



# *BASIC AND CLINICAL* **NEUROSCIENCE 16**



## **บรรณาธิการ**

พัทธมน ปัญญาแก้ว  
จิรดา ศรีเงิน  
อันทิพา โชคสุวัฒนสกุล

วงศ์พร ฝิ่นปจุม  
พิธีสิทธิ์ ตรีสุทธาชีพ



# Basic and Clinical Neuroscience 16

บรรณาธิการ

พัทธมน ปัญญาแก้ว

วรงค์พร เผื่อนปฐม

พีรสิทธิ์ ตริสสุทธาชีพ

จิรดา ศรีเงิน

อันทิพา โชคสุวัฒนสกุล

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

พัชรมน ปัญญาแก้ว

Basic and Clinical Neuroscience 16. --กรุงเทพฯ: สาขาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2567

หน้า

1. ประสาทวิทยา. I.พัชรมน ปัญญาแก้ว II. ชื่อเรื่อง.

ISBN 978-616-407-976-2

พิมพ์ครั้งที่ 1

สิงหาคม 2567

จัดทำโดย / ติดต่อสั่งซื้อได้ที่

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทร.(02) 256-4000 ต่อ 80722-23

พิมพ์ที่ บริษัท ไอดี ออล ดิจิทัล พรินท์ จำกัด 52 ซอยเอกชัย 69 ถนนเอกชัย

แขวงบางบอน เขตบางบอน กรุงเทพมหานคร 10150 โทรศัพท์ 0 2899 5429-35

# คำนำ

---

หนังสือ Basic and Clinical Neuroscience 16 เล่มนี้เป็นหนังสือที่รวบรวมบทความทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับวิทยาการอันทันสมัย ทางด้านประสาทวิทยาและประสาทวิทยาศาสตร์เป็นสำคัญ โดยเน้นในด้านประสาทวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ประสาทวิทยาศาสตร์ทางคลินิกในแง่การวินิจฉัยโรค การดูแลรักษา การสร้างเสริมการฟื้นฟู และการป้องกันโรค โดยเฉพาะองค์ความรู้ใหม่ๆในทางการแพทย์ หนังสือเล่มนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มพูนความรู้ทางด้านประสาทวิทยาพื้นฐานและประสาทวิทยาศาสตร์ที่ทันสมัย และผู้อ่านสามารถนำไปใช้ในเวชปฏิบัติได้จริง

คณะกรรมการหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือ Basic and Clinical Neuroscience 14 นี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ บุคลากรทางการแพทย์ พยาบาล และผู้สนใจ เพื่อที่จะนำความรู้เหล่านี้ไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพต่อไปในอนาคต

กองบรรณาธิการ



# สารบัญ

## หน้า

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Cerebral Small Vessel Lesions in Alzheimer's Disease Patients               | 1  |
| ธัชมัย สมิตะสิริ                                                               |    |
| ยุทธชัย ลิขิตเจริญ                                                             |    |
| 2. Monoclonal antibodies treatment in Alzheimer's disease                      | 21 |
| อาภาภทร อากิโกะ วาตานาเบ้                                                      |    |
| ยุทธชัย ลิขิตเจริญ                                                             |    |
| 3. Stereotactic Electroencephalography-Guided Radiofrequency Thermocoagulation | 32 |
| สุดา จิรสกุลเดช                                                                |    |
| 4. Vagus Nerve Stimulation and Obstructive Sleep Apnea                         | 44 |
| สิริญา ปิติปัญญากุล                                                            |    |
| ชูศักดิ์ ลิ้มทัย                                                               |    |
| ศิกวัศ ธนาวิรัตนานิจ                                                           |    |
| 5. Bell's Palsy and Atypical Bell's Palsy                                      | 57 |
| ปณณพร อิมเอมกมล                                                                |    |
| ประกิต อนุกุลวิทยา                                                             |    |

# สารบัญ

|                                                                                            | หน้า |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 6. Neurosarcoidosis                                                                        | 73   |
| ก้องภพ สุทันติกร                                                                           |      |
| กัมมันต์ พันธุมจินดา                                                                       |      |
| 7. Bickerstaff brainstem encephalitis                                                      | 94   |
| สิริธร เพียรจิตเลิศขจร                                                                     |      |
| ภาสินี เหมะจุฑา                                                                            |      |
| 8. Cerebral Cryptococcosis                                                                 | 104  |
| อภิญญ์เพ็ญ สาระยา วสันติวงศ์                                                               |      |
| 9. Myoclonus-like movement disorders                                                       | 118  |
| ภาคพล ชื้อสัจพงษ์                                                                          |      |
| สุพพตา เมธารักษ์ชีพ                                                                        |      |
| 10. Practical clinical assessment of freezing of gait in patients with Parkinson's disease | 134  |
| วรงค์พร เผื่อนปฐม                                                                          |      |
| 11. Pediatric Guillain-Barré Syndrome                                                      | 154  |
| ธนินันท์ ภาปราษฎ์                                                                          |      |
| ธัญชนก ภาปราษฎ์                                                                            |      |
| 12. Idiopathic intracranial hypertension and atypical presentation                         | 171  |
| พัฒนิตา เสี่ยงพานิช                                                                        |      |
| เสกข์ แทนประเสริฐสุข                                                                       |      |

# สารบัญ

|                            | หน้า |
|----------------------------|------|
| 13. Optic Neuropathy       | 197  |
| ปารมี สุภักดีระกล          |      |
| อรนุช เชื้อภักดี           |      |
| กัมมันต์ พันธุมจินดา       |      |
| 14. Time Perception        | 240  |
| ยุทธชัย ลิขิตเจริญ         |      |
| 15. Neuro-Behçet's disease | 249  |
| รุจดนัย สีเหลืองสวัสดี     |      |
| อรนุช เชื้อภักดี           |      |
| กัมมันต์ พันธุมจินดา       |      |

# ผู้นิพนธ์

## กัมมันต์ พันธุมจินดา

ศาสตราจารย์กิตติคุณ สาขาวิชาประสาทวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ก้องภพ สุทันติกร

แพทย์ประจำบ้าน สาขาวิชาประสาทวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## จิรดา ศรีเงิน

อาจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ชูศักดิ์ ลิ้มทัย

รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา  
ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ธนิศนันท์ ภาปราชญ์

อาจารย์ สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ระบบ  
ประสาทวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ธัญชนก ภาปราชญ์

อาจารย์  
ภาควิชารังสีวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# ผู้นิพนธ์

---

## ธัชชัย สมิตะสิริ

อาจารย์

ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประกิต อนุกุลวิทยา

อาจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ปารมี สุภักดีระกล

แพทย์ประจำบ้าน สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ปณณพร อิมเอมกมล

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## พัฒน์นิดา เล็งพานิช

แพทย์ประจำบ้าน สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## พัทธมน ปัญญาแก้ว

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



# ผู้นิพนธ์

---

## พิธีสิทธิ์ ตรีสุทธาชีพ

อาจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภคพล ชี้อัจฉพงษ์

แพทย์ประจำบ้าน สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาสินี เหมะจุทา

แพทย์ประจำบ้าน สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รุจดนัย สีเหลืองสวัสดิ์

แพทย์ประจำบ้าน สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## วรงค์พร เผื่อนปฐม

อาจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ยุทธชัย ลิขิตเจริญ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# ผู้นิพนธ์

---

สิริญา ปิตัญญกุล

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

อนุสาขาอายุรศาสตร์การนอนหลับ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุดา จิรสกุลเดช

อาจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์และ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สิริธร เพียรจิตเลิศขจร

แพทย์ประจำบ้าน สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เสกข์ แทนประเสริฐสุข

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ภาควิชาสรีรวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุพพตา เมธารักษ์ชีพ

อาจารย์

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคพาร์กินสัน

และกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ศิกวัธ ธนาวิรัตนานิจ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

และศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านความ

ผิดปกติจากการนอนหลับ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# ผู้นิพนธ์

---

อรนุช เชื้อภักดี

อาจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อภิษฎ์เพ็ญ สาระยา วสันติวงศ์

อาจารย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาภาภัทร อากิโกะ วาตานาเบ้

แพทย์ใช้ทุนสาขาอายุรกรรม

ศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุ ชลประทาน

จังหวัดนนทบุรี

# Cerebral Small Vessel Lesions in Alzheimer's Disease Patients

รัชมัย สมิตะสิริ

ยุทธชัย ลิขิตเจริญ

## บทนำ

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นสาเหตุของภาวะสมองเสื่อมที่พบบ่อยที่สุด รองลงมาคือภาวะสมองเสื่อมที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) และในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ส่วนใหญ่มักจะพบรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กร่วมด้วย ซึ่งอาจเป็นเพียงรอยโรคที่พบบ่อยอย่างบังเอิญโดยไม่ได้สัมพันธ์กับอาการของภาวะปริชนบกพร่อง (cognitive impairment) หรืออาจเป็นพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุร่วมที่ก่อให้เกิดอาการของผู้ป่วย (mixed pathologies หรือ mixed dementia) (1)

ในปัจจุบัน การทำภาพคลื่นสั่นพ้องแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging; MRI) ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์แพร่หลายและสามารถให้รายละเอียดของภาพได้ดีขึ้น จึงพบรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้มากขึ้น โดยผู้ป่วยอาจไม่เคยมีประวัติหรืออาการของโรคหลอดเลือดสมอง (silent infarction) แม้ว่าประเทศไทยจะยังมีผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จำนวนมากที่ไม่ได้รับการประเมิน MRI เนื่องจากข้อจำกัดด้านทรัพยากร แต่ก็มีแนวโน้มว่าจะมีการทำ MRI มากขึ้นในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพ การทบทวนความสัมพันธ์ของรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กจึงมีบทบาทในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มากขึ้นในปัจจุบัน

## ความสำคัญและพยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นโรคหนึ่งในกลุ่มอาการสมองเสื่อม (dementia) ที่พบบ่อยที่สุด มีจำนวนผู้ป่วยโรคนี้ประมาณ 50 ล้านคนทั่วโลกจากข้อมูลในปีพ.ศ. 2561 และมีการคาดคะเนว่าจะมีจำนวนเพิ่มขึ้นอีกสามเท่าในปีพ.ศ.2593 (2) สำหรับประเทศไทยพบว่าโรคอัลไซเมอร์เป็นเหตุของภาวะสมองเสื่อมโดยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 40 (3) โดยโรคอัลไซเมอร์จัดเป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disease)

ลักษณะอาการหรืออาการแสดงของโรคอัลไซเมอร์ส่วนใหญ่มักมีภาวะปริชนบกพร่อง (cognitive impairment) ด้านความจำเป็นอาการเด่น ประกอบด้วย การบกพร่องด้านความจำเชิงเหตุการณ์ (episodic

memory impairment) สังเกตได้จากคนไข้จะถามคำถามซ้ำ สัมผัสเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เช่น สัมผัสว่ากินข้าวไปแล้ว นอกจากนี้ อาจจะมีภาวะปรีชาเนกพร่องด้านอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ปัญหาในการใช้ภาษาสื่อสาร เรียกชื่อสิ่งต่าง ๆ ไม่ถูก (aphasia) การสูญเสียความสามารถในการทำกิจกรรมที่เคยทำได้ (apraxia) การไม่รู้จักสิ่งของที่เคยรู้จักมาก่อน (agnosia) การบกพร่องในการคิดตัดสินใจและวางแผน (executive dysfunction) และความสามารถในการเข้าสังคมลดลง (impaired social cognition) โดยเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ด้วยอาการทางคลินิกตามแนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อมของประเทศไทยปี 2563 (4) คือ มีภาวะสมองเสื่อมที่เด่นด้านความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ร่วมกับภาวะปรีชาเนกพร่องด้านใดด้านหนึ่งดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น มีการดำเนินโรคมามากขึ้นเรื่อย ๆ ในช่วงระยะเวลามากกว่า 6 เดือน (chronic progressive) และมีผลต่อการดำเนินกิจวัตรประจำวัน (activities daily livings; ADLs) ร่วมกับการตรวจร่างกายและภาพฉายทางสมองไม่เข้ากับโรคหรือภาวะอื่นที่อธิบายอาการได้

พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์ในปัจจุบันมีหลักฐานว่าเกิดจากการสะสมของโปรตีนที่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่ผิดปกติ ได้แก่ โปรตีนอะไมลอยด์ชนิดเบต้า ( $\beta$ -amyloid protein) ซึ่งเกิดจากการตัดโปรตีนต้นแบบอะไมลอยด์ (amyloid precursor protein; APP) ด้วยเอนไซม์ซีเครีเตสชนิดเบต้า ( $\beta$ -secretase) โดยในภาวะปกติ APP เกือบทั้งหมดจะถูกตัดด้วยเอนไซม์ซีเครีเตสชนิดแอลฟา ( $\alpha$ -secretase) ตามด้วยเอนไซม์ซีเครีเตสชนิดแกมมา ( $\gamma$ -secretase) จนได้ผลผลิตโปรตีนสุดท้ายที่ละลายน้ำได้และไม่รวมตัวกันจนตกตะกอน ในขณะที่ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีการตัด APP ด้วย  $\beta$ -secretase ตามด้วย  $\gamma$ -secretase เพิ่มมากขึ้นจนได้ผลผลิตเป็น  $\beta$ -amyloid protein จำนวนมากที่รวมตัวกัน (aggregation) (5) เป็น amyloid fibrils ร่วมกับการขับ  $\beta$ -amyloid protein ลดลงจนเกิดเป็น amyloid plaques ที่ตกตะกอนสะสมอยู่ภายนอกเซลล์ประสาทในสมองในที่สุด (6) โดย amyloid plaques ที่สะสมในสมองจะกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลีย (microglia) และแอสโตรไซต์ (astrocyte) ก่อเกิดกระบวนการอักเสบและกระตุ้นเอนไซม์ไคเนส (kinase) ที่มีหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนทาว (tau) ที่อยู่บนไมโครทิวบูล (microtubule) เกิดเป็น phosphorylated tau และรวมตัวกันสะสมเป็น neurofibrillary tangles ภายในเซลล์ประสาทของสมอง (7) ซึ่งทั้งกระบวนการอักเสบและการสะสมของ neurofibrillary tangles มีผลทำให้สูญเสียการทำงานของเซลล์ประสาทและการส่งผ่านสัญญาณสมองแย่ลง โดยเริ่มสะสมที่สมองส่วนกลีบขมับด้านใน (mesial temporal lobe) ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวกับความจำเชิงเหตุการณ์ก่อน แล้วจึงกระจายไปสะสมส่วนอื่นของสมองในเวลาต่อมาตามการแบ่งระยะของแบรค (Braak's staging) (8) จึงเป็นที่มาว่าอาการเริ่มแรกของโรคอัลไซเมอร์จะมีภาวะปรีชาเนกพร่องด้านความจำเป็นหลัก ซึ่งความรู้กลไกการเกิดโรคอัลไซเมอร์นี้ นำมาสู่การพัฒนาการรักษาอย่างจำเพาะ

การดำเนินโรคตามอาการทางคลินิกของโรคอัลไซเมอร์แบ่งได้เป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะก่อนเกิดอาการ (preclinical) ระยะภาวะปรีชาเนกพร่องด้านความจำบกพร่องเล็กน้อย (amnesic mild cognitive impairment; amnesic MCI) และระยะสมองเสื่อม (dementia) (9) โดยในระยะก่อนเกิดอาการ คนไข้จะไม่

มีอาการผิดปกติทางคลินิก แต่มีการเริ่มสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์ในสมองแล้ว (10) ในระยะต่อมาเมื่อมีการสะสมของโปรตีนอะไมลอยด์มากขึ้นก็จะเริ่มมีอาการบกพร่องเชิงปริชาณด้านความจำเพียงเล็กน้อยที่อาจสังเกตได้จากผู้ป่วยหรือญาติ แต่อาการยังไม่ส่งผลต่อการใช้ชีวิตประจำวัน (11) เมื่อให้ผู้ป่วยทำแบบทดสอบปริชาณ (cognitive test) ที่เป็นเครื่องมือคัดกรอง เช่น แบบทดสอบ Montreal Cognitive Assessment (MoCA) หรือ Thai Mental Stage Examination (TMSE) อาจพบความผิดปกติได้ และเมื่อโรคอัลไซเมอร์ได้ดำเนินไปจนอาการเด่นชัดขึ้นก็จะเข้าสู่ระยะสมองเสื่อมที่อาการเริ่มส่งผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน โดยจะมีการเสียความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันที่ต้องใช้อุปกรณ์ (instrumental activities daily livings; iADLs) เช่น การปรุงอาหาร การซักผ้า การใช้โทรศัพท์ การจ่ายตลาด การบริหารเงิน เป็นต้น

นอกจากนี้ โรคอัลไซเมอร์ระยะสมองเสื่อมยังแบ่งย่อยได้อีกเป็น 3 ระยะ คือ ระยะไม่รุนแรง (mild) รุนแรงปานกลาง (moderate) และรุนแรงมาก (severe) โดยสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ระยะที่ไม่รุนแรงคืออาการส่งผลต่อกิจกรรมในชีวิตประจำวันบางอย่าง เช่น หลงลืมเหตุการณ์ การจัดการแย่ง แต่ยังไม่มีอาการนอกเหนือไปจากอาการเชิงปริชาณบกพร่องและยังพอรับรู้ได้ว่าตนมีอาการผิดปกติ เมื่ออาการรุนแรงขึ้นเข้าสู่ระยะสมองเสื่อมปานกลางก็จะรบกวนการทำกิจกรรมต่าง ๆ มากขึ้น บางรายอาจจะเริ่มมีความบกพร่องในการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันพื้นฐาน (basic ADLs) เช่น การรักษาความสะอาด การแต่งกาย การกินอาหาร ฯลฯ ผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่ยอมรับว่าตนเองมีอาการผิดปกติ และบางรายอาจจะมีอาการทางจิตเวชและพฤติกรรมอันเป็นผลจากสมองเสื่อม (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) ร่วมด้วย จนในที่สุดเมื่อเข้าสู่ระยะท้ายของโรคก็จะมีอาการความจำแย่งมาก อาจสูญเสียความจำเกี่ยวกับตัวตน (autobiography) และเหตุการณ์ในอดีต มีความบกพร่องทางภาษาจนการสื่อสารแย่งและต้องมีผู้ดูแลตลอดเวลา (9)

การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ในเวชปฏิบัติทั่วไป ยังใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก (clinical diagnosis) (4) เป็นหลัก ประกอบด้วย การซักประวัติเพิ่มเติม ตรวจร่างกาย ตรวจคัดกรองด้วยแบบทดสอบ TMSE หรือ MoCA และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการส่งตรวจ MRI เพื่อหาสาเหตุของภาวะสมองเสื่อมที่รักษาแล้วสามารถหยุดการดำเนินโรคได้ (reversible dementia) หากไม่พบสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการได้จึงจะพิจารณาว่าเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์หรือไม่ตามเกณฑ์การวินิจฉัยที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

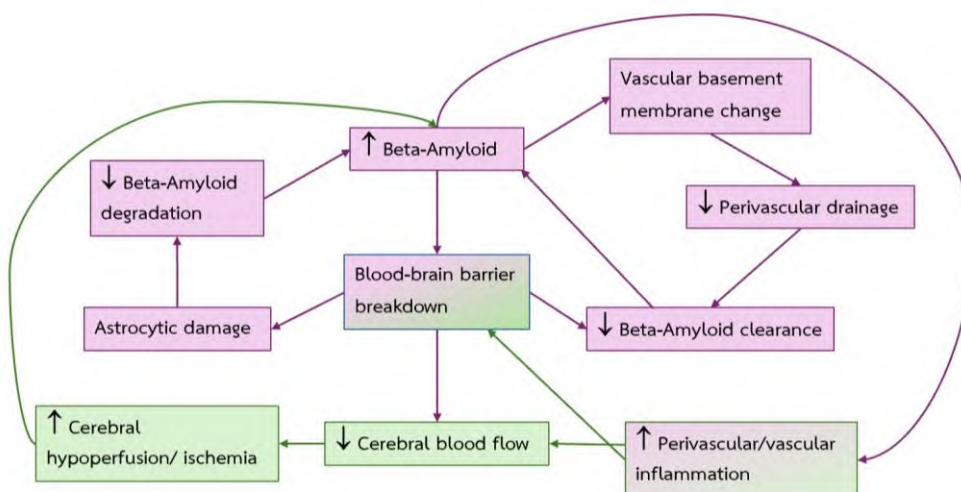
ปัจจุบันมีการตรวจวินิจฉัยด้วยการตรวจหาหลักฐานทางชีววิทยา (biological diagnosis) โดยการใช้ positron emission tomography (PET) scan หรือการเจาะตรวจน้ำในสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) และการตรวจเลือด เป็นเครื่องมือร่วมในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ เพื่อตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) 3 อย่าง คือ amyloid plaques (A), tau tangles (T) และ neurodegeneration (N) โดยใช้ PET scan ดู Amyloid-PET, Tau-PET และ FDG-PET (หรืออาจใช้ MRI ประเมินการเสื่อมของเซลล์ประสาทแทน PET ได้) เพื่อประเมินตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ A-T-N ตามลำดับ แล้วใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) 2018 เพื่อให้การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ตามพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น (9) แต่ในประเทศไทยการตรวจวินิจฉัยยังมีข้อจำกัดด้านทรัพยากรอยู่มาก

## ความสัมพันธ์ของพยาธิสรีรวิทยาในโรคอัลไซเมอร์และโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก

มีการศึกษาภาพฉายรังสีของสมองของกลุ่มคนไข้โรคอัลไซเมอร์ที่เริ่มมีอาการเมื่ออายุ 65 ปีขึ้นไป (late-onset Alzheimer's disease) พบว่ามีการทำงานที่ผิดปกติของหลอดเลือดสมองสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (12) ขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งพบว่ากลุ่มที่มีเลือดไปเลี้ยงสมองปริมาณน้อย (cerebral hypoperfusion) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดสมองเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์ (13)

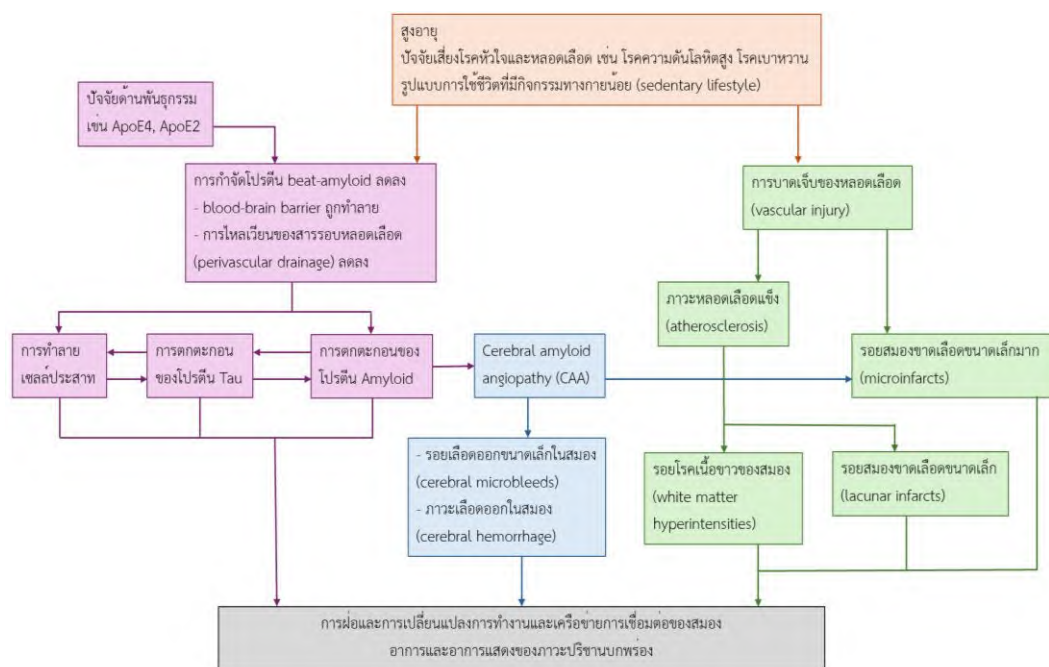
นอกจากนี้ ยังพบว่าการตกตะกอนของโปรตีนอะไมลอยด์ชนิดเบต้าซึ่งเป็นกลไกหลักของโรคอัลไซเมอร์ทำให้มีการไหลเวียนของเหลวรอบหลอดเลือดที่จะเป็นกลไกกำจัดโปรตีนอะไมลอยด์ชนิดเบต้าแย่ลง และยังทำให้เกิดการทำลาย blood-brain barrier เพิ่มขึ้น (14) ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดสมองขนาดเล็กด้วยเช่นกัน (15) รวมถึงการอักเสบที่ถูกกระตุ้นจากโปรตีนอะไมลอยด์ชนิดเบต้าดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ในกลไกของโรคอัลไซเมอร์ก็สามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กได้

โดยสรุป พยาธิกำเนิดที่เป็นกลไกหลักที่เชื่อว่าเป็นเหตุของโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กที่สัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ ภาวะสมองขาดเลือดหรือออกซิเจน (hypoperfusion or hypoxia) การทำลาย blood-brain barrier การรบกวนการไหลเวียนของเหลวรอบหลอดเลือด (perivascular drainage disturbances) และการอักเสบของหลอดเลือด (vascular inflammation) (1) ซึ่งกลไกเหล่านี้ก็เป็นเหตุกระตุ้นให้เกิดมีโปรตีนอะไมลอยด์ชนิดเบต้าเพิ่มขึ้น และส่งผลย้อนกลับมากระตุ้นกลไกข้างต้นเป็นวงจรที่ทำให้เกิดปัญหาวนเวียนไป (vicious cycle) ดังแสดงในภาพที่ 1



**ภาพที่ 1** พยาธิกำเนิดโดยสังเขปของโรคอัลไซเมอร์และโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กที่เกี่ยวข้องกัน (ดัดแปลงจาก Fisher RA, et al. Pathological Changes within the Cerebral Vasculature in Alzheimer's Disease: New perspectives. Brain Pathology. 2022 (1))

นอกจากนี้ อายุที่เพิ่มขึ้นร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ อันได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นทางเดินหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea; OSA) การสูบบุหรี่ (16) ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บต่อหลอดเลือด (vascular injury) และการขับโปรตีนอะไมลอยด์ชนิดเบต้าแอมลอยด์ ทำให้มีพยาธิสภาพคล้ายโรคอัลไซเมอร์ร่วมกับมีภาวะสมองขาดเลือดแล้วแสดงอาการสูญเสียหน้าที่เชิงปริขานของสมองได้ (17, 18) นอกจากนี้ ยังพบว่ายีน apolipoprotein E (ApoE) ชนิด ε4 เป็นปัจจัยทางพันธุกรรมสัมพันธ์กับทั้งโรคอัลไซเมอร์และโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กด้วย (19) ดังแสดงในภาพที่ 2



**ภาพที่ 2** กลไกของภาวะสมองเสื่อมที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กและโรคอัลไซเมอร์ (ดัดแปลงจาก Si Eun Kim, et al. Interaction between Alzheimer's Disease and Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focused on Neuroimaging Markers. Int J Mol Sci. 2022 (17))



## ภาพถ่ายของสมองในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก

ในเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยที่สงสัยโรคอัลไซเมอร์มักมาพบแพทย์ด้วยอาการความจำแย่ลง อาจร่วมกับภาวะปรีชานด้านอื่นบกพร่องในบางราย ก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอัลไซเมอร์ ก็จะมีการซักประวัติเพิ่มเติม ตรวจร่างกาย ตรวจคัดกรองด้วยแบบทดสอบ TMSE หรือ MoCA และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการส่งตรวจ MRI เพื่อหา reversible cause หากไม่พบสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการได้จึงจะพิจารณาว่าเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์หรือไม่ โดยใช้ข้อมูลหลายอย่างประกอบกัน

MRI ของสมองในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ มักพบการฝ่อของสมอง เช่น การฝ่อของสมองส่วนกลีบขมับด้านใน (medial temporal atrophy) หรือการฝ่อของสมองส่วนคอร์เท็กซ์ทั่ว ๆ (global cortical atrophy) (20) หรือรอยโรคอื่นที่ส่วนต่าง ๆ ของสมองอันเป็นผลมาจากความเสื่อมตามอายุ พยาธิสภาพอัลไซเมอร์หรือโรคร่วมอื่น ๆ โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (small vessel diseases) เช่น รอยโรคเนื้อขาวของสมอง (white matter hyperintensities) (21) รอยเลือดออกขนาดเล็กในสมอง (cerebral microbleeds) (22) รอยโรคสมองขาดเลือดขนาดเล็ก (lacunes) ช่องว่างรอบหลอดเลือดที่กว้างขึ้น (enlarged perivascular space) เป็นต้น

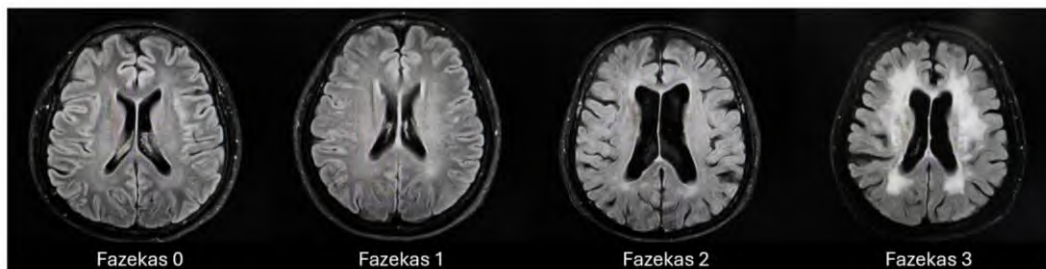
ในการศึกษาวิจัยรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กในปัจจุบันมีเกณฑ์มาตรฐาน Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging 2 (STRIVE-2) สำหรับพิจารณารอยโรคเพื่อให้ผู้ที่ศึกษาวิจัยสามารถประเมิน รายงานผลและสื่อสารได้เข้าใจตรงกัน

### รอยโรคเนื้อขาวในสมอง (White matter hyperintensities; WMH)

รอยโรคเนื้อขาวในสมองมักสัมพันธ์ความผิดปกติของหลอดเลือดสมองขนาดเล็กเป็นผลให้ම්เลือดไปเลี้ยงเนื้อสมองบริเวณนั้นลดลง ไม่ว่าจะเป็นจากความเสื่อมของหลอดเลือดตามอายุหรือเคยมีประวัติหรือปัจจัยเสี่ยงเป็นโรคหลอดเลือดในสมองก็ตาม ประเมินได้จากการดูภาพสมอง MRI-T2 FLAIR ในระนาบตัดขวาง (axial T2-weighted FLAIR MRI) รอยโรคจะมีลักษณะสีเป็น hyperintensity หรือสีขาวเป็นจุดหรือเป็นปื้น ประเมินให้คะแนนด้วยตา โดยใช้ Fazekas scale มีคะแนนตั้งแต่ 1 คือเห็นรอยโรคเป็นจุด ๆ ไม่ต่อเนื่อง ถึง 3 คือมีรอยโรคเยอะต่อเนื่องกันเป็นปื้นในเนื้อขาวของสมอง (23) ดังภาพที่ 3

#### คะแนน Fazekas

- 0 คะแนน คือ ไม่พบรอยโรคเลยหรือมีรอยโรคเป็นจุด (punctate) จุดเดียว
- 1 คะแนน คือ พบรอยโรคเป็นจุด (punctate) หลายจุด
- 2 คะแนน คือ พบรอยโรคที่เริ่มเป็นปื้น (confluent)
- 3 คะแนน คือ พบรอยโรคเป็นปื้น (confluent) ขนาดใหญ่



ภาพที่ 3 การให้คะแนน Fazekas scale

มีการศึกษาว่าพบรอยโรคเนื้อขาวของสมองในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์สูงกว่าคนที่ไม่เป็นโรคอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ต่อความรุนแรงของอาการของโรค (24) นอกจากนี้ อายุที่เพิ่มขึ้นและโรคความดันโลหิตสูงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดรอยโรคเนื้อขาวของสมองได้เช่นกัน (25, 26)

#### รอยโรคสมองขาดเลือดขนาดเล็ก (Lacunes)

รอยโรคสมองขาดเลือดขนาดเล็ก (lacunes) เป็นรอยโรคที่บ่งถึงการที่เคยมีโรคสมองขาดเลือดขนาดเล็ก (lacunar infarction) ในอดีต มักมีขนาดประมาณ 3-15 มิลลิเมตร ประเมินจากการดูภาพฉายสมอง MRI-T2 FLAIR ในระนาบตัดขวาง (axial T2 -weighted FLAIR MRI) จะพบว่ามีลักษณะสีของรอยโรคเป็น hypo-intensity หรือเป็นสีดำ รูปร่างค่อนข้างกลม โดยมีขอบรอบรอยโรคเป็นโรคเป็น hyperintensity หรือสีขาว (23)

#### ช่องว่างรอบหลอดเลือด (Perivascular spaces)

ช่องว่างรอบหลอดเลือดที่กว้างขึ้นและจำนวนเยอะขึ้น จะบ่งถึงการไหลเวียนของเหลวในช่องว่างระหว่างเซลล์ (interstitial fluid) รวมถึงผลผลิตของเสียในสมองที่ผิดปกติ โดยทั่วไป รอยโรคนี้จะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับอายุและปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือด ประเมินรอยโรคจากการดูภาพฉายสมอง MRI-T2 ในระนาบตัดขวาง (axial T2 -weighted MRI) ลักษณะสีของรอยโรคเป็น hyperintensity หรือเป็นสีขาว มีรูปร่างหลากหลายทั้ง กลม รี หรือเป็นเส้น อยู่ในบริเวณเนื้อขาว (white matter) หรือเนื้อเทาชั้นลึกของสมอง (deep gray matter) ซึ่งมีการให้คะแนนด้วยตา โดยใช้ Potter score ดังนี้ (27)

- 0 คือ ไม่พบรอยโรค
- 1 คือ พบรอยโรค 1-10 ตำแหน่ง
- 2 คือ พบรอยโรค 11-20 ตำแหน่ง
- 3 คือ พบรอยโรค 21-40 ตำแหน่ง
- 4 คือ พบรอยโรคมากกว่า 10 ตำแหน่ง

#### รอยเลือดออกขนาดเล็กในสมอง (Cerebral microbleeds)

รอยเลือดออกขนาดเล็กในสมอง (cerebral microbleeds หรือ microhemorrhages) เป็นรอยโรคที่เกิดจากการเกาะกลุ่มกันของฮีโมซิเดอริน (hemosiderin) หรือเม็ดเลือดแดงหรือเหล็กที่อยู่ในเลือดที่ออกซึมรอบหลอดเลือดขนาดเล็กที่ผิดปกติในสมอง เมื่อทำ MRI สมองด้วยเทคนิค susceptibility weighted imaging (SWI) เกิดเป็นรอยจุดดำที่เรียกว่า blooming artifacts ซึ่งจะเห็นมีขนาดใหญ่กว่ารอยโรคจริงประมาณ 1.5 เท่า ขนาดของรอยเลือดออกจริงจากการศึกษาทางพยาธิวิทยาอยู่ที่ 1-3 มิลลิเมตร (28) แต่ขนาดที่สังเกตได้จาก SWI โดยทั่วไปอยู่ที่ 2-5 มิลลิเมตรและไม่เกิน 10 มิลลิเมตร การประเมินรอยเลือดออกขนาดเล็กเป็นการนับจำนวนและตำแหน่งด้วยสายตา (29) ซึ่งในปัจจุบันมีการพัฒนาการช่วยนับด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์แต่ยังไม่แม่นยำเนื่องจากรอยโรคมีขนาดเล็ก (23) สาเหตุของรอยเลือดออกขนาดเล็กในสมองพบได้บ่อยที่สุด คือ lipofibrohyalinoses ซึ่งสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองทั่วไป เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง เป็นต้น รองลงมา คือ cerebral amyloid angiopathy (CAA) ซึ่งมีพยาธิสภาพจากการสะสมของโปรตีน  $\beta$ -amyloid คล้ายกับโรคอัลไซเมอร์ เพียงแต่โรค CAA จะมีการสะสมที่ผนังหลอดเลือดสมองเป็นหลักต่างกับโรคอัลไซเมอร์ที่มีการสะสมในเนื้อสมอง (30)

มีการศึกษาความชุกของรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมองจาก MRI ของผู้ป่วยในคลินิกความจำประเทศเนเธอร์แลนด์ในช่วงปีค.ศ.2002 ถึง 2005 มีจำนวนทั้งสิ้น 772 ราย ซึ่งมีทั้งผู้ป่วยที่รู้สีกว่าตนมีภาวะปริชานบกพร่อง (subjective complaints) ผู้ป่วยที่มีภาวะปริชานบกพร่องเล็กน้อย (MCI) โรคอัลไซเมอร์ โรคสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) และโรคสมองเสื่อมอื่น ๆ ผลการศึกษาพบว่าในบรรดาผู้ป่วยทั้งหมดมีรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมอง 17 % (127 ราย) เมื่อศึกษาในกลุ่มย่อยที่เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะปริชานบกพร่องเล็กน้อย (MCI) 90 ราย พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มีรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมอง 20 % (18 ราย) กลุ่มที่เป็นโรคอัลไซเมอร์พบ 41 รายจากทั้งหมด 223 ราย (18 %) (31)

ในเวลาต่อมาก็มีการศึกษาความชุกของรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมองและรอยโรคเนื้อขาวของสมอง (white matter hyperintensities) จาก MRI เฉพาะของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในคลินิกความจำ ประเทศเนเธอร์แลนด์ ช่วงปีค.ศ.2008 ถึง 2011 จำนวนทั้งสิ้น 371 ราย ผลการศึกษาพบจำนวนผู้ป่วยที่มีรอยเลือดออกขนาดเล็กในสมอง 98 ราย (26 %) ซึ่งอยู่ในตำแหน่งสมองส่วนหน้า (frontal lobe) 28 %, ส่วนด้านข้าง (parietal lobe) 25 %, ส่วนกลีบขมับ (temporal lobe) 20 %, ส่วนหลัง (occipital lobe) 19 %

และส่วน basal ganglia 2% และพบปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญ คือ เพศชายและความดันเลือดสูง นอกจากนี้ยังพบรอยโรคเนื้อขาวของสมองที่ประเมินด้วย Fazekas score 2-3 คะแนน จำนวน 107 ราย (29 %) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยง คือ อายุที่เพิ่มขึ้น โรคความดันโลหิตสูงและการสูบบุหรี่ (32)

สำหรับประเทศไทย มีการศึกษารอยเลือดออกขนาดเล็กของสมองในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มโรคสมองเสื่อมต่าง ๆ เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคสมองเสื่อมที่เป็นผลจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) โรคสมองส่วนหน้าและขมับเสื่อม (frontotemporal lobe dementia; FTLD) โรคสมองเสื่อมพยาธิสภาพลิวอีบอดี (dementia with Lewy's bodies; DLB) เป็นต้น โดยศึกษาในคลินิกความจำ โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย ผลการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างโรคอัลไซเมอร์จำนวน 149 คน พบรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมอง 49 % และแยกย่อยตามจำนวนของรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมอง 1-5 รอยเป็น 80.8 %, 6-10 รอย 8.2 % และ 11 รอยขึ้นไป 11 % นอกจากนี้กลุ่มที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ร่วมกับ vascular dementia (mixed dementia) จำนวน 24 คน พบรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมองสูงถึง 62.5 % (33)

#### ร่องรอยการสะสมเหล็กที่ผิวสมอง (cortical superficial siderosis)

ร่องรอยการสะสมเหล็กที่ผิวสมองเป็นผลจากสาร hemosiderin ที่เป็นผลผลิตจากเลือดที่ออกนานแล้ว คล้ายกับกลไกที่ได้อธิบายไปในหัวข้อรอยเลือดออกขนาดเล็กในสมอง การประเมินจึงใช้ภาพฉาย SWI ซึ่งจะเห็นรอยโรคเป็นเส้นสีดำวางตัวไปตามผิวสมอง ซึ่งบางครั้งอาจจะแยกยากจากหลอดเลือด

ร่องรอยการสะสมเหล็กที่ผิวสมองเป็นผลมาจากเคยมีเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นใน (subarachnoid hemorrhage) หรือเลือดออกที่ผิวสมอง (superficial cortical bleeding) ซึ่งส่วนใหญ่ในผู้สูงอายุ มักจะเกิดจาก cerebral amyloid angiopathy ที่หลอดเลือดของเยื่อหุ้มสมองชั้นใน (leptomeningeal vessel) และส่วนน้อยเป็นผลมาจากการขาดเลือดที่ผิวสมอง (cortical ischemic injury) (23)

มีการศึกษาความชุกของรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมองจาก MRI ของผู้ป่วยในคลินิกความจำประเทศออสเตรเลีย โดยมีตัวอย่าง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มควบคุมที่ไม่มีอาการ 97 ราย กลุ่มที่มีภาวะปริมาตรสมองเล็กน้อย (MCI) 37 ราย และกลุ่มผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จำนวน 40 ราย ผลการศึกษาพบว่า มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีรอยเลือดออกขนาดเล็กของสมอง 21.6 % ในกลุ่มควบคุม, 24.3 % ในกลุ่ม MCI และ 42.5 % ในกลุ่มโรคอัลไซเมอร์ ในขณะที่ร่องรอยการสะสมเหล็กที่ผิวสมอง (superficial siderosis) พบ 17.5 % ในกลุ่มโรคอัลไซเมอร์ และไม่พบเลยในกลุ่ม MCI (34)

### การฝ่อของสมอง (Brain atrophy)

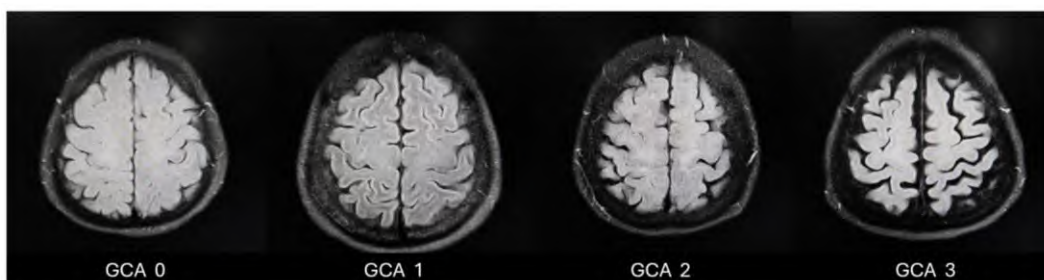
การฝ่อของสมองไม่ใช่ตัวบ่งชี้ที่จำเพาะกับโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก แต่ก็สามารถพบการฝ่อของสมองในคนไข้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กได้

สำหรับโรคอัลไซเมอร์จะพบได้ทั้งการฝ่อของสมองแบบทั่ว ๆ และการฝ่อเฉพาะส่วน อาจสังเกตได้จากพบร่องของสมองและช่องว่างโพรงสมองที่ใหญ่ขึ้น ทั้งนี้ กลไกการฝ่อของสมองมาจากพยาธิสภาพของการเสื่อมของสมองเป็นหลัก ไม่ได้สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กโดยตรง แต่ก็มีบางการศึกษาให้ผลว่ารอยโรคเนื้อขาวของสมองสัมพันธ์กับการฝ่อของสมองที่เพิ่มขึ้นได้ (35)

การประเมินการฝ่อของสมองส่วนคอร์เท็กซ์ทั่ว ๆ ดูจากภาพสมอง MRI-T1 ในภาคตัดระนาบขวาง (axial T1-weighted MRI) ดูการฝ่อของเนื้อสมองส่วนซีรีบรัมและความกว้างของร่องสมอง ประเมินให้คะแนนด้วยตาโดยใช้ general cortical atrophy (GCA) scale มีคะแนนตั้งแต่ 0 คือไม่เห็นการฝ่อ, 1 คือมีการฝ่อเล็กน้อย เริ่มเห็นร่องสมอง, 2 คือมีการฝ่อปานกลาง เห็นร่องสมองชัดเจน และ 3 คือมีการฝ่อมาก เห็นร่องของสมองแยกออกจากกันอย่างมาก (20) ดังตารางที่ 1 และภาพที่ 4

ตารางที่ 1 การให้คะแนน GCA scale

| คะแนน | ปริมาตรของสมอง (volume)                   | ความกว้างของช่องว่างโพรงสมอง (ventricular enlargement) |
|-------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 0     | ปกติ                                      | ปกติ                                                   |
| 1     | ไม่เห็นลดลงชัดเจน แต่เริ่มเห็นร่องสมอง    | กว้างขึ้นเล็กน้อย                                      |
| 2     | รอยหยักสมองฝ่อลง                          | กว้างขึ้นปานกลาง                                       |
| 3     | ฝ่อชัดเจน อาจเห็นเป็น knife-blade atrophy | กว้างขึ้นมาก                                           |



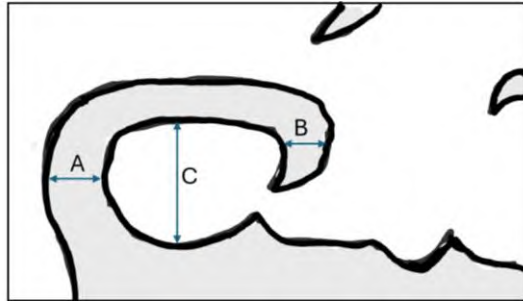
ภาพที่ 4 การให้คะแนน GCA scale

สำหรับการประเมินการฝ่อของสมองเฉพาะส่วน มีการศึกษาพบว่าการกระจายตัวของโปรตีน tau ในโรคอัลไซเมอร์และภาวะปริซ่านบกพร่องที่สัมพันธ์กับหลอดเลือดสมองชั้นใต้ผิวสมอง (subcortical vascular cognitive impairment; SVCI) มีความคล้ายคลึงกันในบริเวณสมองส่วนกลีบขมับ (temporal) กล่าวคือ การกระจายตัวของ tau ในอัลไซเมอร์ เริ่มจากสมองส่วน entorhinal cortex ไป parahippocampal cortex, inferior temporal gyrus และ fusiform gyrus แล้วกระจายไปส่วน precuneus ในขณะที่การกระจายตัวของ tau ใน SVCI เริ่มจากสมองส่วน entorhinal cortex ไป inferior temporal gyrus และ fusiform gyrus ต่อไปยังส่วน precuneus แล้วกระจายไปที่ parahippocampal cortex ตามลำดับ (17)

ความรุนแรงของการฝ่อของสมองส่วนกลีบขมับด้านในสามารถประเมินจากภาพสมอง MRI-T1 ในภาคตัดระนาบแบ่งหน้า-หลังแบบเฉียง (coronal oblique T1-weighted MRI) ซึ่งสามารถสังเกตสมองส่วนฮิปโปแคมปัสที่อยู่ในสมองส่วนกลีบขมับด้านในได้ชัดที่สุด และประเมินให้คะแนนด้วยตา (visual rating scale) โดยใช้ medial temporal atrophy (MTA) scale ตามระดับการฝ่อของสมองส่วนนี้ มีคะแนนตั้งแต่ 0 คือไม่เห็นการฝ่อ จนถึง 4 คือมีการฝ่อของสมองส่วนนี้ชัดเจนมาก (20) ดังตารางที่ 2 และภาพที่ 5-6

ตารางที่ 2 การให้คะแนน MTA scale

| คะแนน | ความกว้างของ choroid fissure | ความกว้างของ temporal horn | ความสูงของ hippocampal formation |
|-------|------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| 0     | ไม่พบ                        | ไม่พบ                      | ปกติ                             |
| 1     | น้อย                         | ไม่พบ                      | ปกติ                             |
| 2     | ปานกลาง                      | ปานกลาง                    | ลดลงเล็กน้อย                     |
| 3     | มาก                          | มาก                        | ลดลงปานกลาง                      |
| 4     | มาก                          | มาก                        | ลดลงมาก                          |

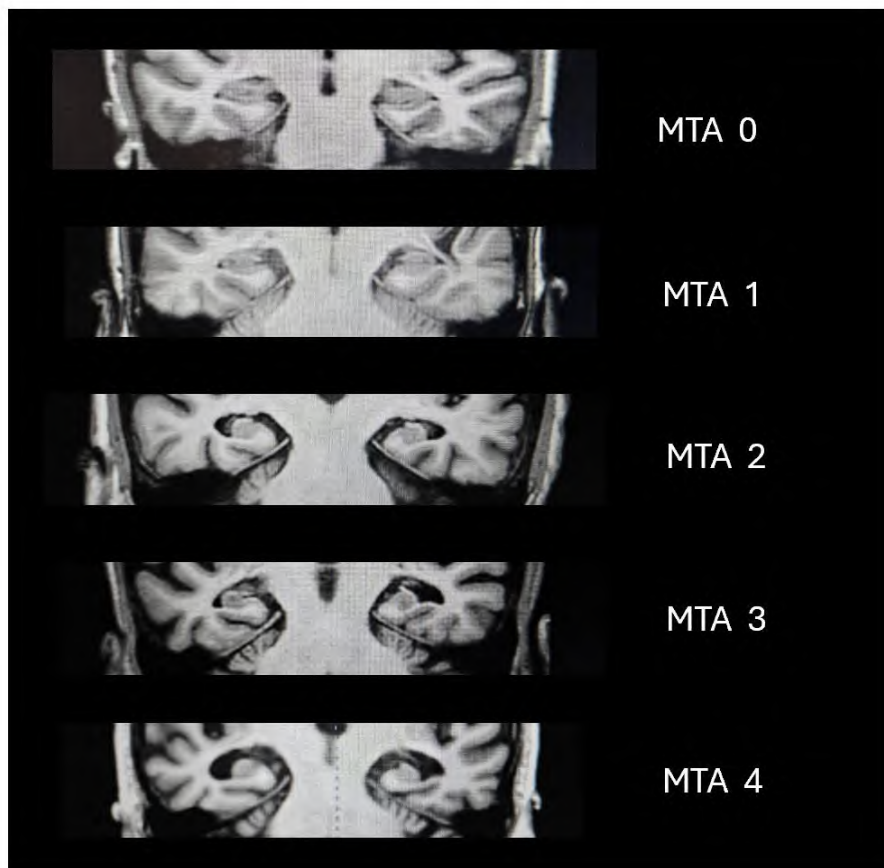


ภาพที่ 5 กายวิภาคตัดระนาบหน้าหลังของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสข้างขวา

A: ความกว้างของ choroid fissure,

B: ความกว้างของ temporal horn,

C: ความสูงของ hippocampal formation



ภาพที่ 6 การให้คะแนน MTA score

### Small vessel disease (SVD) score

ในการวิจัยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก มีการประเมินความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กออกมาเป็นคะแนนหลายรูปแบบ เช่น total SVD score, modified SVD score, simple SVD score, amended SVD score โดยใช้ตัวแปรหลายค่าที่ได้จากรอยโรคในภาพ MRI เช่น lacunes, white matter hyperintensities, cerebral microbleeds, periventricular space และมีการนำ SVD score มาศึกษาวิจัยเพื่อใช้เป็นเครื่องมือในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดภาวะสมองเสื่อมอีกด้วย (36) แต่ยังไม่มีการนำมาใช้ในทางคลินิก

ในที่นี้จะนำเสนอเพียง simple SVD score (คะแนน 0-3) และ amended SVD score (คะแนน 0-7) เนื่องจากมีการคิดคะแนนที่ง่ายและใช้ตัวแปรเพียง 3 ค่า คือ cerebral microbleeds, lacunes และ Fazekas scale ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การให้คะแนน simple และ amended SVD score

| รอยโรค        | ความรุนแรงของ<br>รอยโรค | Simple SVD<br>score | Amended SVD<br>score |
|---------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| Microbleeds   | 0                       | 0                   | 0                    |
|               | $\geq 1$                | 1                   | 1                    |
| Lacunes       | 0                       | 0                   | 0                    |
|               | 1-2                     |                     | 1                    |
|               | 3-5                     | 1                   | 2                    |
|               | $\geq 5$                |                     | 3                    |
| Fazekas score | 0                       | 0                   | 0                    |
|               | 1                       |                     | 1                    |
|               | 2                       | 1                   | 2                    |
|               | 3                       |                     | 3                    |
| คะแนน         |                         | 0-3                 | 0-7                  |

มีการศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่รวบรวมการศึกษา 3 ชิ้นแล้ววิเคราะห์เพื่อศึกษาว่าคะแนน simple small vessel disease score และ amended small vessel disease score ที่ใช้ตัวแปรของ lacunes, Fazekas score และ cerebral microbleeds สามารถช่วยทำนายความเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อมได้หรือไม่ โดยใช้ sensitivity analysis และ ROC curve พบว่าการใช้คะแนน SVD score ช่วยทำนายจะเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) ได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับแบบจำลองที่ไม่ใช้



คะแนน SVD score นอกจากนี้ยังพบว่าคะแนน simple SVD ยังสัมพันธ์แบบผกผันกับความสามารถเชิงปริชาณในด้านปริชาณทั่วไป (global cognition) หน้าที่เชิงบริหาร (executive function) และความเร็วในการจัดการ (processing speed) อย่างมีนัยสำคัญโดยการวิเคราะห์แบบจำลองเชิงเส้น (36)

## การประเมิณรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กก่อนให้ยากลุ่ม anti-amyloid monoclonal antibodies

การรักษาโรคอัลไซเมอร์ในอดีตไม่มีการรักษาแบบจำเพาะ แบ่งเป็นการรักษาโดยใช้ยาเพื่อควบคุมอาการและชะลอการถดถอยของหน้าที่เชิงปริชาณ ได้แก่ ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase เช่น donepezil, rivastigmine, galantamine และยากลุ่มยับยั้งตัวรับ NMDA เช่น memantine และอาจมีการใช้ยาทางจิตเวชร่วมด้วยหากมีอาการ BPSD สำหรับการรักษาโดยไม่ใช้ยา ประกอบด้วย การเพิ่มกิจกรรมทางกาย (physical activities) การฝึกการทำงานของสมองเชิงปริชาณ (cognitive training) การปรับอาหารและโภชนาการ (37) ทั้งหมดนี้เป้าหมายคือการชะลออาการของโรคอัลไซเมอร์ให้ช้าลง แต่ในที่สุดโรคก็มักจะดำเนินไปจนเกิดระยะสมองเสื่อมที่ชัดเจน

ในหลายปีที่ผ่านมาได้มีอากรพัฒนาและทำการศึกษายาที่มุ่งเป้าไปที่กลไกการเกิดโปรตีนอะไมลอยด์ ซึ่งเป็นกลไกหลักในการก่อให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ (38) จนในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีการรับรองยา anti-amyloid monoclonal antibodies เพื่อรักษาโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มแรกที่มีภาวะบกพร่องเชิงปริชาณเล็กน้อยที่มีพยาธิสภาพอัลไซเมอร์ (MCI due to AD) หรือมีภาวะสมองเสื่อมไม่รุนแรง (mild dementia) 3 ตัว ได้แก่ aducanumab, lecanemab และ donanemab โดยมีเกณฑ์คัดเข้าอื่น ๆ คือ อายุ 50-90 ปีสำหรับยา lecanemab หรือ 50-85 ปีสำหรับยา aducanumab มีการตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในสมองเข้าได้กับพยาธิสภาพอะไมลอยด์ คะแนนแบบทดสอบคัดกรอง MMSE (ในประเทศไทยใช้เป็น TMSE) 22-30 คะแนนสำหรับยา lecanemab หรือ 24-30 คะแนนสำหรับยา aducanumab เป็นต้น และมีเกณฑ์คัดออก คือ มีประวัติโรคหลอดเลือดสมองหรือชักในช่วง 1 ปีก่อนให้ยา มีโรคร่วมทางกายที่คุมได้ไม่ดี เป็นต้น โดยในที่นี้จะกล่าวถึงรายละเอียดเกณฑ์คัดออกที่เกี่ยวข้องกับรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กเท่านั้น สำหรับเกณฑ์ฉบับเต็มสามารถสืบค้นได้จากเอกสารอ้างอิง ดังตารางที่ 4

#### ตารางที่ 4

คำแนะนำสำหรับเกณฑ์การคัดออกในการพิจารณาให้ยา Lecanemab ด้วยการประเมิน MRI ที่เกี่ยวข้องกับรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (ดัดแปลงจาก Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alz Dis. 2023) (39)

- รอยเลือดออกในสมองขนาดเล็ก (ขนาดไม่เกิน 10 มิลลิเมตร) 4 ตำแหน่งขึ้นไป
- รอยเลือดออกในสมองขนาดเกิน 10 มิลลิเมตรขึ้นไป
- รอยเลือดออกบนผิวสมอง (superficial siderosis)
- มีการบวมของสมอง (vasogenic edema)
- รอยโรคสมองขนาดเล็ก (lacunar infarcts) มากกว่า 2 ตำแหน่ง หรือ รอยโรคสมองขนาดเล็กที่สัมพันธ์หลอดเลือดขนาดใหญ่
- รอยโรคเนื้อขาวของสมองที่รุนแรง คือ คะแนน Fazekas เท่ากับ 3
- พบหลักฐานของ amyloid beta-related angiitis (ABRA) หรือ cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAA-ri) หรือพยาธิสภาพอื่นที่เป็นสาเหตุหลักของความบกพร่องเชิงปริซัน

เกณฑ์คัดออกจากการให้ยาโดยใช้ภาพฉายสมองจาก MRI ที่พบลักษณะดังต่อไปนี้เพียงข้อใดข้อหนึ่งได้แก่ มีลักษณะเข้าได้กับโรคอื่นที่ไม่ใช่อัลไซเมอร์, มีหลักฐานของรอยเลือดออกขนาดเล็ก (ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร) ในสมองมากกว่า 4 ตำแหน่ง, มีรอยเลือดขนาดใหญ่กว่า 10 มิลลิเมตร 1 ตำแหน่งขึ้นไป มีร่องรอยการสะสมเหล็กที่ผิวสมอง (superficial siderosis) มีร่องรอยของโรคสมองขนาดเล็กมากกว่า 2 ตำแหน่งหรือเป็นการขาดเลือดจากหลอดเลือดขนาดใหญ่ มีรอยโรคในเนื้อขาวของสมองรุนแรงหรือ Fazekas score เท่ากับ 3 เป็นต้น เนื่องจากการพบรอยโรคลักษณะดังกล่าวจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) ทั้งรูปแบบสมองบวม (ARIA-E) และเลือดออกในสมอง (ARIA-H) ได้ ซึ่งจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพบว่าภาวะมีผลข้างเคียง ARIA เกิดขึ้น 17.3% ในการให้ยา lecanemab และ 41% ในการให้ยา aducanumab (39, 40)

สำหรับผลการรักษาด้วยยา lecanemab จากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพบว่าในกลุ่มที่ได้ยาชะลอการดำเนินโรคอัลไซเมอร์ที่สูงกว่า 25% ที่ 12 เดือน โดยประเมินด้วย Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) ด้วยสัดส่วน 64% เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งไม่ถึงเป้าหมายที่ตั้งไว้คือสัดส่วน 80% แต่ก็พบว่าสามารถลดพยาธิสภาพจะไม่ลดจากการตรวจน้ำไขสันหลังอย่างมีนัยสำคัญ (41) สำหรับยา aducanumab มีการการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม 2 งานที่มีผลการศึกษารวมภูมิที่ไม่ไปด้วยกัน การศึกษาหนึ่งมีอาการที่ 78 สัปดาห์ดีกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญแต่อีกการศึกษาหนึ่งไม่มีนัยสำคัญ แต่พบการลดลงของพยาธิสภาพจะไม่ลดอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษาทั้งคู่ (42) ทั้งนี้ ยังมีข้อสงสัยและ

ข้อถกเถียงถึงประสิทธิผลของยารวมถึงผลข้างเคียงในการนำมาใช้ในชีวิตจริง ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม (43, 44)

ปัจจุบัน ยากลุ่ม anti-amyloid monoclonal antibodies ยังไม่มีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทย เนื่องจากยังมีหลายปัจจัยที่ต้องพิจารณา เช่น ประสิทธิภาพและความคุ้มค่า (cost-effectiveness) และการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันพยาธิสภาพจะไม่ลอยดีในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ก่อนให้ยารวมถึงการทำ MRI เพื่อพิจารณาเกณฑ์คัดออกที่ยังไม่สามารถทำได้อย่างทั่วถึง อย่างไรก็ตาม หากมีการศึกษาวิจัยมากขึ้นร่วมกับสามารถพัฒนาการตรวจเพิ่มเติมให้ประชาชนเข้าถึงได้ การได้รับยาที่ช่วยชะลอการดำเนินโรคอัลไซเมอร์ก็จะเกิดประโยชน์และเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาให้ผู้ป่วยได้

### การศึกษาโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กในผู้ป่วยภาวะปริชานบกพร่องเล็กน้อยและโรคอัลไซเมอร์ไม่รุนแรงที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (45)

ผู้เขียนได้ทำการศึกษาความชุกของโรคหลอดเลือดขนาดเล็ก ได้แก่ cerebral microbleeds, white matter hyperintensities, lacunes และ superficial siderosis รวมถึงการฝ่อของสมองด้วย GCA และ MTA scale โดยกลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยในคลินิกความจำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอัลไซเมอร์ตามเกณฑ์ทางคลินิก ที่อยู่ในระยะปริชานบกพร่องเล็กน้อยและสมองเสื่อมไม่รุนแรง ซึ่งกลุ่มนี้เป็นกลุ่มเป้าหมายในการให้ยากลุ่ม anti-amyloid monoclonal antibodies ซึ่งยังไม่มีในประเทศไทย การศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 102 ราย มีผลการศึกษาที่สำคัญ สรุปได้ดังนี้

- Cerebral microbleed พบร้อยละ 50 ของกลุ่มตัวอย่าง โดยร้อยละ 12.7 พบรอยโรคมากกว่า 4 ตำแหน่ง
- Lacune พบร้อยละ 32.4 ของกลุ่มตัวอย่าง โดยร้อยละ 9.7 พบรอยโรคมากกว่า 2 ตำแหน่ง
- White matter hyperintensities พบในกลุ่มตัวอย่างเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 99.1) โดยพบรอยโรคที่รุนแรงหรือ Fazekas 3 คะแนนร้อยละ 6.9
- ไม่พบรอยโรค superficial siderosis ในกลุ่มตัวอย่างนี้
- เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์คัดออกในการให้ยากลุ่ม anti-amyloid monoclonal antibodies พบว่าร้อยละ 20.6 ของกลุ่มตัวอย่างอยู่ในเกณฑ์คัดออกในการให้ยา
- กลุ่มตัวอย่างที่วินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ระยะสมองเสื่อมไม่รุนแรงพบความรุนแรงของรอยโรค white matter hyperintensities และ lacune รวมถึงการฝ่อของสมองส่วนต่าง ๆ ในสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มปริชานบกพร่องเล็กน้อยอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างของ cerebral microbleeds