิตเวชที่อาจรักษาให้กลับเป็นปกติได้ออกไปก่อนที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคเหตุความเสื่อมของสมอง อาจตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้ได้การวินิจฉัยตามเกณฑ์มาตรฐานของแต่ละโรค เกณฑ์เหล่านี้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ตามข้อมูลงานวิจัยทางพยาธิสรีรวิทยาที่ก้าวหน้าขึ้น โดยใช้ตัวชี้วัดทางชีววิทยาประกอบเพื่อให้การวินิจฉัยได้เร็วกว่าก่อน โดยหวังที่จะมีการพัฒนาการรักษาที่ได้ผลขึ้นหรืออย่างน้อยสามารถชะลอโรคได้

คำสำคัญ: ภาวะสมองเสื่อม, โรคอัลไซเมอร์, การประเมิน, เกณฑ์การวินิจฉัย

บทนำ

ภาวะสมองเสื่อม (dementia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยมีความบกพร่องด้านสมรรถภาพทางสมอง ทั้งในด้านความจำและการรู้คิด (cognition) เช่น การใช้ภาษา ทักษะในการดำรงชีวิตประจำวัน การรับรู้สิ่งแวดล้อม การตัดสินใจวางแผนโดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นมีผลต่อการดำรงชีวิตประจำวันสังคมและอาชีพ ซึ่งอาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นช้าๆ ค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งต่างจากภาวะเพ้อ (delirium) ที่มักเกิดอย่างรวดเร็ว และมีสาเหตุโรคทางกายอื่นๆ เป็นสาเหตุหลัก

วิทยาการระบาด

อุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์ที่เป็นสาเหตุหลักของภาวะสมองเสื่อมนี้สูงขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นเป็น ๒ เท่า ทุกๆ ๕ ปี ของอายุ ที่เพิ่มขึ้นจาก ๖๐ ปี จำนวนผู้ป่วยทั่วโลกจะเพิ่มเป็น ๒ เท่าทุก ๒๐ ปี จนถึง ๘๑.๑ ล้านคนในปี ค.ศ. ๒๐๕๐ ส่วนใหญ่อยู่ในประเทศกำลังพัฒนาในทวีปเอเชีย* ในสหรัฐอเมริกามีการประมาณความชุกของภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า ๗๐ ปี ถึงร้อยละ ๑๔.๗ ในปี ค.ศ. ๒๐๑๐ และมีค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยต่อปี ราวละประมาณ ๔๐,๖๘๙ - ๕๖,๒๘๐ ดอลลาร์ คิดเป็นทั้งประเทศราว ๑๕๗ - ๒๑๕ พันล้านดอลลาร์ต่อปี ซึ่งเทียบเท่ากับโรคหัวใจและหลอดเลือด และมะเร็ง* ในประเทศไทยเองมีการสำรวจในชุมชนพบประมาณร้อยละ ๔๙.๘๒ ในประชากรที่มีอายุมากกว่า ๕๐ ปี*

สาเหตุของภาวะสมองเสื่อม

ชนิดที่พบบ่อย แบ่งได้เป็น ๒ กลุ่มหลักได้แก่

๑. โรคที่เกิดจากความเสื่อมของอวัยวะระบบประสาท เช่น

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease, AD)

ผู้ป่วยโรคนี้เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในช่วงแรก มักมีปัญหาทางด้านความจำก่อนโดยเฉพาะความจำระยะสั้น ต่อมาจึงมีปัญหาความจำระยะยาวโดยมีอาการค่อยเป็นค่อยไป ผู้ป่วยมักไม่ค่อยทราบความเปลี่ยนแปลงนี้ ต่อมาญาติหรือผู้อื่นจะเริ่มสังเกตเห็นการที่ผิดปกติได้ ระยะต่อมาอาจมีอาการด้านจิตเวช เช่น ซึมเศร้า วิตกกังวล อารมณ์เปลี่ยนแปลง เมื่อโรคดำเนินมากขึ้น ผู้ป่วยจะไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันมากขึ้น เช่น ประสาทหลอน หวาดระแวง เหยยเมย จนพูดหรือสื่อสารแทบไม่ได้ เคลื่อนไหวลำบากและเสียชีวิตในที่สุด ในเวลาราว ๑๐ - ๑๕ ปี* ในที่นี้จะกล่าวถึงโรคอัลไซเมอร์เป็นหลักและจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

โรคสมองเสื่อมเหตุหลอดเลือด (vascular dementia, VaD)

โรคนี้พบเป็นอันดับสอง รองจากโรคอัลไซเมอร์ และพบร่วมกับโรคอัลไซเมอร์ได้บ่อย (mixed dementia) โดยมักมีอาการตามหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองไม่ว่าจะเป็นชนิดขาดเลือด (cerebral infarction) หรือหลอดเลือดสมองแตกทำให้มีเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage) อาการส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วหรือทรุดลงเป็นลำดับขั้น มีอาการเปลี่ยนแปลงขึ้นลง ผู้ป่วยมักมีปัจจัยเสี่ยงด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม ตรวจร่างกายพบความผิดปกติของสมองเฉพาะที่ (focal neurological deficit)

อย่างไรก็ตาม โรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (small vessel disease) ทำให้เกิดการตายของเนื้อสมองเป็นหย่อมๆ โดยเฉพาะที่ใยประสาท (white matter) จึงอาจมีอาการค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งจะขัดขวางและทำให้การเชื่อมต่อของสมองส่วนต่างๆ ผิดปกติ การทำงานของสมองจึงช้าลง เกิดอาการถดถอยด้านการตัดสินใจ (executive dysfunction หรือ psychomotor retardation) คล้ายกับโรคสมองเหตุความเสื่อมได้* การวินิจฉัยสาเหตุโรคหลอดเลือดสมองนี้ จำเป็นต้องใช้การตรวจสมองด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอ็มอาร์ไอ เพื่อยืนยันรอยโรคข้างต้น

จากข้อมูลข้างต้นจึงเกิดแนวคิดใหม่ด้านภาวะการรู้คิดเสื่อมเหตุหลอดเลือด (vascular cognitive impairment) เพื่อเน้นถึงความสำคัญของโรคหลอดเลือดสมองต่อภาวะสมองเสื่อมที่ น่าจะป้องกันหรือลดความรุนแรงของอาการสมองเสื่อมได้* ถึงแม้ว่าโรคนี้อาจเกิดพร้อมกับโรคเหตุความเสื่อมอื่น การบำบัดรักษาโรคหลอดเลือดสมองมีผลให้ธรรมชาติของโรคสมองเสื่อมในภาพรวมเป็นไปในทางที่ดีขึ้น แนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงเน้นในการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองตลอดจนโรคหัวใจและหลอดเลือด

โรคสมองเสื่อมที่พบลูอิบอดี (dementia with Lewy bodies, DLB)

ภาวะนี้เกิดจากการสะสมของลูอิบอดี (Lewy body) ซึ่งอยู่ในเซลล์ประสาท บางรายเกิดจากยีนกลายพันธุ์ ผู้ป่วยมักมีอาการสมองเสื่อมร่วมกับการเคลื่อนไหวผิดปกติ คล้ายโรคพาร์กินสัน (parkinsonism) ซึ่งมักเกิดพร้อมกันหรือห่างกันไม่เกิน ๑ ปี ลักษณะพิเศษในผู้ป่วยเหล่านี้ คือมีอาการเห็นภาพหลอน (visual hallucination) มีอาการทางสมองอื่นๆ ลงๆ อาจมีความผิดปกติทางการนอนหลับในช่วงที่มีการเคลื่อนไหวของตาเร็ว (REM sleep behavioral disorder) ลมง่าย หลงผิด ประสาทเสรีผิดปกติ และผู้ป่วยมักไวด่อ

ยาต้านโรคจิตที่ทำให้อาการพาร์กินสันแย่ลงได้มากหากได้รับยาในกลุ่มนี้ (neuroleptic hypersensitivity)^๗ เนื่องจากโรคนี้มีพยาธิสรีรวิทยาที่ใกล้เคียงกับโรคพาร์กินสันมาก และผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเองในระยะท้ายอาจมีอาการสมองเสื่อมเกิดขึ้นตามมา (Parkinson's disease dementia) จึงเชื่อว่าโรคทั้งสองนี้เป็นโรคเดียวกันแต่แสดงออกเป็นอาการในช่วงแรกที่แตกต่างกัน^๘

โรคสมองเสื่อมชนิดฟรอนโตเทมพอรัล (frontotemporal dementia, FTD)

โรคนี้พบได้น้อย มักพบในผู้ป่วยวัยกลางคนอาการเริ่มต้นมักเป็นด้านการควบคุมอารมณ์ การเข้าสังคม การตัดสินใจผิดปกติ มีอาการซึมเศร้า เฉยเมย การกินหรือการใช้ภาษาผิดปกติ เป็นอาการเด่น ซึ่งต่างจากโรคอัลไซเมอร์ที่มีปัญหาด้านความจำเด่น โรคนี้มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาเท่าไรนัก โดยให้การรักษาตามอาการยาต้านจิตเวช เช่น ใช้ยาต้านเศร้า ที่พอช่วยบรรเทาอาการได้บ้าง^{๙, ๑๐}

๒. โรคทางกายหรือจิตเวชที่อาจรักษาให้กลับเป็นปกติได้ (potentially reversible dementia)

ผู้ป่วยมักมีโรคทางกายหรือทางจิตเวชอื่นที่แสดงอาการสมองเสื่อม ร่วมกับอาการโรคเดิม เช่น ภาวะทุพโภชนาการหรือพร่องวิตามิน (เช่น วิตามินบี ๑, บี ๑๒) ภาวะพร่องไทรอยด์ (hypothyroidism) ผลหรือพิษจากยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทโรคทางประสาทศัลยศาสตร์ เช่น เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นดราซินิดเรื้อรัง (chronic subdural hematoma) ภาวะน้ำคั่งในโพรงสมองที่มีความดันปกติ (normal pressure hydrocephalus) โรคทางจิตเวช (เช่น ซึมเศร้าวิตกกังวล)^{๙, ๑๐} การบำบัดรักษาโรคข้างต้นจะทำให้อาการสมองเสื่อมดีขึ้นได้มาก ดังนั้น การตรวจเบื้องต้นในผู้ป่วยที่มีอาการสมองเสื่อมจึงทำเพื่อแยกโรคเหล่านี้ออกไปนั่นเอง

การประเมินและการตรวจเพิ่มเติม

การตรวจนี้จะทำเพื่อหาสาเหตุของภาวะสมองเสื่อมที่อาจรักษาให้กลับเป็นปกติได้ ช่วยยืนยันการวินิจฉัยหรือแบ่งประเภทของโรค และประเมินภาวะพื้นฐานโรคร่วมหรือปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนและระหว่างการรักษา โดยแบ่งการตรวจประเมินเป็น ๓ กลุ่มหลัก ดังนี้

๑. การประเมินผู้ป่วยในภาพรวม

มีประเด็นต่างๆ ที่ควรกระทำตั้งแต่แรก และระหว่างการรักษาโดยทำจากการซักประวัติการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- การใช้ชีวิตประจำวัน (activities of daily livings) ทั้งในด้านกิจวัตรประจำวันพื้นฐาน (เช่น การขับถ่าย ดูแล

ความสะอาด การกิน การแต่งตัว) และกิจวัตรที่ต้องใช้เครื่องมือประกอบ (เช่น การรับประทานยา การใช้โทรศัพท์ การใช้เงิน การประกอบอาหาร)

- การรู้คิดหรือสติปัญญา มักใช้แบบทดสอบมาตรฐานในการประเมินเบื้องต้นและติดตามการรักษาที่ใช้บ่อย เช่น Mini-Mental State Examination (MMSE) หรือ Thai Mental State Examination (TMSE) ซึ่งมีคะแนนเต็ม ๓๐ คะแนน และใช้เกณฑ์ที่ ๒๓ คะแนนในการวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม^{๑๑} ในระยะผู้ป่วยที่ไม่มั่นใจหรือมีอาการน้อยอาจพิจารณาตรวจทางประสาทจิตวิทยาขั้นต้น

- ภาวะผิดปกติของอารมณ์และพฤติกรรม ในช่วงแรกมักมีอาการน้อย เช่น เฉยเมย ซึมเศร้า ที่อาจเกิดขึ้นก่อนโรคอัลไซเมอร์ แต่ระหว่างการดำเนินโรคความผิดปกตินี้จะเด่นชัดขึ้น เช่น หลงผิด หูแว่ว ประสาทหลอน กระวนกระวาย ก้าวร้าว นอนไม่หลับ เติบโตเฟ้นฟ่าน ซึ่งจำเป็นต้องบำบัดรักษาด้วยการใช้ยา และไม่ใช้ยาร่วมกัน

๒. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน

การตรวจที่ควรทำในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count) ระดับน้ำตาล อิเล็กโทรไลต์ การทำงานของตับ-ไต ระดับ TSH และฮอร์โมนต่อมไทรอยด์ การติดเชื้อซิฟิลิส การตรวจอื่นที่แนะนำในรายที่มีข้อบ่งชี้จำเพาะ หรือมีปัจจัยเสี่ยง เช่น ระดับแคลเซียม การติดเชื้อเอชไอวี การเจาะหลังและตรวจน้ำไขสันหลัง ระดับวิตามินบี ๑๒ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง^{๑๑}

๓. การตรวจประสาทรังสีวิทยา

เพื่อช่วยในการประเมินความเสื่อมหรือฝ่อของสมองส่วนต่างๆ ที่มีความจำเพาะต่อโรค ใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคทางประสาทศัลยศาสตร์ และโรคหลอดเลือดสมอง

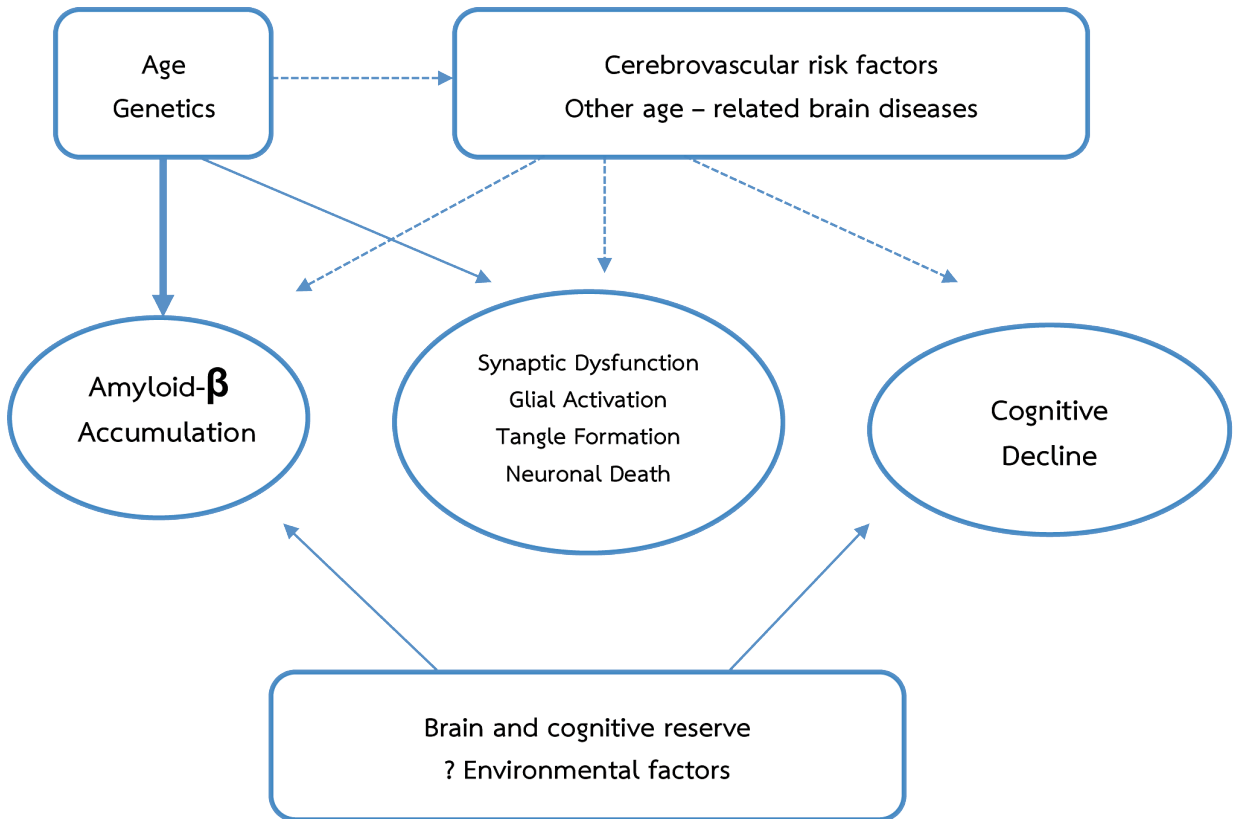
แนวทางการรักษาของต่างประเทศ แนะนำให้ตรวจทางโครงสร้าง (structural imaging) เช่น CT หรือ MRI สมอง โดยทำทุกรายอย่างน้อย ๑ ครั้ง^{๑๑} ส่วนในประเทศไทยหรือที่ๆ มีทรัพยากรจำกัด อย่างน้อยควรทำในรายที่มีลักษณะหรือธรรมชาติของโรคไม่ตรงตามแบบของโรค เช่น ผู้ป่วยอายุน้อย มีอาการเกิดขึ้นเร็ว ดำเนินโรคเร็ว มีอาการหรือความผิดปกติเฉพาะที่ในระบบประสาท เช่น แขนขาอ่อนแรง มีอาการของเส้นประสาทสมอง ทรงตัวไม่ดี ปวดศีรษะ ซึมลง^{๑๑} ส่วนการตรวจการทำงาน (functional imaging) ที่ใช้เทคนิคทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ เช่น SPECT หรือ PET scan มักใช้ในรายที่ไม่แน่ใจในการวินิจฉัย หรือคัดกรองผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยให้เร็วขึ้นต่อไป^{๑๑}

โรคอัลไซเมอร์

โรคนี้เป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมของสมองที่ได้รับการรายงานไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๐๖ โดยมีรายละเอียดที่สำคัญ คือ ความจำเสื่อม ร่วมกับพฤติกรรม และ อารมณ์ที่ผิดปกติ ในขณะที่พบลักษณะทางพยาธิวิทยา คือ มีการตาย

ของเซลล์ประสาทร่วมกับรอยโรคที่สำคัญคือ amyloid plaque และ neurofibrillary tangle ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา มีข้อมูลมากขึ้นในด้านพยาธิสรีรวิทยาของโรค และตัวชี้วัดทางชีววิทยา (biomarker) ต่างๆ ซึ่งนำไปสู่สมมติฐานและทฤษฎีที่นำไปสู่การรักษาต่อไป^{๑๔} (รูปที่ ๑)

Hypothetical model of AD pathophysiological cascade



รูปที่ ๑ สมมติฐานทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์

พยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญ

Amyloidoses

การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม Abeta ที่เริ่มจาก amyloid precursor protein ที่ถูกตัดโดยเอนไซม์ beta secretase และ gamma secretase ให้เป็นสายโปรตีน Abeta ที่มีขนาดและความยาวต่างๆ กัน ขนาดและสัดส่วนของ Abeta ที่ผิดปกติโดยเฉพาะ Abeta42 จะจับตัวเป็นแผ่น (pleated sheet) ซึ่งสะสมในสมองขึ้นเรื่อยๆ หากกลไกของร่างกายมีความผิดปกติในการกำจัดสารนี้หรือมีการสร้าง Abeta เพิ่มขึ้น จะยิ่งส่งผลให้เกิดการสะสมได้มากขึ้นและเร็วขึ้น จึงทำให้เป็นพิษต่อเซลล์เพิ่มขึ้นอีก การตายของเซลล์ประสาทนี้

จึงเกิดขึ้นเป็นหย่อมๆ เห็นเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เรียกว่า amyloid plaques ยื่นและโปรตีนเกี่ยวข้องในกระบวนการนี้ เช่น Apo lipoprotein E (ApoE), presenilin 1, presenilin 2^{๑๕, ๑๖}

Tau phosphorylation

เมแทบอลิซึมที่ผิดปกติของ tau protein ที่เรียกว่า tau hyperphosphorylation ทำให้เกิดลักษณะเป็นสายใยที่ไม่ยึดหยุ่น เกิดการจับตัวเป็นสายแข็งในเซลล์ประสาท เห็นเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เรียกว่า neurofibrillary tangle^{๑๗} ที่มีความสัมพันธ์กับเมแทบอลิซึมของ Abeta โดยพยาธิวิทยาที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มักเป็นไปในทางเดียวกันแต่ความผิดปกติของ tau มักจะเกิดขึ้นตามหลังความผิดปกติของ Abeta^{๑๘}

กลวิธานอื่น

เนื่องจากอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นตลอดเวลา ทำให้เกิดความเครียดและเร่งการตายของเซลล์ประสาทที่เกิดขึ้นเอง (apoptosis) การปรับตัวของเซลล์โดยใช้ไมโทคอนเดรียที่เกี่ยวข้องกับระบบพลังงานจึงมีความสำคัญมากเพื่อการอยู่รอด อย่างไรก็ตาม ความพยายามในการใช้วิตามินหรือสารต้านอนุมูลอิสระในการบำบัดรักษาโรคนี้ยังไม่ประสบความสำเร็จนัก^{๑๑}

เกณฑ์การวินิจฉัย

ในปี ค.ศ. ๑๙๘๔ มีการตีพิมพ์เกณฑ์การวินิจฉัยจากหน่วยงานของสหรัฐอเมริกาที่ชื่อว่า NINCDS-ADRDA criteria ที่กล่าวถึงลักษณะเวชกรรมเฉพาะของภาวะสมองเสื่อมที่ค่อยเป็นค่อยไป ในช่วงอายุ ๔๐ ถึง ๘๐ ปี โดยมีผลต่อความจำ

และการรู้คิดอื่นๆ และต้องแยกโรคทางกายหรือทางสมองที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกันออกไป^{๑๒}

เนื่องจากข้อมูลในด้านกำเนิดพยาธิของโรคมีมากขึ้นในหลายทศวรรษที่ผ่านมา จึงมีการเสนอปรับเกณฑ์ในปี ค.ศ. ๒๐๐๗ เพื่อใช้ในการวิจัยโดยใช้ข้อมูลตัวบ่งชี้ทางชีววิทยาประกอบเพื่อยืนยันการวินิจฉัยให้จำเพาะขึ้นอีก^{๑๓} โดยผู้ป่วยต้องมีความจำผิดปรกติที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ มากกว่า ๖ เดือน ร่วมกับความผิดปรกติของตัวชี้วัดที่ยืนยันอย่างน้อย ๑ ชนิด ได้แก่ ลักษณะทางกายวิภาคที่ผิดปรกติใน MRI ที่พบการผิดปรกติของ medial temporal lobe, เมแทบอลิซึมของสมองที่ลดลงจากการตรวจด้วย PET (positron emission tomography), ระดับ tau และ Abeta โปรตีนที่ผิดปรกติในน้ำไขสันหลัง, มียีนกลายพันธุ์ของโรค (ตารางที่ ๑)

ตารางที่ ๑ เกณฑ์การวินิจฉัยในงานวิจัย

Research criteria for the diagnosis of probable Alzheimer's disease: revised NINCDS-ADRDA criteria¹⁹

Clinical - early and significant episodic memory impairment and

At least one abnormal biomarker

Structural neuroimaging with MRI : presence of medial temporal lobe atrophy

Cerebrospinal fluid analysis of tau/A-beta : abnormal CSF biomarker

Molecular neuroimaging with PET: specific pattern on functional neuroimaging

Known autosomal mutation : proven AD autosomal dominant mutation within the immediate family

จากหลักฐานที่สำคัญในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในครอบครัวที่มียีนเด่นกลายพันธุ์ ที่พบว่า การเปลี่ยนแปลงในสมองเกิดขึ้นก่อนอาการของผู้ป่วยมานานราว ๒๐ - ๓๐ ปี^{๑๔} จึงเกิดเป็นสมมติฐานของโรคที่เชื่อว่า พยาธิสรีรวิทยาของโรคเกิดขึ้นในสมองอย่างช้าๆ นานก่อนแสดงอาการกว่าผู้ป่วยจะมีอาการจนได้รับการวินิจฉัย โดยเริ่มจากการสะสมของสาร amyloid ที่ค่อยๆ เพิ่มขึ้นในสมอง แล้วตามด้วย tau protein hyperphosphorylation ในเซลล์ประสาท แล้วเหนี่ยวนำให้เซลล์ประสาทตายเห็นเป็น amyloid plaques และ neurofibrillary tangles ซึ่งตรวจได้จาก amyloid PET scan หรือวัดระดับสารทั้งสองนี้ในสารน้ำไขสันหลัง เมื่อเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ การทำงานของสมองส่วนต่างๆ จะลดลง ซึ่งตรวจวัดโดย PET scan แล้วจึงเห็นการฝ่อของสมองที่พบใน MRI ในที่สุดผู้ป่วยจึงเริ่มแสดงอาการของโรค^{๑๕}

ดังนั้น ในระยะที่ผู้ป่วยมีอาการสมองเสื่อมและได้รับการวินิจฉัยทางคลินิก ความผิดปรกติที่เกิดขึ้นมานาน

แล้วในสมองมักอยู่ในระยะท้ายของโรค จึงทำให้การรักษาไม่ได้ผลดี ความรู้ทางการเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้ทางชีววิทยานี้จึงนำไปสู่การวินิจฉัยโรคให้ได้เร็วขึ้น และสามารถให้การรักษาตั้งแต่ระยะแรกเพื่อป้องกันหรือเปลี่ยนธรรมชาติของโรค ตั้งแต่ก่อนมีอาการหรือสงสัยว่าเริ่มมีอาการระยะแรก^{๑๖} จึงมีการเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่ ที่ใช้ตัวบ่งชี้ทางชีววิทยา ร่วมกับระยะของโรค^{๑๗} ที่พยายามแยกระยะของโรคตั้งแต่ก่อนมีอาการเพื่อการค้นหาผู้ป่วยหรือกลุ่มเสี่ยงต่อการดำเนินโรค กลายเป็นโรคอัลไซเมอร์ในอนาคต (preclinical stage of AD) จนถึงระยะที่มีอาการชัดเจน (Alzheimer dementia) ตัวชี้วัดดังกล่าว ได้แก่ Abeta และ tau (ตรวจโดย PET หรือสารน้ำไขสันหลัง) เซลล์ประสาทที่ผิดปรกติ (ตรวจโดย MRI หรือ FDG-PET) และการตรวจทางประสาทจิตวิทยาโดยละเอียด^{๑๘} แล้วแบ่งความเปลี่ยนแปลงที่พบเป็น ๓ ระดับ (stage 1-3) ตามความรุนแรง (ตารางที่ ๒ - ๓)

ตารางที่ ๒ การประเมินทางคลินิกและการรู้คิดของภาวะ MCI จากโรคอัลไซเมอร์^{๒๒}

Establish clinical and cognitive criteria

Cognitive concern reflecting a change in cognition reported by patient or

informant or clinician (i.e., historical or observed evidence of decline over time)

Objective evidence of impairment in one or more cognitive domains, typically including memory (i.e., formal or bedside testing to establish level of cognitive function in multiple domains)

Preservation of independence in functional abilities

Not demented

Examine etiology of MCI consistent with AD pathophysiological process

Rule out vascular, traumatic, medical causes of cognitive decline, where possible

Provide evidence of longitudinal decline in cognition, when feasible

Report history consistent with AD genetic factors, where relevant

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment.

ตารางที่ ๓ ตัวชี้วัดทางชีววิทยาของโรคอัลไซเมอร์^{๒๓}

Biomarkers of Ab deposition

CSF Ab42

PET amyloid imaging

Biomarkers of neuronal injury

CSF tau/phosphorylated-tau

Hippocampal volume or medial temporal atrophy by volumetric measures or visual rating

Rate of brain atrophy

FDG-PET imaging

SPECT perfusion imaging

Less well validated biomarkers: fMRI activation studies, resting BOLD functional connectivity, MRI perfusion,

MR spectroscopy, diffusion tensor imaging, voxel-based and multivariate measures

Associated biochemical change

Inflammatory biomarkers (cytokines)

Oxidative stress (isoprostanes)

Other markers of synaptic damage and neurodegeneration such as cell death

Abbreviations: Ab, beta-amyloid protein; CSF, cerebrospinal fluid; PET, positron emission tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; SPECT, single photon emission tomography; MRI, magnetic resonance imaging; fMRI, functional magnetic resonance imaging; BOLD, blood oxygen level-dependent; MR, magnetic resonance

ตัวอย่างเช่น ในรายที่เริ่มมีอาการเพียงเล็กน้อย (mild cognitive impairment) จากโรคอัลไซเมอร์ เกณฑ์ที่ใช้ โดยทั่วไปจะเน้นที่ประวัติด้านความจำและการรู้คิดที่ผิดปกติ (จากผู้ป่วยหรือญาติ) และการยืนยันจากการตรวจทางประสาทจิตวิทยามาตรฐาน ส่วนเกณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัยจะต้องมีตัวชี้วัดจำเพาะประกอบด้วย โดยที่แยกโรคอื่นออกแล้ว และภาวะนี้ไม่มีผลต่อการดำรงชีวิตประจำวัน^{๒๓}

ด้านเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์นั้นจะใช้กรอบของเกณฑ์ ปี ค.ศ. ๑๙๘๔ คือ จะต้องมึลักษณะสมองเสื่อมอย่างชัดเจนจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจเพิ่มเติม ร่วมกับการใช้หลักฐานจากตัวชี้วัดทางชีววิทยา และแยกโรคอื่นที่สำคัญออก เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคสมองเสื่อมเหตุโรคหลอดเลือดสมอง โรคสมองเสื่อมชนิดพρονโตเทมพอรัล^{๒๔} แล้วแบ่งเป็นระดับความมั่นใจในการวินิจฉัยเป็น possible และ probable ตามตารางที่ ๔

ตารางที่ ๔ AD dementia criteria incorporating biomarkers^{๒๕}

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	Ab (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
Probable AD dementia			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With three levels of evidence of AD pathophysiological process	Intermediate	Unavailable or indeterminate	Positive
	Intermediate	Positive	Unavailable or indeterminate
	High	Positive	Positive
Possible AD dementia (atypical presentation)			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With evidence of AD pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	Positive	Positive
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; Ab, amyloid-beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, 18fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging.

สรุป

ภาวะสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์เป็นปัญหาที่พบบ่อยขึ้นในเวชปฏิบัติ การประเมินและวินิจฉัยที่ถูกต้องจึงมีความสำคัญมากในการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ เกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากตามข้อมูลงานวิจัยทางพยาธิวิทยาที่ก้าวหน้าขึ้น โดยใช้ตัวชี้วัดทางชีววิทยามาประกอบเพื่อให้การวินิจฉัยได้เร็วกว่าก่อน โดยหวังชะลอโรคหรือให้การรักษาที่ได้ผลดีกว่าปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

๑. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7.
๒. Hurd MD, Martorell P, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med* 2013;369:489-90.

๓. Senanarong V, Jamjumrus P, Harnphadungkit K, Vannasaeng S, Udompunthurak S, Prayoonwivat N, et al. Risk factors for dementia and impaired cognitive status in Thai elderly. *J Med Assoc Thai* 2001;84:468-74.
๔. ก้องเกียรติ ภูมกัณฑ์พรากกร. ประสาทวิทยาทันสมัย. พิมพ์ครั้งที่ ๒. กรุงเทพมหานคร: นิโอดิจิตอล; ๒๕๕๔.
๕. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al; EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012;19:1159-79.
๖. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-713.
๗. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
๘. Ballard C, Kahn Z, Corbett A. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Drugs Aging* 2011;28:769-77.
๙. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:771-80.
๑๐. O'Brien JT, Burns A, Group BAPDC. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25:997-1019.
๑๑. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม (Clinical Practice Guideline for Dementia) 3ed. กรุงเทพมหานคร: สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; ๒๕๕๖.
๑๒. Train the brain forum (Thailand). Thai mini-mental state examination (TMSE). *Siriraj Hosp Gaz* 1993;45:359-74.
๑๓. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. European Federation of the Neurologic Societies. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol* 2012;19:e131-40, 1487-501.
๑๔. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207-16.
๑๕. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
๑๖. Castellani RJ, Perry G. Pathogenesis and disease-modifying therapy in Alzheimer's disease: the flat line of progress. *Arch Med Res* 2012;43:694-8.
๑๗. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:609-22.
๑๘. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
๑๙. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-46.
๒๐. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367:795-804.
๒๑. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9.

๒๒. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92.
๒๓. Reiman EM, McKhann GM, Albert MS, Sperling RA, Petersen RC, Blacker D. Clinical impact of updated diagnostic and research criteria for Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2011;72:e37.

Abstract

The evaluation and diagnosis of dementia and Alzheimer's disease: The update

Kongkiat Kulkantrakorn

Neurology Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University

Dementia is a common condition in clinical practice. Its prevalence has been on the rise, due to the rapid increase of elderly population. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia. Patients always had cognitive impairment in many aspects which impact their daily livings. Therefore, proper evaluation and diagnosis are very important in the patient's care. Certain systemic and psychiatric diseases need to be excluded prior the diagnosis of neurodegenerative disease. Further investigation is often needed for specific diagnosis according to the standard criteria for each disease. During the past decade, the criteria have been changed significantly due to better understandings in their pathophysiology. Biological markers are incooperated to aid in earlier diagnosis. This will eventually hasten the research and development for more effective treatment, or at least slowing the disease progression.

Key word: Dementia, Alzheimer's disease, Evaluation, Diagnostic criteria