

ความสัมพันธ์ระหว่างอาการในระยะแรกเริ่ม กับ การสะสมของโปรตีน อมิลอยด์ และ ทาว ในสมอง  
ตรวจด้วยเพท ในผู้ป่วยที่มีความจำตดถอยระยะระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย  
หรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย จากโรคอัลไซเมอร์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2565  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The Association between Early Symptoms with Brain Amyloid and Tau Accumulation  
Detected by Positron Emission Tomography (PET) in Amnesic Mild Cognitive  
Impairment or Mild Dementia due to Alzheimer's Disease.



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine  
Department of Medicine  
FACULTY OF MEDICINE  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2022  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ระหว่างอาการในระยะแรกเริ่ม กับ การสะสมของโปรตีน อมิลอยด์ และ ทาว ในสมอง ตรวจด้วยเพท ในผู้ป่วยที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย จากโรคอัลไซเมอร์
โดย	นายกิตติธัช บุญเจริญ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ยุทธชัย ลิขิตเจริญ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประวิตร อิศวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ยุทธชัย ลิขิตเจริญ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ แพทย์หญิงเกศรินทร์ ถานะภิรมย์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพิรดา วิฑูรพนิชย์)

กิตติชัย บุญเจริญ : ความสัมพันธ์ระหว่างอาการในระยะแรกเริ่ม กับ การสะสมของโปรตีน อมิลอยด์ และ ทาว ในสมอง ตรวจด้วยเพท ในผู้ป่วยที่มีความจำลดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อยจากโรคอัลไซเมอร์. ( The Association between Early Symptoms with Brain Amyloid and Tau Accumulation Detected by Positron Emission Tomography (PET) in Amnesic Mild Cognitive Impairment or Mild Dementia due to Alzheimer’s Disease.) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.ยุทธชัย ลิขิตเจริญ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาว่าอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มอาการใด ที่สัมพันธ์กับผลตรวจเพท พบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาว สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ในอาสาสมัครที่มีความจำลดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง อาสาสมัครที่มีความจำลดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือภาวะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย ถูกคัดเลือกตามลำดับการตรวจจากคลินิกความจำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เก็บข้อมูลในรูปแบบการตอบแบบสอบถามโดยญาติหรือผู้ดูแลเกี่ยวกับอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มของโรคอัลไซเมอร์ แบบสอบถามประกอบด้วย 7 คำถาม เกี่ยวกับความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน และ 6 คำถาม เกี่ยวกับความถี่ของอาการทางความจำในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา หลังตอบแบบสอบถาม อาสาสมัครจะได้รับการตรวจเพท เพื่อวัดการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาว ในเนื้อสมอง อาสาสมัครที่มีทั้งอมิลอยด์และทาวสะสมมากผิดปกติในเนื้อสมอง (A+T+) จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ จากนั้นวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างอาการทางความจำแต่ละอาการกับโรคอัลไซเมอร์

ผลการศึกษา: อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 50 ราย ค่ามัธยฐานอายุ 72 (65-77) ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ 24 ราย (ร้อยละ 48) อาการทางความจำที่ถดถอยลงอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน 6 อาการ มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ 1. ความจำเกี่ยวกับเรื่องราวที่พูดคุยกันเมื่อ 2-3 วันก่อน ( $p = 0.001$ ) 2. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้นเมื่อ 2-3 วันก่อน ( $p = 0.005$ ) 3. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้นเมื่อ 1 เดือนก่อน ( $p = 0.026$ ) 4. พูดหรือเล่าเรื่องในอดีตซ้ำๆ ( $p = 0.049$ ) 5. ถ้ามคำถามเดิมซ้ำๆ ( $p = 0.002$ ) 6. หลงลืมสิ่งในชีวิตประจำวันที่จะต้องทำ เช่น ปิดน้ำ ปิดไฟ ปิดแก๊ส ( $p = 0.049$ ) อาการทางความจำที่มีความถี่อย่างน้อย 1 ครั้งต่อวันในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา 5 อาการ มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ 1. พูดหรือเล่าเรื่องในอดีตซ้ำๆ ( $P=0.010$ ) 2. พูดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง ( $P=0.007$ ) 3. พูดคววนไปมา หรือตอบไม่ตรงคำถาม ( $P=0.032$ ) 4. ตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อความให้รอบคอบ ( $P=0.024$ ) 5. ถ้ามคำถามเดิมซ้ำๆ ( $P=0.010$ )

สรุป: อาการความจำลดถอยหลากหลายอาการ มีความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์วินิจฉัยจากการตรวจเพท ในอาสาสมัครระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6470006230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Alzheimer's disease, Amyloid, Tau, Memory

Kittithatch Booncharoen : The Association between Early Symptoms with Brain Amyloid and Tau Accumulation Detected by Positron Emission Tomography (PET) in Amnesic Mild Cognitive Impairment or Mild Dementia due to Alzheimer's Disease.. Advisor: Asst. Prof. YUTTACHAI LIKITJAROEN, M.D. Co-advisor: Prof. KAMMANT PHANTHUMCHINDA, M.D.

Objective: To evaluate the association between early memory decline symptoms and brain Amyloid and Tau accumulation detected by PET for Alzheimer's disease (AD) diagnosis in amnesic mild cognitive impairment (MCI) and mild dementia

Method: In this cross-sectional comparative study, participants with amnesic MCI and mild dementia was consecutively recruited from memory clinic at King Chulalongkorn Memorial Hospital. Informant based questionnaire was used to collect early AD memory decline symptoms. 7 questions on changes in memory during the past 10 years and 6 questions on the average daily frequency of memory symptoms in the previous month. Amyloid and Tau Position Emission Tomography (PET) were then performed after completion of the questionnaire. The result with A+T+ was defined as AD. The correlation between each symptoms and AD were analyzed.

Results: Among 50 participants enrolled. (Median [Interquartile range] age 72 [65-77] years), 24 (48%) had AD. Consistently worse in memory symptoms during the past 10 years were correlated with AD in 6 symptoms including; 1. Recalling conversation in the past few years ( $p = 0.001$ ), 2. Remembering events in the past few years ( $p = 0.005$ ), 3. Remembering important events in the past month ( $p = 0.026$ ), 4. Repetitive telling old story ( $p = 0.049$ ), 5. Repetitive questioning ( $p = 0.002$ ) and 6. Forgetting to turn things off ( $p = 0.049$ ). At least 1 daily memory symptoms in the previous months were correlated with AD in 5 symptoms including; 1. Repetitive telling old story ( $P = 0.010$ ), 2. Momentary confabulation ( $P = 0.007$ ), 3. Circumlocution or tangential speech ( $P = 0.032$ ), 4. Refuse or denial speech ( $P = 0.024$ ) and 5. Repetitive questioning ( $P = 0.010$ ).

Conclusion: Early memory decline symptoms were correlated well with AD pathology in participants with amnesic mild cognitive impairment (MCI) and mild dementia.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2022

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิจัยทั้ง 2 ท่าน คือ ผศ.ดร.นพ. ยุทธชัย ลิขิตเจริญ และ ศ.นพ. กัมมันต์ พันธุมจินดา สำหรับความช่วยเหลืองานวิจัย และการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ในทุกขั้นตอน อาจารย์ทั้ง 2 ท่านยังเป็นครูผู้ให้ความรู้ ประสบการณ์ โอกาส ความช่วยเหลือด้านต่างๆ เป็นต้นแบบในการเป็นแพทย์ และให้พื้นที่ในการแสดงความคิดเห็นเชิงวิชาการแก่ข้าพเจ้าเสมอมา ข้าพเจ้าขอสมัครเป็นศิษย์ของอาจารย์ทั้ง 2 ท่านตลอดไป

ข้าพเจ้าขอขอบคุณ อาจารย์ในสาขาประสาทวิทยา อ.นพ. ภูษณ ธนาพรสังสุทธิ์ สำหรับความเชี่ยวชาญเกี่ยวกับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ ความคิดริเริ่ม คำแนะนำเกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ คำแนะนำงานวิจัย ที่มีให้ข้าพเจ้าเสมอมา อ.นพ. อัครินทร์ หิรัญสุทธิกุล กับการช่วยเหลือด้านการใช้ การวิเคราะห์ทางสถิติ การนำเสนอผลงาน ผศ.นพ. เสกข์ แทนประเสริฐสุข สำหรับคำแนะนำในการเขียนแบบสอบถาม การนำเสนอผลงาน อ.นพ. ธนกฤต พงษ์พิทักษ์เมธา สำหรับความช่วยเหลือโดยทั่วไปในการทำวิทยานิพนธ์ อ.พญ.อันธิภา โชคสุวรรณสกุล อ.นพ.วนกร รัตนวงษ์ สำหรับการตรวจทานภาษาอังกฤษ และขอขอบพระคุณคณาจารย์ในสาขาประสาทวิทยาทุกท่านสำหรับคำแนะนำ ข้อเสนอแนะต่างๆ ในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

นักจิตวิทยา คุณยุทธชัย ศรุตไกรียงไกร สำหรับความช่วยเหลือในการตรวจแบบทดสอบทางจิตวิทยา และการติดตามผู้ป่วยและญาติที่เข้าร่วมวิจัย คุณสุชาติ ตั้งนิมิตโชค สำหรับความช่วยเหลือการตรวจแบบทดสอบทางจิตวิทยาขอขอบคุณ ศ.พญ.สุภัทราพร เทพมงคล และ อ.นพ. คานัน สุขพระคุณ สำหรับคำปรึกษาผลการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ขอขอบคุณ ผศ.ดร.พญ. พิรดา วิฑูรย์พนิชย์ สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล สำหรับคำแนะนำในการวิจัย และวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณบิดา มารดา และ น้องสาวของข้าพเจ้า ที่ส่งเสริมให้ข้าพเจ้าศึกษาต่อในระดับปริญญาโท เป็นกำลังใจ และเข้าใจในความเป็นตัวตนของข้าพเจ้าเสมอมา คณาจารย์จากหน่วยประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่เป็นผู้ประศาสน์วิชาประสาทวิทยาแก่ข้าพเจ้า

สุดท้ายขอขอบคุณผู้ป่วยและญาติทุกท่านที่เข้าร่วมงานวิจัย และเป็นส่วนหนึ่งในการเรียนรู้ตลอดชีวิต

กิตติธัช บุญเจริญ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rational) .....	1
คำถามของการวิจัย (Research questions).....	4
คำถามหลัก (Primary research question).....	4
คำถามรอง (Secondary research question) .....	4
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objective).....	5
สมมุติฐาน (Hypothesis) .....	5
ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	5
กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework) .....	7
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	8
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัยนี้.....	9
บทที่ 2 .....	10



ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures).....	10
บทที่ 3 .....	14
วิธีดำเนินการวิจัย .....	14
รูปแบบการวิจัย (Research Design) .....	14
ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	14
ประชากร(Population) .....	14
กลุ่มประชากรที่สนใจจะนำผลการวิจัยนี้ไปใช้ (Target population).....	14
กลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา (Sampling population).....	14
Inclusion criteria.....	15
Exclusion criteria .....	15
เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technic).....	16
การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation).....	16
การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement) .....	17
Measurement.....	17
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย .....	19
การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	20
ผู้เก็บข้อมูล .....	20
ผู้บันทึกข้อมูล .....	21
การเก็บข้อมูลที่ได้จากการตรวจพบ.....	21
ลักษณะของข้อมูล (Type of data) .....	21
การปกปิดข้อมูล (Blinding).....	21
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis).....	22
ปัญหาจริยธรรม (Ethical consideration) .....	23
ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation).....	25

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problems).....	28
การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule).....	29
งบประมาณ (Budget).....	30
บทที่ 4 .....	31
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล (Results).....	31
จำนวนอาสาสมัคร (Participants).....	31
ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Participants characteristics) .....	32
ความสัมพันธ์ของความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม เมื่อเทียบกับ 10 ปี ก่อนแยกแต่ละอาการ (Changes in memory symptoms during the past 10 years) กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+).....	34
ความสัมพันธ์ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม แยกแต่ละอาการ (Average daily frequency of EMDS in the previous month) กับ การเป็นโรคอัลไซ เมอร์ (A+T+).....	35
วิเคราะห์หาอาการที่ทำนายผลการตรวจพบพบการสะสมการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาว สำหรับการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) ได้แม่นยำที่สุด.....	37
สร้างแบบจำลองในการทำนายโรคอัลไซเมอร์โดยใช้ความเปลี่ยนแปลงอาการทางความจำในระยะ แรกเริ่ม หลายอาการรวมกัน.....	37
เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ โดยเปรียบเทียบพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของการใช้อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มหลายอาการรวมกัน กับ พื้นที่ใต้ เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย แบบทดสอบ MoCA ฉบับ ภาษาไทย และ คะแนน Memory Index Score (MIS) จากแบบทดสอบ MoCA.....	40
ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มเมื่อเทียบกับ 10 ปี ก่อน และ ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มแยกแต่ละอาการ กับ ระดับ Centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง .....	43

ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มเมื่อเทียบกับ 10 ปี ก่อน และ ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มแยกแต่ละอาการ กับ ระดับ Standardized Uptake Value Ratios (SUVR) ของโปรตีนเทาในเนื้อสมอง .....	46
บทที่ 5 .....	51
อภิปรายผล และ สรุปผลการวิจัย .....	51
อภิปรายผล .....	51
ข้อเสนอแนะ .....	54
บทสรุป .....	54
ภาคผนวก .....	55
ก. แบบบันทึกข้อมูลวิจัย .....	55
ข. Mini Mental State Examination (MMSE) ฉบับภาษาไทย .....	63
ค. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ฉบับภาษาไทย .....	66
บรรณานุกรม .....	67
ประวัติผู้เขียน .....	74

## สารบัญตาราง

	หน้า
Table 1 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	28
Table 2 งบประมาณ.....	30
Table 3 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (participant characteristics).....	33
Table 4 ค่ามัธยฐานปริมาณของโปรตีนอมิลอยด์และทาว ที่สะสมในเนื้อสมองของอาสาสมัคร.....	34
Table 5 ความสัมพันธ์ของความสัมพันธ์ของความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+).....	35
Table 6 ความสัมพันธ์ของความสัมพันธ์ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+).....	36
Table 7 ข้อมูลจาก stepwise logistic regression model, Area under the curve of ROC และ Likelihood ratio test ระหว่างแบบจำลอง 12 คำถาม 7 คำถาม และ 3 คำถามดังกล่าว ใน การทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์.....	39
Table 8 ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน กับ ระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง.....	44
Table 9 ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม กับ ระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง.....	46
Table 10 ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน กับ ระดับ SUVR ของโปรตีนทาวในเนื้อสมอง.....	47
Table 11 ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม กับ ระดับ SUVR ของโปรตีนทาวในเนื้อสมอง.....	49

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

Figure 1 กรอบแนวความคิดในงานวิจัย .....	7
Figure 2 กระบวนการเข้าร่วมการศึกษาของอาสาสมัคร.....	31
Figure 3 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของ 3 อาการรวมกันในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์. 39	
Figure 4 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของ คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทยใน การทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์.....	40
Figure 5 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของ คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทยใน การทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์.....	41
Figure 6 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของ คะแนน MIS จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทยใน การทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์.....	42
Figure 7 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ (1) 3 อาการจากแบบสอบถาม ญาติหรือผู้ดูแล (2) คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย (3) คะแนนรวมจาก แบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย และ (4) คะแนน MIS จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย ในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์.....	43
Figure 8 ความแตกต่างของระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในอาสาสมัครที่มีอาการเกี่ยวทาง ความจำในระยะแรกเริ่มที่แย่งอย่างต่อเนือง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีอาการดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแย่งแต่ไม่ต่อเนือง.....	45
Figure 9 ความแตกต่างของระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในอาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของ อาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของ อาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง.....	46
Figure 10 ความแตกต่างของระดับ SUVR ของโปรตีนทาวในอาสาสมัครที่มีอาการทางความจำใน ระยะแรกเริ่ม ที่แย่งอย่างต่อเนือง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีอาการ ดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแย่ง แต่ไม่ต่อเนือง .....	48

Figure 11 ความแตกต่างของระดับ SUVR ของโปรตีนเทาในอาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง ..... 50



# บทที่ 1

## บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rational)

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) จัดอยู่ในกลุ่มโรคความเสื่อมของระบบประสาท (Neurodegenerative disorder) และเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อม (Dementia) มีผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมทั่วโลกประมาณ 50 ล้านคนในปี ค.ศ. 2018 และคาดการณ์ว่าจะเพิ่มขึ้นเป็น 3 เท่าในปี ค.ศ. 2050 โดยสองในสามของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม เกิดจากโรคอัลไซเมอร์ และสองในสามของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมทั่วโลก อยู่ในประเทศที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลางรวมทั้งประเทศไทย (1)

พยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ เกิดจากการมีโปรตีนอมิลอยด์ (amyloid) และโปรตีนเทา (tau) ที่ผิดปกติและสะสมมากผิดปกติในเนื้อสมอง โปรตีนอมิลอยด์และเทาที่ผิดปกติจะทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ประสาท (neuronal inflammation) และการตายของเซลล์ประสาท (neuronal death) เมื่อเซลล์ประสาทถูกทำลายถึงจุดหนึ่ง ผู้ป่วยจะเริ่มมีความสามารถในการรู้คิด (cognition function) ลดลง โปรตีนเทาจะมีตำแหน่งที่โปรตีนสะสมตามระยะของการดำเนินโรค ตำแหน่งที่เทาไปสะสมเป็นตำแหน่งแรกๆ คือ ฮิปโปแคมปัส (Hippocampus) สมองส่วนนี้ทำหน้าที่เกี่ยวกับการจดจำเหตุการณ์ เวลา สถานที่ เรื่องราว ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จึงมีอาการทางความจำแสดงออกมาเป็นอาการแรกเริ่ม ส่วนอมิลอยด์จะสะสมในเนื้อสมองอย่างกระจัดกระจาย การสะสมของเทาและอมิลอยด์ที่เพิ่มขึ้น จะสัมพันธ์กับความสามารถของการรู้คิดที่ลดลง (1, 2, 3)

อาการความจำถดถอย โดยเฉพาะความจำถดถอยประเภทที่มีสาเหตุจากรอยโรคบริเวณฮิปโปแคมปัส (amnesic syndrome of hippocampal type) หรือที่เรียกว่าความจำเกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ เวลา สถานที่ เรื่องราว ที่เพิ่งเกิดขึ้น (recent episodic memory) พบว่าเป็นอาการแรกเริ่ม (early symptom) และเป็นอาการที่เด่นชัด (prominent symptom) ของโรคอัลไซเมอร์ (4) ผู้ป่วยจะมีอาการในชีวิตประจำวัน เช่น จำไม่ได้ว่าเมื่อวานได้ทานอาหารอะไร ในช่วงเวลาใด ร่วมกับใคร ณ ที่ใดบ้าง จำไม่ได้ว่าสุดสัปดาห์ที่ผ่านมาไปสถานที่ใด ร่วมกับใครมาบ้าง ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในระยะแรกมักจะมีอาการระยะสั้นที่จำเป็นต่อการใช้งานในชีวิตประจำวัน (working memory) ที่ลดลงอย่างมากด้วย เช่น จำนัดพบแพทย์ไม่ได้ ลืมทานยา ลืมกดน้ำชักโครกหลังจากปัสสาวะ เป็นต้น ส่วนความจำที่เกี่ยวข้องกับอัตชีวประวัติของตนเองและบุคคลที่รู้จัก (autobiographical memory) ความจำเกี่ยวกับความหมายของคำและสิ่งของ (semantic memory) และความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญในอดีตที่ผ่านมา (remote episodic memory) จะเป็นอาการที่ตามมาในลำดับถัดไป (5)

อาการของการรู้คิดด้านอื่นๆ ได้แก่ สมาธิหรือความสนใจจดจ่อ (attention) การรับรู้มิติสัมพันธ์ การเชื่อมประสาทสัมผัสกับการเคลื่อนไหว (perceptual motor ability) ความสามารถในการบริหารจัดการ (executive function) ภาษาและการสื่อสาร (language) ทักษะทางสังคม (social cognition) เป็นอาการที่พบได้ในระยะแรกเริ่มของโรคเช่นกัน แต่มักเป็นอาการที่ไม่เด่น นอกจากนี้อาการทางจิตประสาท (Neuropsychiatric

symptoms) เช่น ซึมเศร้า เหนื่อยเมื่อย หงุดหงิด อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย เป็นอาการที่อาจพบได้ในระยะแรกเริ่มของโรคอัลไซเมอร์ (6, 7)

การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ที่แม่นยำที่สุดคือการตรวจพยาธิสภาพเนื้อสมอง แต่การตรวจพยาธิสภาพเนื้อสมองโดยตรง เป็นการตรวจที่เสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงและอันตรายต่อผู้ป่วย ดังนั้นในเวชปฏิบัติ จึงใช้ประวัติของอาการและการดำเนินโรค การตรวจร่างกาย การตรวจวัดระดับการรู้คิด (cognitive test) และ ผลการตรวจภาพสมอง เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography, CT) ภาพสะท้อนแม่เหล็ก (Magnetic Resonance Imaging, MRI) เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัย ดังเช่น เกณฑ์การวินิจฉัยของ National Institute of Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2011 (8) หรือ แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อมของประเทศไทย เผยแพร่ใน ปี พ.ศ.2557 (9)

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันการวินิจฉัยโรคของสถาบันชั้นนำในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ได้เปลี่ยนวิธีการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ จากการใช้อาการทางคลินิกเป็นหลัก ไปสู่การวินิจฉัยโดยการตรวจดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ของโรคอัลไซเมอร์ตามระบบ ATN (Amyloid-Tau-Neurodegeneration system) เป็นหลัก หากเทียบกับมาตรฐานทอง (Gold standard) คือการวินิจฉัยโดยพยาธิวิทยา การวินิจฉัยตามระบบ ATN มีความถูกต้องมากกว่าเกณฑ์วินิจฉัยทางคลินิก ในระบบ ATN นั้น A+ หมายถึง มีหลักฐานของโปรตีนอมิลอยด์สะสมมากผิดปกติในเนื้อสมอง T+ หมายถึง มีหลักฐานของโปรตีนทาวสะสมมากผิดปกติในเนื้อสมอง N+ หมายถึงมีหลักฐานความเสื่อมของสมอง A และ T วัดได้จากการตรวจเพท (Positron Emission Tomography, PET scan) หรือ การตรวจวัดระดับโปรตีนอมิลอยด์และทาวในน้ำไขสันหลัง ส่วน N วัดได้จากการตรวจ MRI การตรวจเพท หรือ การตรวจน้ำไขสันหลัง (10)

ในระบบ ATN ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีหลักฐานของทั้งโปรตีนอมิลอยด์และทาวสะสมในเนื้อสมองผิดปกติ (A+T+) จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยล่าสุดของ National Institute of Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2018 (10) ที่ใช้ผลตรวจดัชนีชี้วัดทางชีวภาพเพียงอย่างเดียวโดยไม่ขึ้นกับอาการทางคลินิก หรือ เกณฑ์การวินิจฉัยของ International Working Group (IWG) สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2021 (11) ที่ใช้ผลตรวจดัชนีชี้วัดทางชีวภาพร่วมกับอาการทางคลินิก

เหตุผลหลายประการ ที่ทำให้มีการเปลี่ยนเกณฑ์การวินิจฉัยจากการใช้อาการทางคลินิกเป็นหลัก เป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพเป็นหลัก คือ 1. การวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกเพียงอย่างเดียวจะมีโอกาสร้อยละ 10-30 ที่ผู้ป่วยด้วยโรคอื่นจะถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ (12) ในทางกลับกันผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ตามพยาธิสภาพของโรค ประมาณร้อยละ 25-30 กลับถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคอื่น (13) 2. การวินิจฉัยด้วยดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ จะสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของโรคในสมองของผู้ป่วยอย่างแท้จริง 3. การพัฒนายาหรือนวัตกรรมที่รักษาโรคอัลไซเมอร์ทั้งในปัจจุบันและอนาคตมีแนวโน้มที่จะรักษาตามพยาธิสรีรวิทยาของโรคมมากกว่ารักษาตามอาการเพียงอย่างเดียว (10) ดังนั้นอาการอาการแสดง และการตรวจความสามารถของการรู้คิด ที่จะนำไปสู่การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ควรมีความสัมพันธ์



กับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรค เพื่อให้การวินิจฉัย การรักษา และการแจ้งการพยากรณ์โรคแก่ผู้ป่วยทำได้แม่นยำมากขึ้น

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2021 มียารักษาโรคอัลไซเมอร์กลุ่มใหม่ ที่องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติแบบรีบเร่ง (Accelerated approved) ให้ใช้ในเวชปฏิบัติได้แก่ ยา Aducanumab และยาที่เพิ่งได้รับการอนุมัติแบบรีบเร่งในปี ค.ศ. 2023 คือยา Lecanemab (14) ยาทั้ง 2 มีกลไกคือลดปริมาณโปรตีนอมิลอยด์ในสมองของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่จะสามารถใช้นี้ได้ต้องเป็นผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีความสามารถของการรู้คิดอยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย และสิ่งสำคัญคือผู้ป่วยจะต้องมีหลักฐานการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวในเนื้อสมอง เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ (15)

จากที่มาทั้งหมดดังกล่าว การค้นหาว่าอาการในระยะแรกเริ่ม โดยเฉพาะอาการที่เกี่ยวข้องกับความจำ อาการใดที่มีความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ วัตถุประสงค์ของการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวในสมองจึงมีความสำคัญ คือ

1. เพื่อเป็นการคัดกรองว่าผู้ป่วยรายใด อาจมีอาการที่เข้าได้กับโรคอัลไซเมอร์ในระยะแรกเริ่ม
2. เพื่อนำผู้ป่วยที่มีอาการที่สงสัยว่าจะเป็นโรคอัลไซเมอร์ไปประเมินเพิ่มเติม เช่น การตรวจวัดระดับการรู้คิด การส่งตรวจทางรังสี เป็นต้น
3. เพื่อนำผู้ป่วยที่มีอาการที่สงสัยว่าจะเป็นโรคอัลไซเมอร์ไปตรวจดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่จำเพาะของโรคอัลไซเมอร์ คือ การตรวจน้ำไขสันหลัง หรือการตรวจเพท เพื่อหาหลักฐานของโปรตีนอมิลอยด์และทาว สะสมในเนื้อสมอง
4. เมื่อรู้การวินิจฉัยตั้งแต่แรกเริ่มจะส่งผลต่อการรักษาและพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในอนาคต
5. การเข้าสู่กระบวนการรักษาตั้งแต่ระยะแรกเริ่มจะทำให้ผู้ป่วยได้รับยารักษาตามอาการ เพิ่มคุณภาพชีวิต และชะลอการเข้าสู่ภาวะพึ่งพิงได้
6. อาจนำไปสู่การพัฒนาเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก ให้มีความแม่นยำมากขึ้น
7. อาจนำไปสู่การเข้าร่วมงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาและยา (16, 17)

สำหรับการตรวจคัดกรองว่าผู้สูงอายุรายใดจะมีอาการแรกเริ่มของโรคอัลไซเมอร์ สามารถทำได้หลายวิธี เช่น ใช้แบบทดสอบการรู้คิดทดสอบผู้ป่วย ใช้แบบคัดกรองสอบถามอาการจากผู้ป่วยโดยตรง หรือ ใช้แบบคัดกรองสอบถามอาการของผู้ป่วยจากญาติหรือผู้ดูแลใกล้ชิด การใช้แบบทดสอบการรู้คิดมีข้อเสียคือ ไม่มีแบบทดสอบคัดกรองความผิดปกติของความจำ recent episodic memory ที่ดี และผู้ที่มีอาการเพียงเล็กน้อยอาจจะมีผลตรวจที่ปกติได้ ส่วนแบบคัดกรองสอบถามอาการของผู้ป่วยโดยตรงมีความไวและความจำเพาะน้อยกว่าแบบคัดกรองที่ถามอาการจากญาติหรือผู้ดูแล ส่วนหนึ่งเกิดจากไม่มีความเข้าใจในความเจ็บป่วยของตัวเอง (Lack of insight; anosognosia) หรืออาจประเมินความสามารถของตนเองสูงเกินไป (18, 19) โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสมองเสื่อมแล้ว

แบบทดสอบคัดกรองภาวะสมองเสื่อมที่ใช้ข้อมูลจากการสอบถามญาติหรือผู้ดูแลที่มีการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ เช่น

1. The-AD8 Dementia Screening Interview (AD8)
2. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly (IQ-CODE) ฉบับภาษาไทย
3. Symptoms of Early Dementia-11 Questionnaire (SED-11Q)
4. Everyday Cognitive scale (ECog)
5. Quick Dementia Rating System (QDRS) เป็นต้น (18, 19, 20, 21, 22, 23)

แบบทดสอบทั้ง 5 นี้มีข้อจำกัดคือ ไม่ได้จำเพาะสำหรับโรคอัลไซเมอร์ แบบทดสอบ AD8, IQ-CODE และ SED-11Q ไม่ได้จำเพาะเจาะจงต่ออาการในระยะแรกเริ่ม จึงอาจยังไม่ใช่แบบทดสอบที่ดีในการใช้วัดอาการในระยะแรกเริ่มของโรคอัลไซเมอร์

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักคือค้นหาว่ามีอาการทางความจำอาการใดบ้าง ที่สัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ โดยใช้ผลการตรวจพบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาว ในผู้ป่วยที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย และเนื่องจากข้อจำกัดของแบบทดสอบคัดกรองโรคอัลไซเมอร์ดังกล่าวมาแล้ว ผู้วิจัยจึงได้ใช้แบบสอบถามอาการระยะแรกเริ่มของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จากญาติและผู้ดูแลที่พัฒนาขึ้นมาในคลินิกความจำของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อให้สอดคล้องกับอาการทางความจำในระยะแรกในบริบทของผู้ป่วยในประเทศไทย

### คำถามของการวิจัย (Research questions)

#### คำถามหลัก (Primary research question)

อาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม สามารถทำนายผลการตรวจพบ การสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาว สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ในอาสาสมัครที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อยใช่หรือไม่?

Are early memory symptoms predictors for Alzheimer's disease diagnosed by positive amyloid and tau tracer retention on PET scan in participants with amnesic mild cognitive impairment or mild dementia?

#### คำถามรอง (Secondary research question)

- อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มอาการใด ที่สัมพันธ์กับการตรวจพบ การสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาว สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์?
- อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มหลายอาการรวมกัน จะสามารถทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโดยแพทย์ ได้ดีมาน้อยเพียงใด
- อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มที่พบว่าสัมพันธ์กับผลการตรวจพบ สามารถทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ได้เทียบเท่ากับ การตรวจแบบทดสอบคัดกรองทางการรู้คิดที่ใช้ในเวชปฏิบัติ ได้แก่ แบบทดสอบ

Mini Mental State Examination (MMSE) ฉบับภาษาไทย แบบทดสอบ Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ฉบับภาษาไทย และ คะแนน Memory Index Score (MIS) จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย ใช่หรือไม่?

- อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มอาการใด ที่สัมพันธ์กับระดับ Centiloid ของโปรตีน อมิลอยด์ และระดับ Standardized uptake value ratios (SUVRs) ของโปรตีนเทา จากการตรวจเพท?

### วัตถุประสงค์ของงานวิจัย (Objective)

1. เพื่อค้นหาว่าอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มอาการใด ที่สัมพันธ์กับผลการตรวจเพท พบการสะสมของโปรตีน อมิลอยด์และเทา สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์
2. เพื่อค้นหาว่าอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มหลายอาการรวมกัน จะสามารถทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโดยเพท ได้ดีมาน้อยเพียงใด
3. เพื่อเปรียบเทียบระหว่างอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มหลายอาการรวมกัน กับ คะแนนรวมแบบทดสอบ Mini Mental State Examination (MMSE) ฉบับภาษาไทย คะแนนรวมจากแบบทดสอบ Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ฉบับภาษาไทย และ คะแนน Memory Index Score (MIS) จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย ว่าอาการหลายอาการรวมกัน หรือคะแนนจากแบบทดสอบ จะทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ได้ดีกว่ากัน
4. เพื่อค้นหาว่าอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มอาการใด ที่สัมพันธ์กับระดับ Centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ และระดับ Standardized uptake value ratios (SUVRs) ของโปรตีนเทาที่เพิ่มขึ้น จากการตรวจเพท

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

### สมมุติฐาน (Hypothesis)

- Null hypothesis: อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มแต่ละอาการ ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ผลตรวจเพท พบ และไม่พบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และเทา สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์
- Alternative hypothesis: มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มอย่างน้อย 1 อาการ ที่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ผลตรวจเพท พบ และไม่พบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และเทา สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์

### ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- ผู้ป่วยที่มีอาการความจำถดถอย (amnesic symptoms/memory impairment) หมายถึง ผู้ป่วยมาตรวจที่คลินิกด้วยอาการ ‘ความจำถดถอย’ หรือ ‘หลงลืม’ ที่สังเกตได้ และตรวจพบความผิดปกติจริงจาก

แบบทดสอบทางการรู้คิด โดยความผิดปกตินี้เข้าได้กับความจำชนิดใดชนิดหนึ่งต่อไปนี้ ความจำที่เกี่ยวข้องกับเวลา สถานที่ (episodic memory) ความจำที่จำเป็นต่อการใช้งานในชีวิตประจำวัน (working memory) ความจำที่เกี่ยวข้องกับอัตชีวประวัติของบุคคลที่รู้จัก (autobiographical memory) ความจำเกี่ยวกับความหมายของคำหรือสิ่งของ (semantic memory)

- ผู้ป่วยที่มีอาการความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือ สมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย ที่มาตรวจรักษาที่ คลินิกความจำ คลินิกประสาทวิทยา และ คลินิกสมองเสื่อม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย สามารถเป็นตัวแทนของผู้ป่วยที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือ สมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย ที่ไปตรวจรักษาในโรงพยาบาลของมหาวิทยาลัย โรงพยาบาลศูนย์ระดับภูมิภาค ศูนย์การแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญด้านโรคสมอง โรคจิตเวช โรคผู้สูงอายุ หรือ โรงพยาบาลเอกชนขนาดใหญ่ในประเทศไทยได้
- โรคอัลไซเมอร์ในระยะมีอาการเล็กน้อย (Early Alzheimer's disease) หมายถึงผู้ที่มีพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (MCI) หรือระยะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย (mild dementia)



## กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

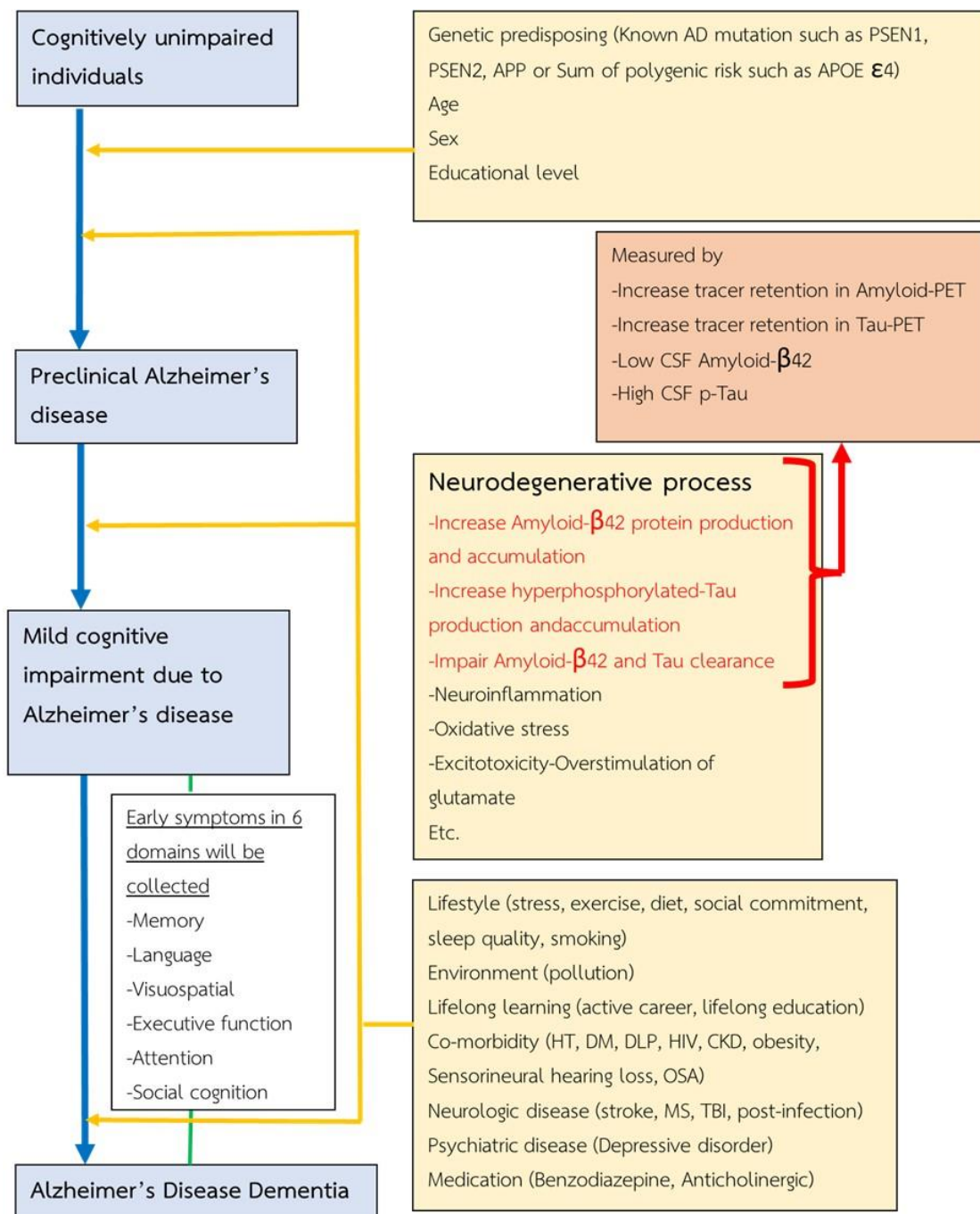


Figure 1 กรอบแนวความคิดในงานวิจัย

### การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

- โรคอัลไซเมอร์ หมายถึง ผู้ที่ตรวจพบว่ามีโปรตีนอมิลอยด์และทาว สะสมมากผิดปกติในเนื้อสมอง (A+T+)
- การวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ ในการศึกษาอ้างอิงเกณฑ์ของ IWG ปี ค.ศ. 2021 คือการที่ผู้ป่วยมีอาการของการรู้คิดถดถอย ร่วมผลการตรวจเพท เป็น A+ และ T+ (A+T+)
- Mild cognitive impairment (MCI) คือ ภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย เป็นระยะ (staging) ของระดับการรู้คิด (cognitive performance) ในการศึกษา นี้ จะต้องเข้าได้กับทั้งข้อ 1 และ 2
  1. ความสามารถของการรู้คิด วัดจากระดับคะแนน MoCA ฉบับภาษาไทย ได้น้อยกว่า 26 คะแนน (24)
  2. อาสาสมัครจะต้องไม่เสียความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน (activity of daily living)
- Mild dementia หรือ ภาวะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย เป็นระยะของระดับการรู้คิด ในการศึกษา นี้ จะต้องเข้าได้กับทั้งข้อ 1 และ 2
  1. ความสามารถของพุทธิปัญญา วัดจากระดับคะแนน TMSE ได้ 18 -23 คะแนน
  2. อาสาสมัครเสียความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวันแบบใช้อุปกรณ์ (Instrumental activity of daily living) โดยไม่เสียความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวันพื้นฐาน (Basic activity of daily living)
- ระยะของโรคอัลไซเมอร์แบ่งเป็น 6 ระยะ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ NIA-AA 2018 โดยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย และระยะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย จัดอยู่ในระยะที่ 3 และ 4 ตามลำดับ (10)
- ผลการตรวจเพท (PET scan) พบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาว หมายถึงอาสาสมัครมีระดับการสะสมของทั้งโปรตีนอมิลอยด์และโปรตีนทาวในเนื้อสมองเกินระดับปกติ (threshold) ของโปรตีนแต่ละชนิด วัดระดับโดยใช้ค่า Centiloid สำหรับโปรตีนอมิลอยด์ และ ค่า Standardized uptake value ratios (SUVRs) สำหรับโปรตีนทาว (25)
- SUVRs เป็นการคำนวณอัตราส่วน (ratio) การดูดซึม (uptake) สารเภสัชรังสีแต่ละชนิด ระหว่างผิวสมอง (cortex) บริเวณที่สนใจเทียบกับสมองส่วนอ้างอิง เช่น pons หรือ cerebellum (Uptake in target regionหารด้วย Uptake in reference region) ส่วน Centiloid คือการแปลงหน่วย SUVR เป็นค่ามาตรฐานโดยใช้สูตรคำนวณของแต่ละสถาบันที่ทำการตรวจเพท (26)
- ปริมาณโปรตีนอมิลอยด์จากเพทใช้ค่าเฉลี่ย SUVRs ของผิวสมองจากหลายตำแหน่งเทียบกับ cerebellum ส่วนปริมาณโปรตีนทาวจากเพท ใช้ค่า SUVR ที่ตำแหน่ง temporal lobe เทียบกับ cerebellum ตำแหน่ง temporal lobe อ้างอิงตามระยะที่ 3-4 ของระยะ Braak (Braak staging) จากการศึกษาทางพยาธิวิทยาของทาวในโรคอัลไซเมอร์ในระยะแรกเริ่ม (25, 27)
- ผลบวกอมิลอยด์สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ (A+) ขึ้นอยู่กับปริมาณ Centiloid และตำแหน่งที่อมิลอยด์เกาะจับ จากเกณฑ์ของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ Centiloid ที่มากกว่า 50 หรือ Centiloid ที่มากกว่า 20 ร่วมกับตำแหน่งอมิลอยด์เกาะจับเข้าได้กับโรคอัลไซเมอร์ แสดงถึงผล A+

- ผลบวกทวารสำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ (T+) ขึ้นอยู่กับปริมาณ SUVR ที่ตำแหน่ง inferior temporal lobe และตำแหน่งการเกาะจับของโปรตีนทาว ตามมาตรฐานค่า SUVRs ตำแหน่ง inferior temporal lobe สำหรับทาวเพท จะต้องมากกว่า 1.30 (25) จึงถือว่า ให้ผล T+

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

หากผลการวิจัยพบว่าอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มแต่ละอาการ หรือ หลายอาการร่วมกัน มีความสัมพันธ์กับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ จะนำไปสู่

- การสร้างแบบจำลองในการทำนายโอกาสความน่าจะเป็น (Predictive model) โรคอัลไซเมอร์ สำหรับผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกด้วยปัญหาความจำ
- การสร้างแบบคัดกรองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ สำหรับใช้ในคลินิกความจำ คลินิกประสาทวิทยา และคลินิกสมองเสื่อม แบบคัดกรองจะค้นหาว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับการตรวจขั้นถัดไป คือ การตรวจเพทหรือน้ำไขสันหลังอย่างทันท่วงที นำไปสู่การเข้าร่วมการวิจัยหรือรักษาด้วยยาที่จะลดปริมาณโปรตีนอมิลอยด์หรือทาวในสมองของผู้ป่วย
- การสร้างแบบคัดกรองผู้สูงอายุที่มาตรวจที่โรงพยาบาลด้วยโรคอื่นๆ หรือคัดกรองในคลินิกผู้สูงอายุสุขภาพดี ว่าผู้ป่วยหรือผู้สูงอายุแต่ละรายมีความจำเป็นต้องมาตรวจเพิ่มเติมกับแพทย์เฉพาะทางด้านประสาทวิทยาหรือไม่
- การสร้างแบบคัดกรองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เพื่อให้ใช้ได้กับบุคลากรสาธารณสุขทุกระดับ ทุกพื้นที่ หรือ ทำให้ง่ายขึ้นให้ประชาชนสามารถทำแบบสอบถามเองที่บ้านได้

## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ามี 1 การศึกษาที่เปรียบเทียบอาการในระยะแรกเริ่มที่รายงานโดยญาติ หรือผู้ดูแลใกล้ชิด กับ ผลการตรวจพบพบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาว สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ในผู้ป่วยที่มีความจำถดถอยระยะการสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย

- การศึกษาของ Rueda A D. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2015 (19) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง ศึกษาอาการในระยะแรกเริ่ม เปรียบเทียบการตอบแบบทดสอบคัดกรองโรคสมองเสื่อม ECog โดยผู้ป่วยเอง กับการตอบแบบทดสอบ ECog จากญาติหรือผู้ดูแล เพื่อพิสูจน์ว่าการให้ข้อมูลของผู้ป่วยเองหรือว่าการให้ข้อมูลของญาติจะสัมพันธ์กับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์มากกว่ากัน วัดระดับอมิลอยด์ ในน้ำไขสันหลัง หากต่ำกว่าปกติถือเป็น A+ วัดระดับของอมิลอยด์จากการตรวจพบโดยใช้สารเภสัชรังสี Florbetapir หากมากผิดปกติถือเป็น A+ และวัดระดับทาวชนิด phosphorylated-tau ในน้ำไขสันหลัง หากสูงผิดปกติถือเป็น T+ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,080 ราย เป็นผู้ที่มีการรู้คิดปกติ (normal cognition) 307 ราย ผู้ป่วยภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (MCI) 561 ราย ผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย (mild dementia) 212 ราย ผลการศึกษาพบว่า คะแนน ECog จากญาติหรือผู้ดูแลมีความสัมพันธ์กับคะแนนจากแบบทดสอบการรู้คิด และระดับของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ มากกว่าที่ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามด้วยตัวเองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งยังพบว่า คะแนน ECog จากญาติหรือผู้ดูแลที่สูงขึ้น (คะแนนมากกว่าแปลว่ามีอาการมากกว่า) ยังสัมพันธ์กับดัชนีชี้วัดของโรคอัลไซเมอร์ คือ ระดับโปรตีนอมิลอยด์ในน้ำไขสันหลังที่ลดลง ( $P < 0.01$ ) สัมพันธ์กับระดับ phosphorylated-tau ในน้ำไขสันหลังที่เพิ่มขึ้น ( $P < 0.01$ ) และสัมพันธ์กับระดับ Standardized uptake value ratios (SUVRs) ของอมิลอยด์จากการตรวจพบที่เพิ่มขึ้น ( $P < 0.01$ )

มี 2 การศึกษา เกี่ยวกับอาการการรู้คิดถดถอยที่รายงานโดยญาติหรือผู้ดูแล ว่าสามารถทำนายการตรวจพบพบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมองได้หรือไม่

- การศึกษาของ Brunet H E. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2019 (28) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง ศึกษาอาการทางความจำ การรับรู้วันเวลา มิติสัมพันธ์ ภาษา และความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน เก็บข้อมูลจากญาติหรือผู้ดูแลโดยใช้แบบสอบถามคัดกรอง Alzheimer's Questionnaire (AQ) ว่าอาการที่รายงานโดยญาติหรือผู้ดูแลจะสามารถทำนายผลตรวจพบพบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์ (A+) ในเนื้อสมองของอาสาสมัครได้หรือไม่ จากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 98 ราย มี 65 รายตรวจพบโปรตีนอมิลอยด์สะสมมากผิดปกติเนื้อสมอง (A+) 33 รายผลตรวจอมิลอยด์ปกติ (A-) ผลการศึกษาพบว่าอาสาสมัครที่มีผลตรวจพบเป็น A+ มีอาการการรู้คิดถดถอยจากแบบสอบถาม AQ มากกว่า ( $12.51 \pm 4.95$ ) อาสาสมัครที่ผลการตรวจพบเป็น A- ( $9.06 \pm 3.65$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.001$ ) (คะแนนมากกว่าหมายถึงการรู้คิดถดถอยมากกว่า) (29) แบบสอบถาม AQ ยังมีความสามารถในการทำนายผลการ



ตรวจพบเป็น A+ ด้วยพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (Area under Receiver Operating Characteristics [ROC curve]) เท่ากับ 0.710 การศึกษานี้สรุปว่า อาการถดถอยของการรู้คิดรายงานโดยญาติหรือผู้ดูแลโดยใช้แบบสอบถาม AQ นั้นมีประโยชน์ในการทำนายพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์

- การศึกษาของ Sanchez-Benavides G และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2020 (30) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง ศึกษาความสัมพันธ์ของอาการของการรู้คิดถดถอยกับผลตรวจพบการสะสมของโปรตีนอไมลอยด์ (A+) ในเนื้อสมอง เก็บข้อมูลจากอาสาสมัครที่มีภาวะรู้คิดลดลงแต่ตรวจแบบทดสอบการรู้คิดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (Subjective Cognitive Decline) และญาติหรือผู้ดูแล โดยใช้แบบสอบถาม Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q) มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 261 ราย พบว่าการถดถอยของการรู้คิดด้านการบริหารจัดการ (Executive function) รายงานโดยญาติหรือผู้ดูแล มีความสัมพันธ์กับผลตรวจพบเป็น A+ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 1.6)

มีหลากหลายวรรณกรรมที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ของอาการในระยะแรกเริ่มกับโรคอัลไซเมอร์ แต่งานวิจัยเหล่านี้ วิจัยโรคอัลไซเมอร์โดยใช้การทางคลินิกเพียงอย่างเดียว บางการศึกษาไม่ได้ระบุเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ที่ชัดเจน อีกหลากหลายการศึกษาที่กล่าวถึงความสัมพันธ์เฉพาะผลการตรวจแบบทดสอบการรู้คิด กับโรคอัลไซเมอร์ที่วินิจฉัยโดยดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ โดยไม่ได้กล่าวถึงอาการในระยะแรกเริ่ม

ผู้วิจัยจะขอยกตัวอย่างการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 6 การศึกษา คือ

2 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอาการในระยะแรกเริ่มที่รายงานโดยญาติหรือผู้ดูแล กับการเป็นโรคอัลไซเมอร์ที่วินิจฉัยจากอาการทางคลินิก

1 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอาการในระยะแรกเริ่มที่รายงานโดยญาติหรือผู้ดูแล กับผลการตรวจพบ

2 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลการตรวจแบบทดสอบการรู้คิด กับ ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์

และ

1 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอาการทางพฤติกรรม กับ ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ ดังนี้

- การศึกษาของ Montgomery W. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2018 (16) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง เกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่ม การวินิจฉัยและการรักษา ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ 300 ราย ในประเทศญี่ปุ่น เป็นการสัมภาษณ์ผู้ดูแล พบว่าอาการการรู้คิดถดถอยของผู้ป่วยถูกพบโดยผู้ดูแลร้อยละ 58.7 โดยญาติร้อยละ 45.7 มีเพียงร้อยละ 13.7 ที่ถูกพบโดยบุคลากรทางการแพทย์ อาการในระยะแรกเริ่มที่พบบ่อยที่สุดคืออาการหลงลืม ร้อยละ 84.7 อาการพูดซ้ำ ร้อยละ 62.5 และอาการสับสนวัน เวลา สถานที่ ร้อยละ 34.7
- การศึกษาของ Reeve E. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2017 (31) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง เกี่ยวกับอาการพูดซ้ำ (verbal repetition) ของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม 1,707 ราย ในประเทศออสเตรเลีย เป็นการ

สัมภาษณ์ญาติหรือผู้ดูแล พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการพูดซ้ำ 807 ราย หรือร้อยละ 47.3 อาการพูดซ้ำพบในผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย ร้อยละ 57.2 ซึ่งมากกว่าระยะปานกลาง และ ระยะรุนแรงที่ร้อยละ 36.0 และ 39.9 ตามลำดับ อาการพูดซ้ำพบในผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ร้อยละ 65.2 โรคสมองเสื่อมอื่นๆ ร้อยละ 29.7 ลักษณะของอาการพูดซ้ำที่พบได้บ่อยที่สุดคืออาการถามซ้ำ (repetitive questioning) ซึ่งพบถึงร้อยละ 90.5 ของผู้ป่วยที่มีอาการพูดซ้ำทั้งหมด อาการอื่นๆ ที่พบได้บ่อยคือ หมิดความสนใจ (loss of interest) ลืมของหรือวางของผิดที่ (misplacing or losing objects) และ ขาดความสนใจจดจ่อหรือขาดสมาธิ (loss of attention)

- การศึกษาของ Hsu J-L. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2017 (32) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง เกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่ม วัดจากแบบทดสอบ ECog โดยญาติหรือผู้ดูแล ว่าสัมพันธ์กับระดับเมตาโบลิสมของน้ำตาลที่ลดลงในสมองจากการตรวจพบโดยใช้สาร 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) หรือไม่ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 200 ราย เป็นผู้มีระดับการรู้คิดปกติ 160 ราย เป็นผู้ป่วยสมองเสื่อมที่วินิจฉัยทางคลินิกเบื้องต้นว่าเป็นอัลไซเมอร์ 40 ราย พบว่าคะแนน ECog ด้านความจำ (Memory domain of ECog scale) ที่ลดลง สัมพันธ์กับเมตาโบลิสมของน้ำตาลที่ลดลง (Decrease FDG uptake) ของสมองบริเวณ Angular gyrus และ Posterior cingulate gyrus ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เมตาโบลิสมของน้ำตาลจะลดลงในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะแรกเริ่ม
- การศึกษาของ Galluzzi S. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2016 (33) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง ตรวจวัดระดับการรู้คิดโดยใช้แบบทดสอบต่างๆ เช่น Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive portion (ADAS-Cog) Rey Auditory Verbal Learning Test, Clock drawing test, Trail-Making Test ของผู้ป่วยที่มีการรู้คิดถดถอยในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย พบว่า ผู้ป่วยที่มีผลบวกของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) มีความจำชนิด working memory และ ความสามารถทางมิติสัมพันธ์ (Visuospatial ability) ที่เร็วกว่าผู้ที่ผลตรวจทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ เป็น A-T-
- การศึกษาของ Goldstein F.C. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2019 (17) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง ตรวจวัดระดับการรู้คิดโดยใช้แบบทดสอบต่างๆ เช่น The Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLt-R), Trail-Making Test, Boston Naming Test ของผู้ป่วยที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (amnesic MCI) พบว่า ผู้ป่วยที่มีดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) มีความจำชนิดที่ผู้ป่วยอาจจะระลึกได้เมื่อมีคำใบ้ (recognition memory) น้อยกว่าผู้ที่ไม่มิตดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์
- การศึกษาของ Lussier F.Z. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2020 (34) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง วัดการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรม เช่น ควบคุมพฤติกรรมไม่อยู่ (Disinhibition) แสดงออกในที่สาธารณะอย่างไม่เหมาะสม (Social inappropriate behavior) ขาดแรงจูงใจจะทำการต่างๆ (Poor motivation) โดยใช้แบบทดสอบ Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) ศึกษาผู้สูงอายุที่มีระดับการรู้คิดปกติ พบว่า ผู้สูงอายุที่มีดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) มีคะแนน MBI-C ที่สูงกว่า (คะแนนสูง

กว่าแปลว่ามีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปในทางที่เลวกว่า) เมื่อเทียบกับผู้สูงอายุที่ไม่มีดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ แสดงว่าอาการทางพฤติกรรมเป็นอาการแรกเริ่มหนึ่งของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะมีอาการเล็กน้อย

มีหลายการศึกษาที่ยืนยันว่าอาการของผู้ป่วยที่รายงานโดยญาติหรือผู้ดูแล (Informant report) เป็นเรื่องมีที่ติกว่าอาการที่รายงานโดยผู้ป่วยเอง (self-report) ในการทำนายโรคอัลไซเมอร์ ยกตัวอย่าง 3 การศึกษาดังต่อไปนี้

- การศึกษาของ Rabin L A. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2012 (35) ศึกษาแบบไปข้างหน้า ติดตามผู้สูงอายุที่ไม่มีภาวะสมองเสื่อมอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป 627 ราย พบว่ามีอาสาสมัคร 48 ราย ที่การรู้คิดถดถอยสู่ระยะสมองเสื่อม การศึกษามีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 3.3 ปี มีเพียงอาการการรู้คิดถดถอยที่รายงานโดยญาติหรือผู้ดูแล (Informant report cognitive decline) (HR 1.33) แบบทดสอบความจำชนิด Logical memory (HR 1.54) และ แบบทดสอบความจำชนิด Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (HR 3.25) เท่านั้น ที่สามารถทำนายการมีภาวะสมองเสื่อมในอนาคตได้ สำหรับอาการที่รายงานโดยอาสาสมัครเองนั้นไม่สามารถทำนายภาวะสมองเสื่อมได้ (HR 0.97)
- การศึกษาของ Cacciamani F. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2021 (36) ศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบ (Systematic review) เกี่ยวกับ อาการตระหนักรู้ถึงการรู้คิดถดถอยของตนเอง (Self-awareness of cognitive decline) พบว่า จากการศึกษาทั้งหมด 283 บทความ ผู้ป่วยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยและระยะสมองเสื่อม มีภาวะปฏิเสธความถดถอยของการรู้คิดของตนเอง (anosognosia) ในระดับน้อยและมากตามลำดับ
- การศึกษาของ Ryu S Y. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2019 (37) ศึกษาแบบภาคตัดขวาง ถึง การรู้คิดถดถอยและการตระหนักรู้ถึงการรู้คิดถดถอย ระหว่างตัวอาสาสมัครเองและญาติหรือผู้ดูแล ในอาสาสมัครที่มีการรู้คิดถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย และระยะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อยจำนวน 100 ราย พบว่าอาสาสมัครจะรายงานอาการการรู้คิดถดถอยของตนเองได้น้อยกว่า และมีการตระหนักรู้น้อยกว่า การรายงานโดยญาติหรือผู้ดูแลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับงานวิจัยที่ผู้วิจัยได้ทำการศึกษานี้ วัดระดับอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มแต่ละอาการโดยใช้แบบทดสอบที่พัฒนาขึ้นมาในคลินิกความจำของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ให้เข้ากับบริบทของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมในประเทศไทย ลักษณะคำถามจะเป็นคำถามปลายปิด (Close ended question) วัดระดับความเปลี่ยนแปลงของอาการเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน และความถี่ของอาการแต่ละอาการโดยใช้มาตราวัด Likert Rating Scale ตามมาตรฐานแบบทดสอบ โดยผู้ตอบแบบทดสอบจะเป็นญาติหรือผู้ดูแลใกล้ชิด

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักคือค้นหามีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มอาการใดบ้าง ที่สัมพันธ์กับผลการตรวจพบ พบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และเทา สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ในผู้ป่วยที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional analytic study)

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากร(Population)

*กลุ่มประชากรที่สนใจจะนำผลการวิจัยนี้ไปใช้ (Target population)*

ประชากรชาวไทยที่ใช้ภาษาไทยเป็นภาษาหลัก ร่วมกับ

- ก. มีอาการความจำถดถอยต่อเนื่องจากการสัมภาษณ์ประวัติ และ การทำแบบทดสอบการรู้คิด
- ข. จากประวัติ ตรวจร่างกายทางระบบประสาท การทำแบบทดสอบการรู้คิด และการตรวจทางรังสี โดยแพทย์ผู้ตรวจ วินิจฉัยว่า อาสาสมัครน่าจะเป็นโรคอัลไซเมอร์ หรือ อาสาสมัครน่าจะมีการดำเนินโรคต่อไปเป็นโรคอัลไซเมอร์ หรือ ไม่มีข้อค้านของการดำเนินโรคต่อไปเป็นโรคอัลไซเมอร์
- ค. มีระดับความผิดปกติของการรู้คิดอยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย
- ง. ตรวจรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ โรงพยาบาลเอกชนขนาดใหญ่ หรือ โรงพยาบาลที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านภาวะสมองเสื่อม

*กลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา (Sampling population)*

อาสาสมัครชาวไทยที่ใช้ภาษาไทยเป็นภาษาหลัก ร่วมกับ

- ก. มีอาการความจำถดถอยต่อเนื่องจากการสัมภาษณ์ประวัติ และ การทำแบบทดสอบการรู้คิด
- ข. จากประวัติ ตรวจร่างกายทางระบบประสาท การทำแบบทดสอบการรู้คิด และการตรวจทางรังสี โดยแพทย์ผู้ตรวจ วินิจฉัยว่า อาสาสมัครน่าจะเป็นโรคอัลไซเมอร์ หรือ อาสาสมัครน่าจะมีการดำเนินโรคต่อไปเป็นโรคอัลไซเมอร์ หรือ ไม่มีข้อค้านของการดำเนินโรคต่อไปเป็นโรคอัลไซเมอร์
- ค. มีระดับความผิดปกติของการรู้คิดอยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย
- ง. ตรวจรักษาที่คลินิกความจำ คลินิกอายุรกรรมประสาท หรือคลินิกสมองเสื่อม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

### Inclusion criteria

- ก. อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป
- ข. มีอาการความจำถดถอย ที่จากการตรวจทางคลินิกเบื้องต้น คาดว่าผู้ป่วยจะเป็นโรคอัลไซเมอร์ หรือ คาดการณ์ว่าในอนาคต อาสาสมัครอาจมีการดำเนินโรคต่อไปเป็นโรคอัลไซเมอร์
- ค. ระดับการรู้คิดอยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย มีคะแนน Clinical Dementia Rating Scale (CDR) อยู่ในช่วง 0.5-1 คะแนน (38) และเข้ากับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
  - ผู้ที่การรู้คิดอยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (MCI) จะต้องมีความคะแนน Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ฉบับภาษาไทย < 26 คะแนน และสามารถดำเนินกิจวัตรประจำวัน (Activity of daily living) ได้ปกติ
  - ผู้ที่การรู้คิดอยู่ในระยะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย (Mild dementia) จะต้องมีความคะแนน Thai Mental State Examination (TMSE) อยู่ในช่วง 18-23 คะแนน และ สูญเสียความสามารถในการดำเนินกิจวัตรประจำวัน
- ง. อาการความจำถดถอยต้องคงที่หรือเป็นมากขึ้น ต่อเนื่องในระยะเวลา 6 เดือนขึ้นไป
- จ. มีผู้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่มของอาสาสมัคร โดยผู้ให้ข้อมูลต้องอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ต้องใกล้ชิดกับผู้ป่วยนานตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป และ เข้าเกณฑ์ 1 ใน 2 ข้อดังต่อไปนี้
  - เป็นสมาชิกในครอบครัวที่ใกล้ชิด (close family member) กับอาสาสมัคร เช่น ลูก สามิ/ ภรรยา พี่/ น้อง ญาติที่อยู่บ้านเดียวกัน และได้ใกล้ชิดกับอาสาสมัครอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ชั่วโมง
  - ผู้ให้ข้อมูลเป็นผู้ใกล้ชิดอื่นๆ เช่น เพื่อนร่วมงาน คนข้างบ้าน ลูกน้อง เป็นต้น และได้ใกล้ชิดกับอาสาสมัครอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ชั่วโมง

### Exclusion criteria

- ก. อาสาสมัครมีลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะสมองเสื่อมจากโรคอื่นๆ เช่น Vascular dementia, Semantic dementia, Dementia with Lewy bodies, Frontotemporal dementia
- ข. การรู้คิดถดถอยของอาสาสมัครมีสาเหตุที่ชัดเจนว่ามาจากโรคทางระบบประสาทอื่นๆ เช่น Cerebrovascular diseases, Chronic traumatic encephalopathy, HIV associated neurocognitive disorders, Neurosyphilis เป็นต้น
- ค. การรู้คิดถดถอยของอาสาสมัครมีสาเหตุที่ชัดเจนว่ามาจากการได้รับบาดเจ็บของเนื้อสมอง (Traumatic brain injury)

- ง. การรู้คิดถดถอยของอาสาสมัครมีสาเหตุที่ชัดเจนว่ามาจากโรคทางกายอื่นๆ เช่น Thyroid disorder, Severe obstructive sleep apnea, End stage renal disease เป็นต้น
- จ. ผลการตรวจทางรังสีจาก CT หรือ MRI ของสมองพบลักษณะดังต่อไปนี้
1. Large tumor or space occupying lesion
  2. Large arterial territory infarction
  3. Recent or old macrohemorrhage
  4. Hydrocephalus
  5. Severe subcortical or periventricular white matter change (Fazekas score grade 3)
- ฉ. การรู้คิดถดถอยของอาสาสมัครมีสาเหตุที่ชัดเจนว่ามาจากยาหรือสารเสพติด
- ช. อาสาสมัครมีลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคจิตเวช เช่น Major depressive disorder, Generalized anxiety disorder, Personality disorder เป็นต้น
- ซ. มีข้อห้ามที่แน่นอน (Absolute Contraindication) สำหรับการทำให้ MRI ของสมอง เนื่องจากอาสาสมัครจะได้ตรวจพบทศวรรษคู่ไปกับการทำให้ MRI (MRI-PET)
- ณ. มีประวัติแพ้สารเกสซ์ซิ่งสี

#### เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (Sampling technic)

- อาสาสมัครที่มีคุณสมบัติเข้าได้กับ inclusion criteria ทุกรายจะถูกเชิญชวนโดยผู้วิจัย ให้เข้าร่วมงานวิจัยตามลำดับของวัน เวลา การนัดมาตรวจที่คลินิก (consecutive case)

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

- เนื่องจากการสังเกตในเวชปฏิบัติพบว่า อาการพูดซ้ำ (Verbal repetition) เช่น ถ้ามคำถามเดิมซ้ำ เล่าเรื่องซ้ำ พูดคำเดิมซ้ำ เป็นอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะแรกเริ่ม จึงคาดการณ์ว่าอาการพูดซ้ำจะเป็นอาการที่สามารถแยกผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ออกจากผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมจากสาเหตุอื่นได้
- จากการศึกษาแบบ Cross-sectional comparative study หนึ่งในประเทศออสเตรเลียโดย Reeve E. และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2017 (31) สํารวจผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม 1707 ราย ผู้ให้ข้อมูลเป็นญาติหรือผู้ใกล้ชิดของผู้ป่วย พบว่ามีผู้ที่มีอาการพูดซ้ำ 807 ราย พบผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มีอาการพูดซ้ำร้อยละ 65.2 ในขณะที่ผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคอื่นมีอาการพูดซ้ำเพียงร้อยละ 29.7
- จากการค้นคว้าวารสารทางการแพทย์ของผู้วิจัยพบว่ายังไม่มีงานวิจัยใดที่ศึกษาอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่ถูกวินิจฉัยด้วยการตรวจพบของอมิลลอยด์และทาว จึงได้อนุมาน นำอุบัติการณ์ของอาการพูดซ้ำจากการศึกษาของ Reeve E. และคณะ

ข้างต้นมาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง โดย odds ratio ของการมีเมื่อเทียบกับไม่มีอาการพูดซ้ำ กับโรคอัลไซเมอร์คือ  $65.2/29.7$  เท่ากับ 2.20

- สัดส่วนของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในการศึกษานี้ประมาณเบื้องต้นว่าจะมีสัดส่วนของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์อยู่ที่  $2/3$  ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งประมาณจาก 1. ร้อยละ 40-60 ของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย มีพยาธิสภาพเป็นโรคอัลไซเมอร์ (39) 2. ร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่วินิจฉัยจากเวชปฏิบัติ มีพยาธิสภาพจริงเป็นโรคอัลไซเมอร์ (12)
- ขนาดตัวอย่างคำนวณจากสูตร ดังแสดง

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left( \frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B) \right) \left( \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{p_A - p_B} \right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi(z - z_{1-\alpha/2}) + \Phi(-z - z_{1-\alpha/2}) \quad , \quad z = \frac{p_A - p_B}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A} + \frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}}$$

- เมื่อใช้ค่า  $\alpha$  error = 0.05 และใช้ power  $(1 - \beta) = 0.80$  ใช้ปฏิบัติการณ์ของการพูดซ้ำของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ = 0.652 (PA) อุบัติการณ์ของการพูดซ้ำในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคอัลไซเมอร์ 0.297 (PB) สัดส่วนขนาดตัวอย่างคือ 2/1 (K) จะได้ขนาดตัวอย่างในกลุ่มที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ 38 คน ขนาดตัวอย่างกลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคอัลไซเมอร์ 19 คน รวมเป็น 57 คน

#### การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

- ตัวแปรอิสระ (independent variables) คือ
  - ระดับความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มทั้งหมด 7 อาการ
  - ความถี่ของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มทั้งหมด 6 รายการ
- ตัวแปรตาม (dependent variables) คือ การเป็นหรือไม่เป็นโรคอัลไซเมอร์ วินิจฉัยจากการตรวจพบ
- ตัวแปรควบคุม (control variables) คือ อายุ เพศ ระดับการศึกษา โรคทางระบบประสาท โรคทางจิตเวช โรคประจำตัว ยา

#### Measurement

##### 3 หัวข้อ ได้แก่

- อาการในระยะแรกเริ่มของอาสาสมัครจากการสังเกตของญาติและผู้ดูแล วัดจากการสัมภาษณ์โดยผู้วิจัย ญาติหรือผู้ดูแลตอบแบบสอบถาม
- วัดระดับการรู้คิดจากแบบทดสอบการรู้คิด (cognitive test)

○ วัดโปรตีนอมิลอยด์ และทาว จากการตรวจเพท

**1. วัดอาการในระยะแรกเริ่มของผู้ป่วยจากการสังเกตของญาติและผู้ดูแล สัมภาษณ์โดยผู้วิจัย ตอบคำถามโดยญาติหรือผู้ดูแล**

**1.1 วัดความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มของโรคอัลไซเมอร์เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Changes of cognitive decline symptoms during past 10 years) เป็นอาการทางความจำที่ต้องการนำไปวิเคราะห์ผล 7 อาการ**

แบบสอบถามจะมีอาการในระยะแรกเริ่มทั้งหมด 55 อาการ แบ่งตามความสามารถของการรู้คิดด้านต่างๆ ได้แก่ ความจำ (Memory) ความสนใจจดจ่อ (attention) การรับรู้มิติสัมพันธ์ (visuospatial/perceptual motor ability) ความสามารถในการบริหารจัดการ (executive function) ภาษาและการสื่อสาร (language) ทักษะทางสังคม (social cognition) และ พฤติกรรมที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ (Behavioral symptoms) โดยอาการที่สนใจในการศึกษานี้เป็นอาการทางด้านความจำ

ลักษณะการตอบแบบทดสอบ คือ ผู้วิจัยจะเป็นผู้ถามคำถามแก่ญาติหรือผู้ดูแล ผู้วิจัยบันทึกคำตอบลงในแบบบันทึกข้อมูลการวิจัย วัดการมีหรือไม่มีแต่ละอาการโดยใช้คำถามปลายปิด วัดระดับความรุนแรงของอาการแต่ละอาการ เมื่อเทียบอาการของอาสาสมัครเมื่อ 10 ปีก่อนกับปัจจุบัน โดยใช้ Likert Rating Scale (ภาคผนวก ก)

**1.2 วัดความถี่ของอาการแรกเริ่มของโรคอัลไซเมอร์ทางความจำในระยะแรกเริ่ม ทั้งหมด 6 อาการ**

ลักษณะการตอบแบบทดสอบ คือ ผู้วิจัยจะเป็นผู้ถามคำถามแก่ญาติหรือผู้ดูแล ผู้วิจัยบันทึกคำตอบลงในแบบบันทึกข้อมูลการวิจัย วัดความถี่ของอาการแต่ละอาการโดยใช้คำถามปลายปิด โดยใช้ Likert Rating Scale (ภาคผนวก ก)

**2. วัดระดับการรู้คิดจากแบบทดสอบการรู้คิด (cognitive test) และ แบบทดสอบความสามารถทางระบบประสาทอื่น**

**1. Mini Mental State Examination (MMSE) ฉบับภาษาไทย (ภาคผนวก ข)**

แบบประเมินระดับความสามารถของการรู้คิดเบื้องต้น สามารถแบ่งแยกผู้ป่วยที่มีการรู้คิดอยู่ในระดับสมองเสื่อม ออกจากผู้ป่วยที่ยังไม่มีภาวะสมองเสื่อม และยังสามารถแบ่งผู้ป่วยสมองเสื่อมออกเป็น 3 ระยะ คือ สมองเสื่อมเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง ใช้เวลาทดสอบประมาณ 5-10 นาที

**2. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ฉบับภาษาไทย (ภาคผนวก ค)**

แบบประเมินระดับความสามารถของการรู้คิดเบื้องต้น สามารถแบ่งแยกผู้ป่วยที่มีการรู้คิดระดับสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (MCI) ออกจากผู้ที่มีการรู้คิดปกติ ใช้เวลาทดสอบประมาณ 10-15 นาที นอกจากนี้คะแนน



Memory Index Score (MIS) ซึ่งเป็นส่วนย่อยในแบบทดสอบ MoCA จะใช้ประเมินความสามารถทางความจำของอาสาสมัคร

### 3. วัตถุประสงค์ที่ได้จากการตรวจเพท

1. ผลการตรวจการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง (รายงานเป็นผลบวก หรือ ลบ)(A+/A-)
2. ผลการตรวจการสะสมของโปรตีนเทาในเนื้อสมอง (รายงานเป็นผลบวก หรือ ลบ)(T+/T-)
3. ระดับของ Standardized uptake value ratios (SUVRs) ของการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง (รายงานเป็นข้อมูลต่อเนื่องเชิงปริมาณ) คำนวณเป็นค่า Centiloid เฉลี่ยของเนื้อสมองทั้งหมด
4. ระดับของ Standardized uptake value ratios (SUVRs) ของการสะสมของโปรตีนเทาในเนื้อสมอง (รายงานเป็นข้อมูลต่อเนื่องเชิงปริมาณ)

### ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. อาสาสมัครที่มีอาการความจำถดถอยระยะสูงสุดเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อยตามเกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยจะถูกชักชวนโดยผู้วิจัยเพื่อเข้าร่วมโครงการในวันที่ผู้ป่วยมาตรวจตามนัดปกติที่คลินิกความจำ คลินิกประสาทวิทยา หรือ คลินิกสมองเสื่อม
2. ผู้วิจัยกล่าวถึง เหตุผลความเป็นมา วัตถุประสงค์ วิธีการวิจัย สิ่งผู้ป่วยพึงปฏิบัติ ประโยชน์และความเสี่ยงที่อาสาสมัครจะได้รับจากการวิจัย เบื้องต้น สำหรับอาสาสมัครที่อยู่ในระยะสมองเสื่อมแล้ว ผู้วิจัยจะชักชวนทั้งอาสาสมัครและ ญาติหรือผู้ดูแลไปพร้อมกัน
3. อาสาสมัครที่อาการทางคลินิกไม่ชัดเจน ผู้วิจัยจะปรึกษาอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคอัลไซเมอร์ คือ ผศ.ดร.นพ.ยุทธชัย ลิขิตเจริญ และ ศ.กิตติคุณ นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา เพื่อฉันทามติในการเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย
4. หากอาสาสมัคร และญาติหรือผู้ดูแล สนใจเข้าร่วมวิจัย ผู้วิจัยจะนัดให้อาสาสมัครมาตรวจแบบทดสอบการรู้คิด และสอบถามข้อมูลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่มจากญาติ ที่สาขาวิชาประสาทวิทยา อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 7 ฝั่ง C
5. ผู้วิจัยทบทวนเกณฑ์เพื่อเลือกอาสาสมัครเข้ามาศึกษา (eligible criteria) จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ หากอาสาสมัครไม่เข้าเกณฑ์ ผู้วิจัยจะติดต่อทางโทรศัพท์เพื่อยกเลิกนัดอาสาสมัครอย่างน้อยก่อน 2 วันทำการ
6. ในวันที่สาขาวิชาประสาทวิทยา อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 7 ฝั่ง C ผู้วิจัยยื่นเอกสารชี้แจงข้อมูล คำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ให้แก่อาสาสมัคร และญาติหรือผู้ดูแลอ่าน อธิบาย ตอบคำถาม

เพิ่มเติมในประเด็นที่อาสาสมัครหรือญาติสงสัย รวมถึงแจ้งประโยชน์ ผลข้างเคียง ข้อดี ข้อเสียของการตรวจเพท

7. เมื่ออาสาสมัครและญาติตกลงเข้าร่วมงานวิจัย อาสาสมัครจะได้รับการสอบถามประวัติ ตรวจร่างกายทางระบบประสาทเบื้องต้นโดยผู้วิจัย จากนั้นอาสาสมัครจะได้ทำแบบทดสอบการรู้คิดจากนักจิตวิทยาคลินิกของหน่วยประสาทวิทยา
8. ในเวลาเดียวกับที่อาสาสมัครทดสอบการรู้คิด ญาติหรือผู้ดูแลจะถูกสอบถามเกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร ข้อมูลพื้นฐานของญาติหรือผู้ดูแล อาการแรกเริ่มต่างๆ ของผู้ป่วย และความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน (activity of daily living) ของอาสาสมัคร โดยผู้วิจัย
9. อาสาสมัครจะใช้เวลาในการตรวจประมาณ 60 นาที ญาติหรือผู้ดูแลจะใช้เวลาในการตอบคำถามประมาณ 30 นาที เมื่อตรวจเสร็จสามารถกลับได้
10. อาสาสมัคร และญาติหรือผู้ดูแลจะได้รับใบนัดไปตรวจเพท ณ ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ แขวงตลาดบางเขน เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร โดยจะต้องตรวจเพททั้งหมด 3 สาร ใช้เวลา 2 วัน ได้แก่
  - วันที่ 1 ช่วงเช้า ตรวจ FDG-PET โดยใช้สาร 18F-Fluorodeoxyglucose
  - วันที่ 1 ช่วงบ่าย ตรวจ amyloid-PET โดยใช้สาร 18F-NeuraCeq (Florbetaben)
  - วันที่ 2 ตรวจ tau-PET โดยใช้สาร 18F-PI 2620
  - การตรวจเพท จะทำร่วมกับการตรวจ MRI (MRI-PET)
  - วันนัดตรวจเพทขึ้นกับทางโรงพยาบาลจุฬารัตน์กำหนด ผู้วิจัยจะเป็นผู้ติดต่อกับเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลจุฬารัตน์เพื่อขอวันนัดให้อาสาสมัครล่วงหน้า
  - มาตรการ (protocol) และขั้นตอน (processing) ในการตรวจเพท จะเป็นไปตามวิธีมาตรฐานการตรวจผู้ป่วยทั่วไปของศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ (25)
  - อาสาสมัครจะต้องได้รับการตรวจเพท ภายใน 6 เดือนหลังจากที่ตรวจแบบทดสอบการรู้คิด หากอาสาสมัครไม่ได้ตรวจเพทภายในระยะเวลาที่กำหนด จะต้องตรวจการรู้คิดใหม่ก่อนที่จะตรวจเพท
11. หลังจากตรวจเพท อาสาสมัครจะถูกแนะนำให้มาตรวจต่อเนื่องตามนัดปกติที่คลินิก อาสาสมัครที่ต้องการทราบผลการตรวจเพท จะได้รับการแจ้งผลการตรวจเมื่อการวิจัยสิ้นสุด

### การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้เก็บข้อมูล

- ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร ข้อมูลพื้นฐานของญาติหรือผู้ดูแล ข้อมูลเกี่ยวกับอาการแรกเริ่ม ข้อมูลเกี่ยวกับความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน (activity of daily living) ของอาสาสมัคร บันทึกข้อมูลการตรวจทางรังสี และข้อมูลที่ได้จากการตรวจเพท

- นักจิตวิทยาคลินิกประจำสาขาประสาทวิทยา 2 ท่าน คือ คุณยุทธชัย ศรีดิเกียงไกร และ คุณสุชาติ ตั้งนิมิตรโชค เป็นผู้ทำแบบทดสอบการรู้คิด

#### ผู้บันทึกข้อมูล

- ผู้วิจัยเป็นผู้บันทึกข้อมูลทั้งหมดลงในแบบบันทึกข้อมูลการวิจัย

#### การเก็บข้อมูลที่ได้จากการตรวจเพท

- การแปลผลตรวจเพท ทำโดยรังสีแพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ของ ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารกรณ์ ผู้แปลผลจะไม่ทราบข้อมูลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่มและผลตรวจการรู้คิดของอาสาสมัคร
- ข้อมูลภาพและผลอ่านจะถูกรวบรวมโดยผู้วิจัย
- เมื่อการวิจัยสิ้นสุดและเมื่ออาสาสมัครและญาติให้คำยินยอมในการเปิดเผยผลตรวจ ข้อมูลภาพและผลอ่านจะถูกสแกนไว้ในระบบ Picture Archiving and Communication system (PAC) และ Electronic Medical Records (EMR) ของโรงพยาบาลจุฬารกรณ์

#### ลักษณะของข้อมูล (Type of data)

- ข้อมูลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่มทั้งหมด แสดงเป็นข้อมูลจัดกลุ่ม (Categorical data)
- ข้อมูลการทำแบบทดสอบทางการรู้คิด แสดงเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data)
- ข้อมูลการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวในเนื้อสมอง (A/T) แสดงเป็นข้อมูลจัดกลุ่ม (Categorical; Nominal data)
- ข้อมูลระดับของ SUVRs ของการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวในเนื้อสมอง แสดงเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous; Ratio data)

จุฬารกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

#### การปกปิดข้อมูล (Blinding)

- ผู้วิจัยไม่ทราบผลการตรวจเพท และผลการตรวจการรู้คิดในงานวิจัย ก่อนและขณะที่ผู้วิจัยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่ม
- นักจิตวิทยาคลินิกไม่ทราบผลการตรวจเพท และข้อมูลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่ม ก่อนที่และขณะที่นักจิตวิทยาคลินิกตรวจการรู้คิด
- รังสีแพทย์ผู้แปลผล ไม่ทราบข้อมูลทางคลินิก และการวินิจฉัยของอาสาสมัคร
- อาสาสมัครจะได้รับทราบผลการตรวจเพท ผลการตรวจแบบทดสอบการรู้คิด และแบบทดสอบอื่นๆ ภายหลังจากการวิเคราะห์ข้อมูลการวิจัยสิ้นสุด เพื่อประโยชน์แก่การดูแลรักษาในระยะยาว

## การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) สำหรับบรรยายข้อมูลผู้ป่วย ข้อมูลจัดกลุ่ม (Categorical data) บรรยายโดยใช้ค่าความถี่ (frequency) หรือร้อยละ (percent) ข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่อง (Continuous data) ใช้ค่าเฉลี่ยร่วมกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean with corresponding standard deviation) เมื่อการกระจายของข้อมูลเป็นไปอย่างปกติ หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (Median with corresponding interquartile range) เมื่อการกระจายของข้อมูลไม่เป็นไปตามปกติ ใช้ Shapiro-wilk test ในการทดสอบการกระจายของข้อมูล
2. การวิเคราะห์ทางสถิติ
  - 2.1 หาความสัมพันธ์ของความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำ เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อนแยกแต่ละอาการ กับ ผลตรวจพบพบการสะสมการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวสำหรับการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) โดยใช้ Chi-square หรือ Fisher-exact test
  - 2.2 หาความสัมพันธ์ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำ แยกแต่ละอาการ กับ ผลตรวจพบพบการสะสมการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวสำหรับการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์โดยใช้ Chi-square หรือ Fisher-exact test
  - 2.3 วิเคราะห์หาอาการที่สามารถทำนายผลการตรวจพบพบการสะสมการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวสำหรับการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ได้แม่นยำที่สุด โดยใช้ Forward stepwise logistic regression
  - 2.4 สร้างแบบจำลอง โดยใช้อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มหลายอาการรวมกัน เพื่อทำนายผลการตรวจพบพบการสะสมการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวสำหรับการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ โดยใช้ likelihood ratio test และ พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (Area under the curve; AUC) ของ Receiver operating curve (ROC) เพื่อหาแบบจำลองการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ที่มี AUC สูงที่สุด
  - 2.5 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ โดยเปรียบเทียบ AUC ของการใช้ อาการทางความจำหลายอาการรวมกัน กับ AUC ของคะแนนรวมจากแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MoCA และ คะแนน Memory Index Score จากแบบทดสอบ MoCA
  - 2.6 หาความสัมพันธ์ของความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำ เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน และความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำ แยกแต่ละอาการ กับระดับ Centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง โดยใช้ Spearman correlation test
  - 2.7 หาความสัมพันธ์ของความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำ เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน และความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำ แยกแต่ละอาการ กับระดับ SUVr ของโปรตีนทาวในเนื้อสมอง โดยใช้ Spearman correlation test
3. การศึกษานี้ใช้ค่า  $P < 0.05$  แสดงถึงความสัมพันธ์หรือความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4. การคำนวณทางสถิติใช้โปรแกรม STATA-SE version 17.0

### ปัญหาจริยธรรม (Ethical consideration)

- การตรวจเพท (PET scan) จำเป็นต้องทำในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกราย
  - อาสาสมัครและญาติหรือผู้ดูแล ต้องรับทราบว่าเป็นการตรวจเพท ถือว่าเป็นการตรวจมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ แต่เนื่องจากข้อจำกัดหลายประการจึงไม่ได้ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกรายในเวชปฏิบัติ (10, 11)
  - ผู้วิจัยให้ข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ และ ผลข้างเคียงของการตรวจเพท อย่างเพียงพอ และเปิดโอกาสให้อาสาสมัครและญาติหรือผู้ดูแลได้ซักถามในสิ่งที่สงสัย ดังนี้

ประโยชน์ของการตรวจเพท คือ

1. การตรวจเพทนี้ เป็นการตรวจเพื่องานวิจัย ผลการตรวจจะสามารถนำไปวิเคราะห์ผล เพื่อเป็นประโยชน์แก่การตรวจรักษาผู้ป่วยที่มีอาการด้านความจำ หรือ ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ต่อไปในอนาคต
2. อาสาสมัครและญาติหรือผู้ดูแลจะสามารถทราบได้ว่า อาสาสมัครเป็นหรือไม่เป็นโรคอัลไซเมอร์ จากการตรวจเพท ผลการตรวจจะแจ้งเมื่อวิจัยนี้สิ้นสุด
3. ผลการตรวจสามารถเก็บไว้เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในงานวิจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับความจำหรือภาวะสมองเสื่อมต่อไปได้

ผลข้างเคียงของการตรวจเพทที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่

1. แพ้สารเภสัชรังสี
  2. ปวด บวม บริเวณแขนที่ฉีดสารเภสัชรังสี
  3. การได้รับสารกัมมันตภาพรังสี ปริมาณสารกัมมันตภาพรังสีที่ได้รับมีปริมาณน้อยมากเกินกว่าที่จะทำอันตรายต่อร่างกาย อย่างไรก็ตาม ควรดื่มน้ำ และ ปัสสาวะบ่อยๆ เพื่อขับสารกัมมันตรังสี และหลีกเลี่ยงการอยู่ใกล้หญิงตั้งครรภ์หรือเด็ก หลังจากตรวจเพท อย่างน้อย 12 ชั่วโมง (25)
- การตรวจเพท ต้องทำควบคู่ไปกับการตรวจ MRI ข้อห้ามสำหรับการทำ MRI ชนิดไม่มีฉีดยา คือ การมีโลหะในร่างกายของผู้ป่วย เช่น เครื่องกระตุ้นสมอง (Deep brain stimulation) เครื่องกระตุ้นหัวใจ (Cardiac defibrillator) ลิ้นหัวใจเทียม (Prostatic heart valve) บางชนิด ที่อาจเป็นข้อห้ามในการทำ MRI รวมทั้งอาการกลัวที่แคบ (claustrophobia) ที่อาจเกิดได้ในระหว่างการทำ MRI
  - หากอาสาสมัครมีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการตรวจเพทหรือ MRI ผู้วิจัยจะต้องช่วยเหลืออาสาสมัคร ให้คำปรึกษา หรือ หาวิธีการให้อาสาสมัครได้เข้าถึงการรักษาอย่างรวดเร็ว ติดตามอาสาสมัครจนกระทั่งอาการดีขึ้น
  - การเก็บผลการตรวจเพทไว้ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และการนำผลการตรวจเพทไปใช้ในงานวิจัยอื่นๆ ในอนาคต ต้องได้รับความยินยอมจากอาสาสมัครหรือญาติสายตรง

- การทราบผลการตรวจพบ ของอาสาสมัครและญาติเป็นประเด็นที่ละเอียดอ่อน โดยเฉพาะอาสาสมัครที่อยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (mild cognitive impairment) ผู้ที่มีผลพบเป็น A+T+ ที่หมายถึงว่าอาสาสมัครเป็นโรคอัลไซเมอร์ มีการดำเนินโรคจากระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย ไปสู่ระยะสมองเสื่อมแตกต่างกันไป บางรายอาจจะไม่เข้าสู่ระยะสมองเสื่อม จาก Meta-analysis โดย Perntetti และคณะ เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2019 (40) พบว่า ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยและมีผล A+T+ จากการตรวจดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ ร้อยละ 73 ที่จะเข้าสู่ระยะสมองเสื่อมใน 3 ปี อาสาสมัครและญาติ ต้องทราบข้อมูลในจุดนี้ และสามารถเลือกที่จะรับทราบ หรือ ไม่รับทราบผลการตรวจพบได้

ข้อดีของการทราบผลการตรวจพบ คือ

1. อาสาสมัคร และญาติหรือผู้ดูแล จะได้มีความเข้าใจถึงลักษณะการดำเนินโรค และ โอกาสการเกิดภาวะสมองเสื่อมตามผลการตรวจพบของอาสาสมัครแต่ละราย
2. หลังทราบผลตรวจ อาจทำให้อาสาสมัครดูแลสุขภาพร่างกายของตนให้ดีขึ้น ปฏิบัติตามคำแนะนำเพื่อชะลอการดำเนินโรคไปสู่ภาวะสมองเสื่อมให้ช้าลงได้
3. หากผลการตรวจพบ พบว่าอาสาสมัครเป็นโรคอัลไซเมอร์ จะได้มีการวางแผนล่วงหน้าทั้งในแง่ของสุขภาพกาย สุขภาพจิต บทบาทในครอบครัว บทบาททางสังคม การเงิน ตลอดจนวางแผนการเสียชีวิตอย่างสมศักดิ์ศรีของความเป็นมนุษย์
4. หากผลการตรวจพบ พบว่าอาสาสมัครเป็นโรคอัลไซเมอร์ จะนำไปสู่การรักษาด้วยยาชะลอการดำเนินโรคของผู้ป่วย (Disease modifying therapy)

ข้อเสียของการทราบผลการตรวจพบ คือ

1. อาสาสมัครที่มีภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยที่มีบวกรจากการตรวจพบ อาจมีความเครียดหรือวิตกกังวลกับผลตรวจของตนเองและภาวะสมองเสื่อมที่ยังไม่มาถึง
2. ญาติหรือผู้ดูแลอาจมีภาวะวิตกกังวล หรือ ซึมเศร้าจากการได้ทราบว่า อาสาสมัครจะเป็นโรคที่ยังไม่มีทางรักษาให้หายขาด

- จากข้อมูลล่าสุดในปัจจุบัน การแจ้งผลการตรวจพบให้กับอาสาสมัครและญาติทราบ ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าข้อเสียของการแจ้งผลตรวจ จะมากกว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยและญาติจะได้รับ แต่ควรต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของการแจ้งผลการตรวจพบ จากงานวิจัย (41)

- การตัดสินใจเข้าร่วมวิจัยของอาสาสมัครในระยะต่างๆ

- อาสาสมัครที่อยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย สามารถตัดสินใจเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมการวิจัยด้วยตนเองอย่างอิสระ อาสาสมัครสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย ญาติหรือผู้แทนโดยชอบธรรมตัดสินใจร่วมกับอาสาสมัคร

## ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

1. ความถูกต้อง (validity) และ ความน่าเชื่อถือ (Reliability) ของ เครื่องมือที่ใช้วัด อันได้แก่ ชุดคำถามในแบบทดสอบที่ใช้ในการสอบถามญาติหรือผู้ดูแล
- 1.1 Validity เนื่องจากไม่มีแบบทดสอบที่เป็นมาตรฐานสำหรับคัดกรองอาการในระยะแรกเริ่มของโรคอัลไซเมอร์จากการสังเกตของญาติหรือผู้ดูแล แบบทดสอบที่มีการใช้ในเวชปฏิบัติในประเทศไทยและต่างประเทศ เช่น แบบทดสอบ Everyday Cognition Scale (ECog) แบบทดสอบ The-AD8 Dementia Screening Interview แบบทดสอบ Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly (IQ-CODE) ฉบับภาษาไทย แบบทดสอบ Symptoms of Early Dementia-11 Questionnaire (SED-11Q) และแบบทดสอบ Quick Dementia Rating System (QDRS) เป็นต้น (18, 19, 20, 21, 22, 23) แบบทดสอบเหล่านี้ ประกอบด้วย ชุดคำถามที่ใช้คัดกรองภาวะสมองเสื่อมทั่วไปไม่ได้จำเพาะต่อโรคอัลไซเมอร์ หรือใช้คัดกรองภาวะสมองเสื่อมในทุกๆระยะไม่ได้คัดกรองผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย แบบทดสอบเหล่านี้

การศึกษานี้จึงได้เลือก ชุดคำถามที่ถูกพัฒนาเพื่อใช้ในคลินิกความจำของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สอบถามอาการในระยะแรกเริ่มของอาสาสมัคร โดยคำถามในแบบทดสอบ มีข้อดีคือ เป็นคำถามที่มีเหมาะสมกับบริบทของสังคมไทย และ ง่ายต่อผู้ตอบแบบทดสอบในการทำความเข้าใจ แบบทดสอบมีทั้งหมด 2 ตอน (ภาคผนวก ก)

ตอนที่ 1 ความเปลี่ยนแปลงของอาการแรกเริ่มของโรคอัลไซเมอร์เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ประกอบด้วยคำถามทั้งหมด 55 ข้อ 45 ข้อแรกเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับการรู้คิดทั้ง 6 ด้าน ได้แก่

- Learning and memory 13 ข้อ ได้แก่ ข้อ 1-13
- Language 7 ข้อ ได้แก่ ข้อ 14-20
- Visuospatial 6 ข้อ ได้แก่ ข้อ 21-26
- Executive function 8 ข้อ ได้แก่ ข้อ 27-34
- Attention 4 ข้อ ได้แก่ ข้อ 35-38
- Social cognition 7 ข้อ ได้แก่ ข้อ 39-45

ผู้สร้างแบบทดสอบได้พัฒนา ชุดคำถามจากแบบทดสอบในต่างประเทศ ได้แก่ แบบทดสอบ ECog, The AD-8, IQ-CODE, SED-11Q และ QDRS ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น โดยเป็นการนำตัวอย่างมาปรับปรุงข้อคำถามให้เข้ากับบริบทของสังคมไทย โดยไม่ได้เป็นการคัดลอกหรือแปลมาโดยตรง ข้อคำถามส่วนหนึ่งเกิดจากประสบการณ์ทางคลินิกของผู้พัฒนาแบบทดสอบ จำนวนข้อของอาการด้านความจำมีมากที่สุดถึง 13 ข้อเนื่องจาก อาการทางความจำเป็นอาการที่พบบ่อยกว่าอาการด้านอื่นๆ ในระยะต้นของโรคอัลไซเมอร์ (42)

ระดับของการเปลี่ยนแปลงไปจากปกติ ของแต่ละอาการ จะถูกแบ่งออกเป็น 4 ระดับ คือ

- 1 ดีขึ้น หรือ ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Better or No change)
  - 2 แย่ลงเป็นครั้งคราว เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Occasionally worse)
  - 3 แย่ลงเล็กน้อยต่อเนื่อง เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Consistently a little worse)
  - 4 แย่ลงมากอย่างต่อเนื่อง เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Consistently much worse)
  - ไม่แน่ใจ (Questionable)
  - ผู้ป่วยไม่เคยทำกิจกรรมนี้ ตั้งแต่ตอนไม่มีความจำถดถอย (Never)
- โดยการแบ่งเป็น 4 ระดับเช่นนี้ มีต้นแบบมาจากแบบทดสอบ ECog (23)

ข้อที่ 46-55 เป็นคำถามเกี่ยวกับ พฤติกรรม (behavior) ทางคลินิกที่พบเจอได้บ่อยในโรคอัลไซเมอร์ จำนวน 10 ข้อ ได้แก่ Head Turning, Memory confabulation, Speech circumlocution/ tangential speech, Refusing, Delusion of theft, Delusion of jealousy, Misidentification, Repetitive behavior, Repetitive phrase และ Perception of self-cognitive impairment รายละเอียดของแต่ละคำถาม แสดงใน (ภาคผนวก ก)

ตอนที่ 2 ความถี่ของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม 7 อาการ ได้แก่ Repetitive telling story, Memory confabulation, Speech circumlocution/ tangential speech Head Turning, Repetitive questioning และ Repetitive phrase รายละเอียดของแต่ละอาการ แสดงใน (ภาคผนวก ก)

ระดับความถี่ของแต่ละอาการ จะถูกแบ่งออกเป็น 5 ระดับ คือ

- 0 หมายถึง ไม่มีอาการในชีวิตประจำวัน
- 1 หมายถึง มีอาการเฉลี่ยน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง
- 2 หมายถึง มีอาการเฉลี่ยวันละ 1-2 ครั้ง
- 3 หมายถึง มีอาการเฉลี่ยวันละ 3-10 ครั้ง
- 4 หมายถึง มีอาการเฉลี่ยมากกว่าวันละ 10 ครั้ง
- Q หมายถึง ไม่แน่ใจ

จากการที่แบบทดสอบที่ผู้วิจัยเลือกนำมาวัดอาการในระยะแรกเริ่มของผู้ป่วย ยังไม่ได้รับการเปรียบเทียบความถูกต้อง (Validity) กับเครื่องมือมาตรฐาน อย่างไรก็ตามแบบทดสอบนี้ได้มีการพิจารณาเรื่อง constructive validity ของคำถามให้ครอบคลุมการรู้คิดทั้ง 6 ด้าน อีกทั้ง แบบทดสอบมีการประเมิน content validity ของแต่ละคำถาม โดยก่อนที่คำถามเหล่านี้จะถูกใช้จริง ผู้วิจัยจะส่งชุดคำถามให้อาจารย์ผู้เชี่ยวชาญด้านการรู้คิด หรือ โรคสมองเสื่อม พิจารณาข้อคำถามแต่ละข้อว่า

- คำถามแต่ละข้อผู้เชี่ยวชาญแต่ละท่านเห็นว่า คำถามมีความสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ หรือไม่ โดยจุดประสงค์ของชุดคำถาม คือ ค้นหาอาการทางการรู้คิดในชีวิตประจำวันที่พบ



ได้ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่อยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย

- คำถามแต่ละข้อผู้เชี่ยวชาญแต่ละท่านเห็นว่า การใช้ภาษาของคำถามแต่ละคำถาม เมื่อผู้ตอบคำถามได้อ่านหรือได้ฟังคำถาม สามารถเข้าใจข้อคำถามได้ไม่ยาก
- หากคำถามข้อใดมีผู้เชี่ยวชาญเห็นด้วยน้อยกว่าร้อยละ 60 คำถามข้อนั้นจะไม่ถูกนำไปวิเคราะห์ในขั้นตอนต่อไป โดยวิธีการพัฒนาชุดคำถามนี้ อ้างอิงมาจากวิธีการพัฒนาชุดคำถามของแบบทดสอบ ECog (23)

1.2 Reliability ผู้ตอบแบบทดสอบ ซึ่งเป็นญาติหรือผู้ดูแล อาจไม่เข้าใจคำถามบางข้ออย่างถ่องแท้ ผู้วิจัยได้แก้ปัญหาคือ ทดลองถามคำถามกับญาติผู้ป่วยทั้งหมด 10 ท่าน พุดคำถามไปที่ละข้อ และหากผู้ตอบแบบสอบถามไม่เข้าใจคำถาม ผู้วิจัยจะอธิบายเพิ่มเติมเกี่ยวกับคำถามแต่ละข้อ หลังจากได้ทดลองถามกับญาติทั้งหมด 10 ท่าน ผู้วิจัยได้ปรับปรุงรูปประโยคของคำถามให้ญาติหรือผู้ดูแลเข้าใจได้ง่ายที่สุด (ภาคผนวก ก)

แบบทดสอบนี้ ไม่ได้ทดสอบ Intra-rater reliability คือ ให้ผู้ตอบแบบสอบถามท่านเดียวกัน ตอบคำถามในเวลาที่แตกต่างกัน และ ไม่ได้ทดสอบ Inter-rater reliability คือ ให้ญาติหรือผู้ดูแลของผู้ป่วยรายเดียวกัน มากกว่า 1 ท่าน ตอบแบบทดสอบเดียวกัน ซึ่งจะได้นำข้อจำกัดนี้มาปรับใช้ในงานวิจัยที่ต่อยอดจากงานวิจัยชิ้นนี้ต่อไป

## 2. Bias อคติ

2.1 Informant Bias อคติที่เกิดจากผู้ตอบแบบสอบถาม เป็นอคติที่จะเกิดขึ้นได้กับงานวิจัยที่ใช้คำถามหรือแบบสอบถาม อคติอาจเกิดขึ้นได้ เช่น ผู้ตอบแบบสอบถามอาจไม่ได้เป็นผู้ที่ใกล้ชิดหรือรู้จักอาสาสมัครมากที่สุด ผู้ตอบแบบสอบถามมีความเห็นอกเห็นใจหรือความไม่พอใจอาสาสมัคร จึงทำให้ตอบคำถามไม่ตรงกับความเป็นจริง ผู้วิจัยลดอคตินี้ด้วยการเพิ่ม inclusion criteria ของผู้ตอบแบบทดสอบว่าจะต้องเป็นผู้ที่ใกล้ชิดกับอาสาสมัครอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ชั่วโมง ผู้ตอบคำถามไม่จำเป็นต้องเป็นผู้ที่อยู่กับอาสาสมัครตลอดเวลา เนื่องจากอาสาสมัครระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย มักจะยังสามารถดำเนินชีวิตประจำวันได้ด้วยตนเอง

2.2 Recall Bias อคติที่เกิดจากความจำของผู้ตอบแบบสอบถาม ผู้ป่วยบางรายมีอาการมานานหลายปีก่อนจะเข้าร่วมงานวิจัย ทำให้ผู้ตอบแบบสอบถามจำไม่ได้ถึงอาการเหล่านั้น หรือบางอาการเป็นอาการที่ไม่ได้รบกวนชีวิตประจำวันของผู้ตอบแบบสอบถาม ผู้ตอบแบบสอบถามจึงไม่ได้จดจำอาการเหล่านั้น เป็นต้น

2.3 Interviewer bias อคติที่เกิดจากการสัมภาษณ์ของผู้วิจัย แม้ว่าขณะสัมภาษณ์ อาสาสมัครจะยังไม่ได้ตรวจพบ และ ผู้วิจัยจะยังไม่ทราบผลการตรวจพบจนกว่าการวิจัยจะสิ้นสุด แต่ขณะสัมภาษณ์ผู้วิจัยอาจจะทราบข้อมูลทางคลินิกอื่นๆ ของอาสาสมัครมาในระดับหนึ่ง ทำให้ผู้วิจัยเกิดอคติในการสัมภาษณ์เพื่อหวังให้คำตอบเป็นไปในทางที่ผู้วิจัยคาดการณ์

### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problems)

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น	มาตรการแก้ไข
อาสาสมัครไม่มาตามนัดวิจัย	โทรแจ้งอาสาสมัคร ญาติหรือผู้ดูแลล่วงหน้าก่อนวันนัดอย่างน้อย 2 วันทำการ
ญาติหรือผู้ดูแลไม่มา/มาไม่พร้อมกัอาสาสมัคร	โทรแจ้งให้ญาติหรือผู้ดูแลมาตรวจพร้อมกับอาสาสมัคร
อาสาสมัครไม่พร้อม เช่น ง่วงนอนมาก อยากรกลับบ้าน มีความรู้สึกอึดอัด ไม่สุขสบาย หรือ ตรวจแบบทดสอบการรู้คิดไม่เสร็จ	ขออนุญาตอาสาสมัครและญาติหรือผู้ดูแล นัดอาสาสมัครมาตรวจอีกครั้งในภายหลัง
อาสาสมัครลืมนัดตรวจเพท	โทรแจ้งอาสาสมัคร และญาติหรือผู้ดูแล ล่วงหน้าก่อนวันทำเพทอย่างน้อย 2 วันทำการ
อาสาสมัครแพ้สารเกสซ์ซิ่งสี	ให้เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้ 24 ชั่วโมง แก่อาสาสมัคร เพื่ออาสาสมัครจะได้โทรปรึกษาเพื่อติดต่อรักษา โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย และแนะนำให้อาสาสมัครตรวจรักษาเพิ่มเติมตามความเหมาะสม
อาสาสมัครไม่ต้องการตรวจเพท	อธิบายถึงข้อดีและประโยชน์ของการตรวจเพท แบบไม่โน้มน้าวหรือบังคับอาสาสมัคร หากอาสาสมัครยืนยันไม่ตรวจทำการยกเลิกนัดตรวจเพทให้อาสาสมัคร
อาสาสมัครกลัวที่แคบจนไม่สามารถตรวจเพทได้	ทำการยกเลิกนัดให้อาสาสมัคร
อาสาสมัครต้องการทราบผลเพทก่อนสิ้นสุดการวิจัย	ไม่แจ้งผลการตรวจเพท ก่อนสิ้นสุดการวิจัย และ อธิบายถึงความจำเป็นในการปกปิดผลตรวจ ในระหว่างการทำวิจัย

Table 1 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข วิทยาลัย

การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

ปี	2021						2022												
	เดือน	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ทบทวนวรรณกรรม																			
จัดทำโครงร่างงานวิจัย																			
นำเสนอโครงร่างงานวิจัย และ ขอรับพิจารณา จริยธรรมงานวิจัย																			
รับอาสาสมัครเข้าร่วมงาน วิจัย (Enrollment)																			
อาสาสมัคร ได้รับการตรวจ แบบทดสอบการรู้คิด																			
อาสาสมัครหรือผู้ดูแลให้ ข้อมูลเกี่ยวกับอาการใน ระยะแรกเริ่ม																			
อาสาสมัครตรวจเพท																			
รวบรวมข้อมูล																			
วิเคราะห์ข้อมูล																			
จัดทำรายงานการวิจัย																			

## งบประมาณ (Budget)

รายการ	ราคาต่อผู้ป่วย 1 ราย (บาท)	จำนวน	รวมราคา (บาท)
ค่าจ้าง			
ผู้วิจัย(แพทย์ประจำบ้านต่อยอด)	0	60	0
นักจิตวิทยาคลินิก	100	60	6000
ค่าอุปกรณ์			
ค่าลิขสิทธิ์แบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย	30	60	900
ค่าพิมพ์หรือถ่ายเอกสาร - เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายการวิจัย - เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัยของอาสาสมัคร - เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย ผู้แทนโดยชอบธรรม - เอกสารยินยอมรับผลการตรวจพบ - เอกสารยินยอมให้เก็บผลตรวจพบไว้เพื่องานวิจัยอื่นๆ และ เก็บเข้าสารบบของโรงพยาบาล - แบบบันทึกข้อมูลการวิจัย - แบบสอบถามลำดับอาการก่อนหลัง	50	60	1500
ค่าจัดทำรายงานการวิจัย	200	1	200
ค่าตรวจพบ	48,000	60	2,880,000*
ค่าวัสดุสำนักงาน	20	60	1200
ค่าใช้จ่ายอื่นๆ			
ค่าเดินทาง ค่าตอบแทนสอบถามของอาสาสมัครและญาติ	1,000	60	6,000
รวม			2,895,800

Table 2 งบประมาณ

\* หมายเหตุเรื่องค่าตรวจพบ อาสาสมัครส่วนใหญ่ในงานวิจัยนี้จะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการตรวจพบ เนื่องจากอาสาสมัครจะได้รับการตรวจพบจากงานวิจัยที่ชื่อ “การประเมินการตรวจโปรตีนเทาเพื่อเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในเลือดสำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ในเวชปฏิบัติจริง” โครงการได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (Med Chula IRB No.221/64) เมื่อวันที่ 8 เมษายน พ.ศ.2564 ผู้วิจัยหลัก นพ.ภูษณ ธนาพรสังสุทธิ์ โดยได้รับงบประมาณสนับสนุนการวิจัยจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) เหตุเพราะกลุ่มประชากรเป้าหมายมีลักษณะที่คล้ายคลึงกัน อาสาสมัครอีกส่วนหนึ่งได้ตรวจพบก่อนหน้าที่จะเข้าร่วมงานวิจัยด้วยข้อบ่งชี้ที่แตกต่างกัน ดังนั้นงานวิจัยนี้จะใช้งบประมาณต่ำกว่าที่แจกแจงไว้ ณ ที่นี้

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช ฝ่ายบัณฑิตศึกษา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หมายเลข GA65/68 (Ratchadapiseksompotch Fund, Graduate Affairs, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Grant number GA65/68)

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล (Results)

#### จำนวนอาสาสมัคร (Participants)

ระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2564 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2565 มีอาสาสมัครที่เป็นมีอาการความจำถดถอย (amnesic) ระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (MCI) และสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย (mild dementia) เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 56 ราย อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษายุ่งรายได้รับการตรวจแบบทดสอบการรู้คิดอาสาสมัคร 1 ราย ญาติใกล้ชิดปฏิเสธที่จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่ม อาสาสมัคร 5 รายปฏิเสธที่จะตรวจพบ จึงมีอาสาสมัครที่ผ่านกระบวนการเก็บข้อมูลจนเสร็จสิ้นจำนวน 50 ราย ดังแสดงใน *รูปภาพที่ 2* โดยอาสาสมัครทั้งหมด 50 รายนี้น้อยกว่าจำนวนที่คำนวณได้คือ 57 ราย อนึ่งมีผู้ป่วยที่สนใจเข้าร่วมงานวิจัยเป็นจำนวนมากกว่าจำนวนที่กำหนด แต่เนื่องจากข้อจำกัดด้านทุนวิจัยที่ใช้ในการตรวจพบ จึงทำจำนวนอาสาสมัครไม่ได้ครบตามจำนวนที่ต้องการ



Figure 2 กระบวนการเข้าร่วมการศึกษาของอาสาสมัคร

### ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Participants characteristics)

อาสาสมัครที่ผ่านกระบวนการตรวจครบทั้ง 3 ขั้นตอน ได้แก่ 1. ตรวจแบบทดสอบการรู้คิด 2. ตรวจเพท 3. ญาติหรือผู้ดูแลให้ข้อมูลเกี่ยวกับอาการระยะแรกเริ่ม จำนวนทั้งสิ้น 50 ราย ค่ามัธยฐานอายุของอาสาสมัครคือ 72 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 65-77 ปี) เป็นเพศหญิง 35 ราย (ร้อยละ 70) สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีหรือสูงกว่า 26 ราย (ร้อยละ 52) ค่ามัธยฐานจำนวนปีการศึกษาคือ 16 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 12-16 ปี) อาสาสมัครอยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย 34 ราย (ร้อยละ 68) ระยะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย 16 ราย (ร้อยละ 32)

ผลการตรวจพบว่ามีอาสาสมัครที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งหมายถึง มีการสะสมของทั้งอิมมัลลอยด์และทาวมากผิดปกติ (A+T+) จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 48) อาสาสมัครกลุ่มอื่นๆ จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 52) ซึ่งแบ่งออกได้อีกเป็น อาสาสมัครที่มีการสะสมของโปรตีนอิมมัลลอยด์ผิดปกติ แต่ทาวปกติ (A+T-) จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 26) อาสาสมัครที่อิมมัลลอยด์และทาวปกติ (A-T-) จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 26) ไม่พบอาสาสมัครที่อิมมัลลอยด์ผิดปกติแต่มีทาวสะสมมากผิดปกติ (A-T+)

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร และ ญาติหรือผู้ดูแลของ แสดงใน ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัครในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นโรคประจำตัวของอาสาสมัครกลุ่มที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ พบว่ามีจำนวนอาสาสมัครที่เป็นโรคเบาหวาน ไขมันในเลือดผิดปกติ น้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปริมาณโปรตีนอิมมัลลอยด์และทาวที่สะสมมากผิดปกติในเนื้อสมอง ของอาสาสมัครในกลุ่มอัลไซเมอร์ (A+T+) และกลุ่มอื่นๆ (A+T-/A-T-) แสดงใน ตารางที่ 4 โดยพบว่าในกลุ่มอัลไซเมอร์มีค่ามัธยฐานของทั้งปริมาณโปรตีนอิมมัลลอยด์และทาว สะสมในเนื้อสมองมากกว่ากลุ่มอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลพื้นฐาน (Participant characteristics)	อาสาสมัครที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) (A+T+) (n=24)	อาสาสมัครกลุ่มอื่นๆ (Other cognitive impairments) (n=26; A+T-=13, A-T-=13)	P-value
อายุ (ปี) [median (IQR)]	73.5 (65-77.5)	72 (65-76)	0.916
เพศหญิง [คน (%)]	16 (66.67)	19 (73.08)	0.621
ระดับการศึกษา [คน (%)]			0.619
- ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า	3 (12.50)	6 (23.08)	
- มัธยมศึกษา ปวช. อนุปริญญา ปวส.	7 (29.17)	7 (26.92)	
- ปริญญาตรีหรือสูงกว่า	14 (58.33)	13 (50.00)	
จำนวนปีที่ได้รับการศึกษา (ปี) [median (IQR)]	16 (12-16)	15 (9-16)	0.603

ระยะของการรู้คิดถดถอย [คน (%)]			0.159
- สูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (MCI)	14 (58.33)	20 (76.92)	
- สมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย (mild dementia)	10 (41.67)	6 (23.08)	
Modified Rankin Scale (MRS) [median (IQR)]	1 (1-2)	1 (1-2)	0.278
ประวัติการสูบบุหรี่ [คน (%)]			0.149
- ยังสูบบุหรี่	0	1 (3.85)	
- หยุดสูบแล้ว	1 (4.17)	5 (19.23)	
- ไม่เคยสูบ	23 (95.83)	20 (76.92)	
ประวัติโรคประจำตัว [คน (%)]			
- ความดันโลหิตสูง (Hypertension)	6 (25.00)	11 (42.31)	0.197
- เบาหวาน (Diabetes Mellitus)	2 (8.33)	9 (34.62)	0.025
- ไขมันในเลือดผิดปกติ (Dyslipidemia)	5 (20.83)	15 (57.69)	0.008
อายุของผู้ตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่ม (ปี) [median (IQR)]	44.5 (40.5-52.5)	46.5 (37-60)	0.540
ความสัมพันธ์ของผู้ตอบแบบสอบถามกับอาสาสมัคร [คน (%)]			0.787
- สามี/ภรรยา	3 (12.50)	3 (11.54)	
- พี่/น้อง	2 (8.33)	2 (7.69)	
- ลูก/หลาน	15 (62.50)	19 (73.08)	
- อื่นๆ เช่น ญาติใกล้ชิด เพื่อนสนิท	4 (16.67)	2 (7.69)	
ระยะเวลาต่อสัปดาห์ที่ได้ใกล้ชิดกับอาสาสมัคร (ชั่วโมง) [median (IQR)]	48.5 (11-126)	63 (14-168)	0.712
ระยะเวลาที่ผู้ตอบแบบสอบถามได้รู้จักกับอาสาสมัคร (ปี) [median (IQR)]	41.5 (28.5-47.5)	42.5 (33-48)	0.421

Table 3 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (participant characteristics)

ชนิดของโปรตีน	ค่ามัธยฐานปริมาณโปรตีนที่สะสมผิดปกติในเนื้อสมอง			P-value
	A+T+ (n=24)	A+T- (n=13)	A-T- (n=13)	
อมิลอยด์ (Amyloid) [Centiloid level (IQR)]	72.955 (60.635-104.945)	36.590 (31.0-51.9)	10.500 (2.63-12.43)	<0.001
ทาว (Tau) [Standardized uptake value ratio; SUVR (IQR)]	1.557 (1.462-2.166)	1.078 (1.017-1.209)	1.071 (1.045-1.142)	<0.001

Table 4 ค่ามัธยฐานปริมาณของโปรตีนอมิลอยด์และทาว ที่สะสมในเนื้อสมองของอาสาสมัคร

### ความสัมพันธ์ของความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อนแยกแต่ละอาการ (Changes in memory symptoms during the past 10 years) กับการเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+)

ความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม ได้ถูกจัดกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก คือ อาการแย่งอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Consistently change during the past 10 years) กลุ่มที่ 2 คือ อาการดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือ แย่งแต่ไม่ต่อเนื่องเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Better, no change or inconsistently change during the past 10 years) ผู้วิจัยแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม แทนที่การแบ่งเป็น 4 กลุ่มตามแบบทดสอบที่ญาติหรือผู้ดูแลตอบ เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยมีจำนวนน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้ การจัดเป็น 2 กลุ่มดังที่กล่าวมานั้น ทำให้สะดวกต่อการวิเคราะห์ข้อมูล อีกทั้งง่ายต่อการตอบคำถามของญาติหรือผู้ดูแลเมื่อนำแบบสอบถามไปใช้ในอนาคต

จาก bivariate analysis พบว่า ความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มที่แย่งอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน สัมพันธ์กับการเป็นโรคอัลไซเมอร์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ถึง 6 อาการ คือ

1. ความจำเกี่ยวกับเรื่องราวที่พูดคุยกันเมื่อ 2-3 วันก่อน (Recalling conversation in the past few days) (A1)
2. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน (Remembering events in the past few days) (A2)
3. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้น เมื่อ 1 เดือนก่อน (Remembering important events in the past month) (A3)
4. พูดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ (Repetitive telling old story) (A4)
5. ถามคำถามเดิมซ้ำๆ (Repetitive questioning) (A5)
6. ลืมสิ่งในชีวิตประจำวันที่ต้องทำ เช่น ลืมปิดน้ำ ลืมปิดไฟ ลืมปิดเตาแก๊ส (Forgetting to turn things off) (A6)



ความสัมพันธ์ของความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม ที่แย่งลงอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน แยกแต่ละอาการ กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) แสดงใน ตารางที่ 5

อาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม	จำนวนอาสาสมัครที่มีอาการแย่งลงอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (ราย [ร้อยละ])		P-value
	อาสาสมัครที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) จากการตรวจพบ (n=24)	อาสาสมัครกลุ่มอื่นๆ (Other cognitive impairments) จากการตรวจพบ (n=26; A+T-=13, A-T-=13)	
A1 ความจำเกี่ยวกับเรื่องราวที่พูดคุยกันเมื่อ 2-3 วันก่อน	22 (91.67)	13 (50.00)	0.001
A2 ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน	21 (87.50)	13 (50.00)	0.005
A3 ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้น เมื่อ 1 เดือนก่อน	20 (83.33)	14 (53.85)	0.026
A4 พุดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ	15 (62.50)	9 (34.62)	0.049
A5 ถามคำถามเดิมซ้ำๆ	18 (75.00)	8 (30.77)	0.002
A6 ลืมสิ่งในชีวิตประจำวันที่ต้องทำ เช่น ลืมปิดน้ำ ลืมปิดไฟ ลืมปิดเตาแก๊ส	13 (54.17)	7 (26.92)	0.049
A7 หลงลืมสิ่งของ	15 (62.50)	12 (46.15)	0.247

Table 5 ความสัมพันธ์ของความถี่ของความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+)

**ความสัมพันธ์ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม แยกแต่ละอาการ (Average daily frequency of EMDS in the previous month) กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+)**

ความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม ได้ถูกจัดกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก คือ ความถี่เฉลี่ยของอาการอย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง (At least once daily memory decline symptoms in the previous month) กลุ่มที่ 2 คือ ความถี่เฉลี่ยของอาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง (Less than once daily memory decline symptoms in the previous month) ผู้วิจัยแบ่งอาสาสมัครออกเป็น 2 กลุ่ม แทนที่การแบ่งเป็น 5 กลุ่มตามทีญาติหรือผู้ดูแลตอบแบบสอบถาม เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยมีจำนวนน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้

การจัดเป็น 2 กลุ่มดังที่กล่าวมานั้น ทำให้สะดวกต่อการวิเคราะห์ข้อมูล อีกทั้งง่ายต่อการตอบคำถามของญาติหรือผู้ดูแลเมื่อนำแบบสอบถามไปใช้ในอนาคต

จาก bivariate analysis พบว่า ความถี่เฉลี่ยของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม **อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง** สัมพันธ์กับการเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ถึง 5 อาการ คือ

1. พูดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ (Repetitive telling old story) (B1)
2. อาการพูดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (Momentary confabulation) (B2)
3. อาการพูดวกวนไปมา หรือ ตอบไม่ตรงคำถาม (Speech circumlocution/tangential) (B3)
4. อาการตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อความให้รอบคอบ (often say no/refusing) (B4)
5. ถามคำถามเดิมซ้ำๆ (Repetitive questioning) (B6)

ความสัมพันธ์ของ ความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม **อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง** แยกแต่ละอาการ กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) แสดงใน ตารางที่ 6

อาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม	จำนวนอาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการ อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง (ราย [ร้อยละ])		P-value
	อาสาสมัครที่เป็น โรคอัลไซเมอร์ (A+T+) จากการ ตรวจพบ (n=24)	อาสาสมัครกลุ่มอื่นๆ (Other cognitive impairments) จาก การตรวจพบ (n=26; A+T=13, A-T=13)	
B1 พูดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ	13 (54.17)	5 (19.23)	0.010
B2 อาการพูดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำ จากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง	11 (45.83)	3 (11.54)	0.007
B3 อาการพูดวกวนไปมา หรือ ตอบไม่ตรงคำถาม	9 (37.50)	3 (11.54)	0.032
B4 อาการตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้ พิจารณาข้อความให้รอบคอบ	13 (54.17)	6 (23.08)	0.024
B5 อาการหันศีรษะไปถามผู้อื่น เมื่อถูกถามคำถาม	7 (29.17)	6 (23.08)	0.624
B6 ถามคำถามเดิมซ้ำๆ	17 (70.83)	9 (34.62)	0.010

Table 6 ความสัมพันธ์ของความสัมพันธ์ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+)

## วิเคราะห์หาอาการที่ทำนายผลการตรวจพบการสะสมการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และทาวสำหรับการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) ได้แม่นยำที่สุด

หลังจาก วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของอาการแต่ละอาการ กับ การเป็นโรคอัลไซเมอร์ (A+T+) โดยใช้ bivariate analysis ลำดับถัดไป คือ การค้นหาว่ามีอาการใดบ้าง ที่จะทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ได้อย่างแม่นยำที่สุด โดยใช้สถิติ Forward stepwise logistic regression โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. จาก bivariate analysis ได้คัดเลือกอาการ (dependent variable) ที่มีค่า  $p < 0.25$  (Hosmer DW and Lemeshow S, 1989) เพื่อนำเข้าสู่การวิเคราะห์ทางสถิติแบบ Forward stepwise logistic regression จะได้ 7 อาการจากกลุ่มความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ที่มีค่า  $p < 0.25$  ดังแสดงใน ตารางที่ 5 รวมกับ 5 อาการจากกลุ่ม ความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม ที่มีค่า  $p < 0.25$  ดังแสดงใน ตารางที่ 6
2. จากทั้ง 12 อาการ เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ Forward stepwise logistic regression เพื่อให้โปรแกรมมีการวิเคราะห์จับกลุ่มของอาการ และ คัดเลือกอาการที่จะเป็นตัวแทนทำนายโรคอัลไซเมอร์ ได้แม่นยำที่สุด ผลพบว่าต้องใช้ 2 อาการรวมกัน คือ 1. อาการพูดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (Momentary confabulation) (B2) และ 2. อาการตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อความให้รอบคอบ (Often say no/Refusing) (B4) เป็นอาการที่ทำนายโรคอัลไซเมอร์ ได้แม่นยำที่สุด โดยมีค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (Area under the curve) (AUC) จาก Receive Operative Curve (ROC) (AUC-ROC) ของ 2 อาการรวมกันเท่ากับ 0.798 (95% Confidence Interval (CI); 0.679-0.916) ในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

### จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สร้างแบบจำลองในการทำนายโรคอัลไซเมอร์โดยใช้ความเปลี่ยนแปลงอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม หลายอาการรวมกัน

แม้ว่า 2 อาการดังกล่าว คือ อาการพูดโกหก โดยเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (B2) และ อาการตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อความให้รอบคอบ (B4) สามารถทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์จากเทพได้ดีที่สุด อย่างไรก็ตามผู้วิจัยเห็นว่า 2 อาการดังกล่าวอาจไม่ได้เป็น 2 อาการที่ดีที่สุดอย่างแท้จริงสำหรับสร้างแบบสอบถามเพื่อคัดกรองการเป็นโรคอัลไซเมอร์ในอนาคตได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจาก

1. ข้อจำกัดในการสัมภาษณ์ญาติและผู้ดูแล – จากการสัมภาษณ์ญาติและผู้ดูแลทั้ง 50 รายโดยผู้วิจัย พบว่า ทั้ง 2 อาการดังกล่าว มีความยากในการสัมภาษณ์ คือ ใช้เวลาและความละเอียดในการอธิบาย บางรายอาจจะต้องอธิบายหลายครั้ง ญาติหรือผู้ดูแลจึงจะมีความเข้าใจในลักษณะของอาการได้อย่างแท้จริง และอาจมี interview bias จากการสัมภาษณ์ได้ง่าย

2. 2 อาการดังกล่าวเป็นอาการที่ไม่ได้จำเพาะกับความจำเพียงอย่างเดียว แต่เป็นอาการที่จะต้องมีความผิดปกติของการรู้คิดอื่นๆ ร่วมกับความจำด้วย เช่น การขาดความยับยั้งชั่งใจ (disinhibition) หรือความคิดรอบคอบ (reasoning)
3. จากการทำ 2 อาการดังกล่าวไม่ได้ถามเกี่ยวกับความจำเพียงอย่างเดียว จึงอาจเป็นเหตุให้เมื่อวิเคราะห์ด้วย stepwise logistic regression แล้ว เป็น 2 อาการที่มีความแตกต่างจากอาการอื่นๆ
4. เนื่องจากมีอาการมากถึง 12 อาการที่มี  $p < 0.25$  แต่มีจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัยเพียง 50 ราย จำนวนอาสาสมัครที่น้อยจึงเป็นข้อจำกัดที่สำคัญที่สุดในการวิเคราะห์หา 2 อาการที่ดีที่สุดในการสร้างแบบจำลองทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

จากข้อจำกัดดังกล่าว ผู้วิจัยจึงจำเป็นต้องใช้ประสบการณ์ทางคลินิก (Clinical experience) และ วิจารณ์ญาณทางคลินิก (Clinical judgment) มาร่วมตัดสินใจในการคัดเลือกอาการอื่นๆ เพื่อนำไปวิเคราะห์ใหม่ใน stepwise regression model โดยผู้วิจัยได้ทำการเลือกอาการดังนี้

1. อาการที่มีค่า p-value ที่ดีที่สุดจากกลุ่มความเปลี่ยนแปลงของอาการแรกเริ่มที่เกี่ยวข้องกับ recent memory เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน 2 อาการ ได้แก่ A1 และ A5
2. อาการที่มีค่า p-value ที่ดีที่สุดจากกลุ่มความถี่เฉลี่ยของอาการแรกเริ่มที่เกี่ยวข้องกับ recent memory 2 อาการ ได้แก่ B2 และ B6
3. อาการที่มีค่า p-value  $< 0.05$  และ เป็นอาการที่ผู้วิจัยใช้ประสบการณ์ และ วิจารณ์ญาณทางคลินิกร่วมคัดเลือก ได้แก่ A2, A4 และ B1

เมื่อใช้ทั้ง 7 อาการ รวมกันในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ จะได้พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) เท่ากับ 0.793 (95% CI; 0.666-0.920)

ต่อจากนั้น ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ โดยการลดทอนอาการจาก 7 อาการให้เหลือจำนวนอาการที่น้อยที่สุด โดยที่ยังมีความแม่นยำที่ดีในการทำนายผลเพท A+T+ ไม่แตกต่างจากการใช้ครบทั้ง 7 อาการ โดยการใช้ forward stepwise logistic regression พบว่าหากใช้ 3 อาการ คือ

1. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน (Remembering events in the past few days) (A2)
2. อาการพูดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (Momentary confabulation) (B2)
3. ถามคำถามเดิมซ้ำๆ (Repetitive questioning) (B6)

รวมกันในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ จะได้พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) เท่ากับ 0.770 (95% CI; 0.641-0.900) ดังแสดงในรูปที่ 3

จากการวิเคราะห์โดยใช้ Likelihood ratio test ผู้วิจัยพบว่าหากนำอาการทั้ง 3 ดังกล่าว ไปใช้ในการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ จะได้ผลดีไม่แตกต่างกับการใช้ทั้งหมด 12 อาการ หรือใช้ 7 อาการข้างต้น ในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ( $P = 0.229$ ) นอกจากนี้ การใช้ 3 อาการดังกล่าวจาก Likelihood ratio test ให้ค่า Akaike Information Criterion (AIC) และ Bayesian Information Criterion (BIC) ที่ต่ำที่สุด แสดงถึงการเป็นแบบจำลองที่ดีที่สุดในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ดังแสดงในตารางที่ 7

แบบจำลองในการทำนายผลตรวจพบ A+T+	Area under the curve (AUC)	95% Confidence Interval	Akaike Information Criterion (AIC)	Bayesian Information Criterion (BIC)
12 คำถาม	0.863	0.758-0.967	74.322	101.090
7 คำถาม	0.793	0.666-0.920	49.155	91.623
3 คำถาม	0.770	0.641-0.900	64.893	72.541

Table 7 ข้อมูลจาก stepwise logistic regression model, Area under the curve of ROC และ Likelihood ratio test ระหว่างแบบจำลอง 12 คำถาม 7 คำถาม และ 3 คำถามดังกล่าว ในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

จึงสรุปได้ว่า แบบจำลองเพื่อทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ โดยใช้อาการ 3 อาการคือ A2, B2 และ B6 เป็นแบบจำลองที่มีความประหยัดในการใช้ข้อความดีที่สุด (Best parsimonious model) ในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

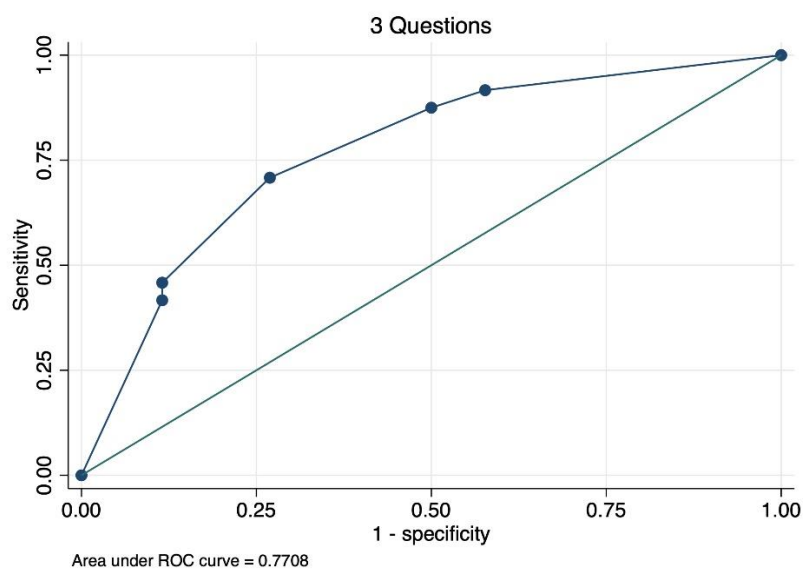


Figure 3 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของ 3 อาการรวมกันในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ โดยเปรียบเทียบพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของการใช้อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มหลายอาการรวมกัน กับ พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย แบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย และ คะแนน Memory Index Score (MIS) จากแบบทดสอบ MoCA

คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย ทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ในอาสาสมัครที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย ด้วยพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) 0.713 (95% CI; 0.569-0.856) ดังแสดงในรูปที่ 4

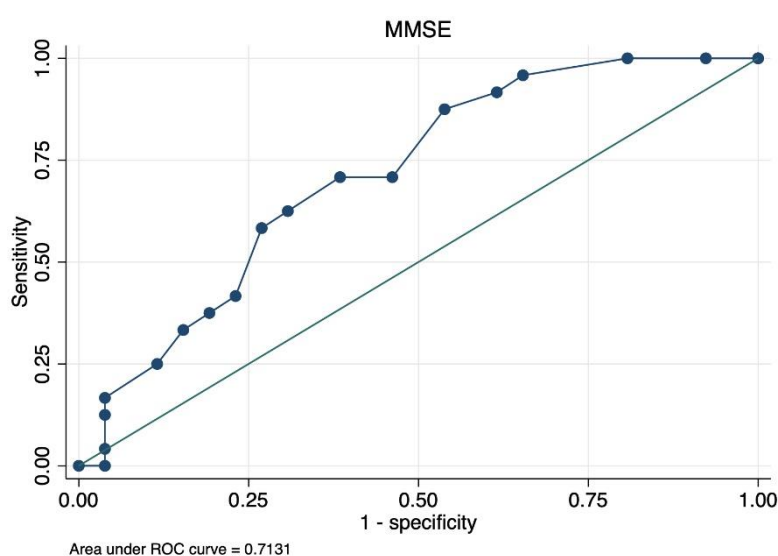


Figure 4 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของ คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทยในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

CHULALONGKORN UNIVERSITY

คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย ทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ในอาสาสมัครที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย ด้วยพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) 0.673 (95% CI; 0.522-0.824) ดังแสดงในรูปที่ 5

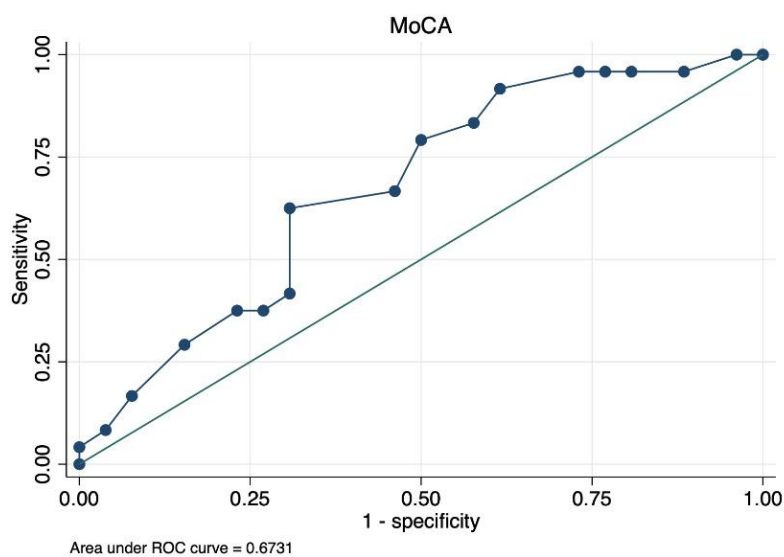


Figure 5 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของ คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทยในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

คะแนน MIS จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย ทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ในอาสาสมัครที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย ด้วยพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) 0.715 (95% CI; 0.572-0.859) ดังแสดงในรูปที่ 6

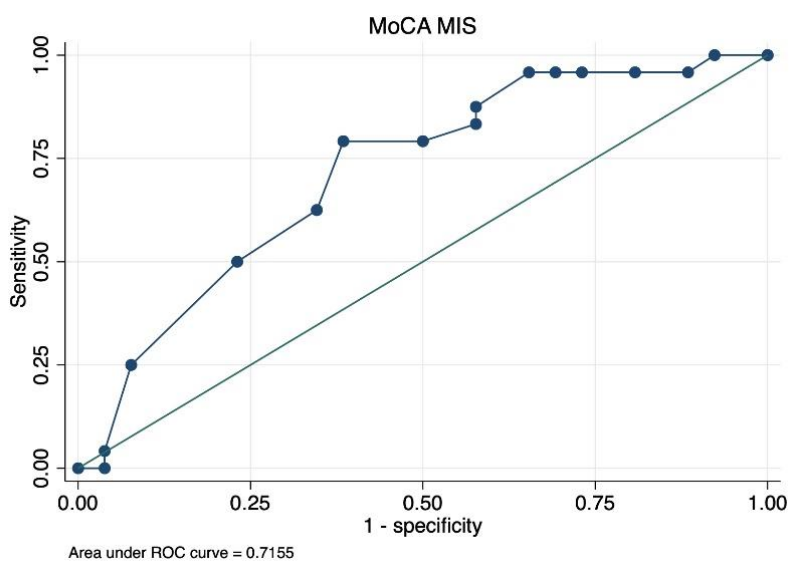


Figure 6 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) ของ คะแนน MIS จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทยในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ของการใช้ 3 อาการ คือ A2, B2 และ B6 ดังกล่าวข้างต้น กับ คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย และ คะแนน MIS จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย พบว่าการใช้ 3 อาการ โดยการตอบแบบสอบถามจากญาติ มีประสิทธิภาพสูงกว่าในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ เมื่อเทียบกับการใช้คะแนนจากแบบทดสอบการรู้คิด ในอาสาสมัครที่มีความจำลดลงระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย ดังแสดงในรูปที่ 7



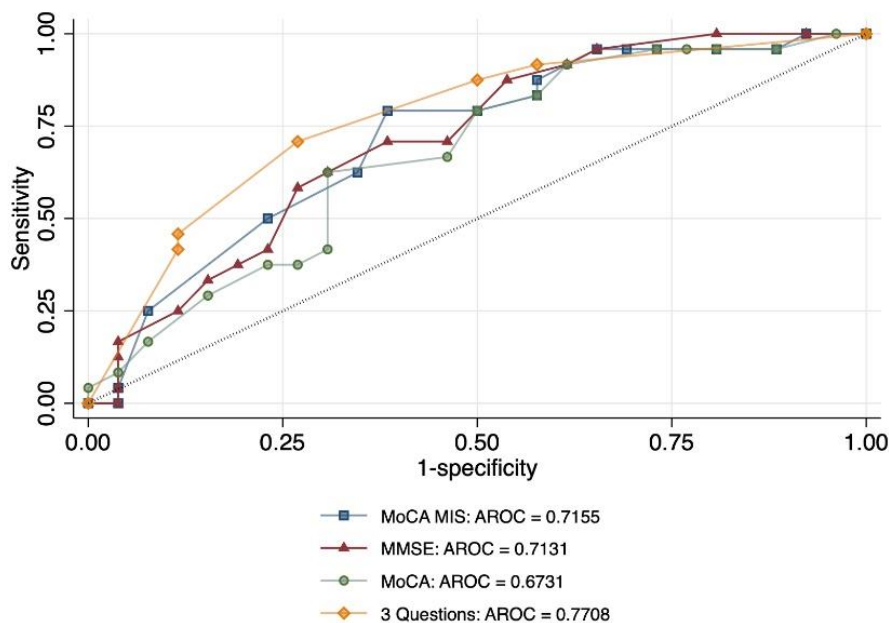


Figure 7 พื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) เปรียบเทียบระหว่างการใช้ (1) 3 อาการจากแบบสอบถามญาติหรือผู้ดูแล (2) คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย (3) คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย และ (4) คะแนน MIS จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย ในการทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

**ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน และ ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มแยกแต่ละอาการ กับระดับ Centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง**

ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน กับระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมองของอาสาสมัคร แสดงในตารางที่ 8 โดยพบว่า อาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มที่แยลงอย่างต่อเนื่อง ใน 4 อาการ ดังต่อไปนี้มีความสัมพันธ์กับระดับ centiloid ในเนื้อสมองที่สูงกว่าอาสาสมัครที่มีอาการดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแยลงแต่ไม่ต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1. ความจำเกี่ยวกับเรื่องราวที่พูดคุยกันเมื่อ 2-3 วันก่อน (A1)
2. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน (A2)
3. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้น เมื่อ 1 เดือนก่อน (A3)
4. ถ้ามคำถามเดิมซ้ำๆ (A5)

อาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม	ระดับ Centiloid ที่แสดงถึงการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์ ในเนื้อสมอง (ระดับ [ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์])		P-value
	อาสาสมัครที่มีอาการทาง ความจำในระยะแรกเริ่มที่ แย่งอย่างต่อเนื่อง (Consistently change during the past 10 years)	อาสาสมัครที่มีอาการทาง ความจำในระยะแรกเริ่มที่ ดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือ แย่งแต่ไม่ต่อเนื่อง (Better, no change or inconsistently change during the past 10 years)	
A1 ความจำเกี่ยวกับเรื่องราวที่พูดคุยกัน เมื่อ 2-3 วันก่อน	68.9 (32.98-102.16)	28.6 (10.61-51.9)	0.006
A2 ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่ง เกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน	69.16 (36.59-102.16)	21.86 (10.97-43.48)	0.002
A3 ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่ เกิดขึ้น เมื่อ 1 เดือนก่อน	62.4 (32.98-102.02)	29.8 (12.11-60.35)	0.041
A4 พุดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีต ซ้ำๆ	54.3 (39.70-100.37)	29.8 (12.43-76.43)	0.156
A5 ถ้ามคำถ้ามเดิมซ้ำๆ	71.97 (44.3-105.2)	22.84 (11.88-56.73)	<0.001
A6 สัมผัสในชีวิตประจำวันที่ต้องทำ เช่น ลืมนัดน้ำ ลืมปิดไฟ ลืมปิดเตาแก๊ส	63.23 (357.71-103.68)	36.45 (12.89-71.8)	0.148
A7 หลงลืมสิ่งของ	68.9 (28.6-102.89)	35.06 (12.43-70.62)	0.081

Table 8 ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มเมื่อเทียบกับ  
กับ 10 ปีก่อน กับ ระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง

ความแตกต่างของระดับ centiloid ในอาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มที่แย่งอย่าง  
ต่อเนื่อง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแย่งแต่ไม่  
ต่อเนื่องแสดงใน รูปที่ 8

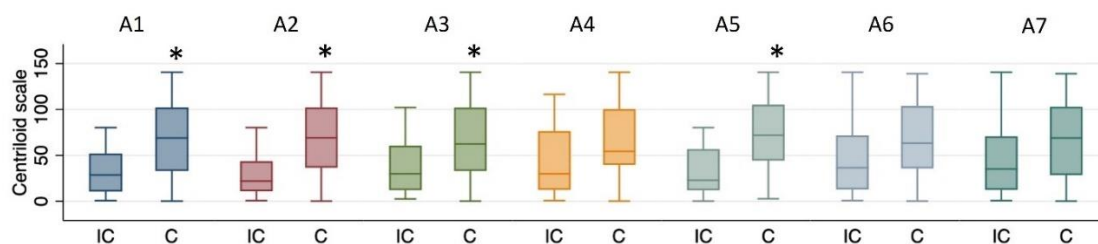


Figure 8 ความแตกต่างของระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในอาสาสมัครที่มีอาการเกี่ยวทาง ความจำในระยะแรกเริ่มที่แย่งอย่างต่อเนื่อง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีอาการดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแย่งแต่ไม่ต่อเนื่อง

อักษรย่อ C หมายถึง อาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มที่แย่งอย่างต่อเนื่อง (Consistently change), IC หมายถึง อาสาสมัครที่มีอาการดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแย่งแต่ไม่ต่อเนื่อง (better, no change, or inconsistently change)

\* หมายถึง มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม กับระดับ centiloid ของ โปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมองของอาสาสมัคร แสดงในตารางที่ 9 โดยพบว่า อาสาสมัครที่มีอาการ อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง ใน 3 อาการ ดังต่อไปนี้มีความสัมพันธ์กับระดับ centiloid ในเนื้อสมองที่สูงกว่าอาสาสมัครที่มีอาการน้อยกว่า วันละ 1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1. พุดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ (B1)
2. อาการพุดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (B2)
3. ถามคำถามเดิมซ้ำๆ (B6)

อาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม	ระดับ Centiloid ที่แสดงถึงการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์ ในเนื้อสมอง (ระดับ [ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์])		P-value
	อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการ อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง (At least once daily memory decline symptoms in the previous month)	อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการ น้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง (Less than once daily memory decline symptoms in the previous month)	
B1 พุดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ	69.16 (46.6-102.16)	35.69 (12.66-72.78)	0.043
B2 อาการพุดโกหก โดยมีลักษณะเป็น	102.09 (68.9-107)	35.69 (12.66-67.16)	<0.001

การเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมา ปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง			
B3 อาการพูดคววนไปมา หรือ ตอบไม่ ตรงคำถาม	69.16 (37.9-104.58)	45.45 (15.13-76.43)	0.265
B4 อาการตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดย ที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อคำถามให้รอบคอบ	57.57 (16.99-107)	42.82 (15.13-73.76)	0.294
B5 อาการหันศีรษะไปถามผู้อื่น เมื่อถูก ถามคำถาม	52.7 (6.08-102.16)	46.6 (17.09-76.43)	0.938
B6 ถามคำถามเดิมซ้ำๆ	70.52 (46.6-105.2)	29.8 (12.11-60.66)	0.001

Table 9 ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม กับ ระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในเนื้อสมอง

ความแตกต่างของระดับ centiloid ในอาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง แสดงในรูปที่ 9

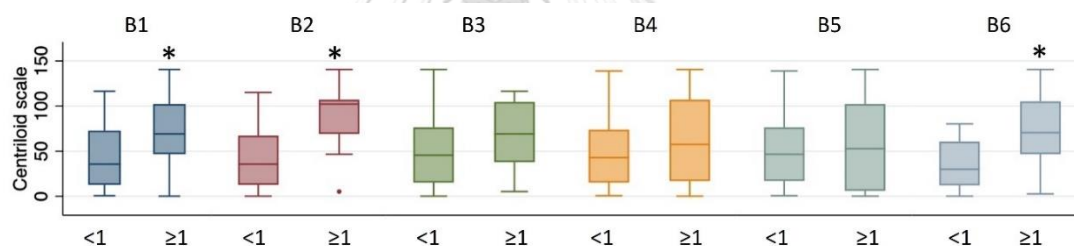


Figure 9 ความแตกต่างของระดับ centiloid ของโปรตีนอมิลอยด์ในอาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง

≥1 หมายถึง อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง, <1 หมายถึง อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง

\* หมายถึง มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน และ ของความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มแยกแต่ละอาการ กับ ระดับ Standardized Uptake Value Ratios (SUVR) ของโปรตีนทาวในเนื้อสมอง

ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน กับระดับ SUVR ที่แสดงถึงการสะสมของโปรตีนทาวในเนื้อสมองของอาสาสมัคร แสดงในตารางที่ 10 โดยพบว่า

อาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มที่ **แยลงอย่างต่อเนื่อง** ใน 4 อาการ ดังต่อไปนี้มีความสัมพันธ์กับระดับ SUVR ในเนื้อสมองที่สูงกว่าอาสาสมัครที่มีอาการดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแยลงแต่ไม่ต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1. ความจำเกี่ยวกับเรื่องราวที่พูดคุยกันเมื่อ 2-3 วันก่อน (A1)
2. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน (A2)
3. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้น เมื่อ 1 เดือนก่อน (A3)
4. ถ้ามคำถถามเดิมซ้ำๆ (A5)

อาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม	ระดับ SUVR ที่แสดงถึงการสะสมของโปรตีนทาวในเนื้อสมอง (ระดับ [ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์])		P-value
	อาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มที่ <b>แยลงอย่างต่อเนื่อง</b> (Consistently change during the past 10 years)	อาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มที่ <b>ดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแยลงแต่ไม่ต่อเนื่อง</b> (Better, no change or inconsistently change during the past 10 years)	
A1 ความจำเกี่ยวกับเรื่องราวที่พูดคุยกันเมื่อ 2-3 วันก่อน	1.481 (1.159-1.948)	1.071 (1.032-1.185)	0.001
A2 ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน	1.462 (1.159-1.648)	1.075 (1.038-1.197)	0.005
A3 ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้น เมื่อ 1 เดือนก่อน	1.434 (1.127-1.648)	1.079 (1.046-1.244)	0.023
A4 พุดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ	1.492 (1.096-2.054)	1.168 (1.071-1.444)	0.083
A5 ถ้ามคำถถามเดิมซ้ำๆ	1.492 (1.243-1.967)	1.094 (1.052-1.231)	<0.001
A6 ลืมสิ่งในชีวิตประจำวันที่ต้องทำ เช่น ลืมปิดน้ำ ลืมปิดไฟ ลืมปิดเตาแก๊ส	1.486 (1.104-2.166)	1.171 (1.071-1.493)	0.054
A7 หลงลืมสิ่งของ	1.481 (1.098-1.948)	1.185 (1.060-1.444)	0.092

Table 10 ความสัมพันธ์ระหว่างความเปลี่ยนแปลงของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน กับ ระดับ SUVR ของโปรตีนทาวในเนื้อสมอง

ความแตกต่างของระดับ SUVR ในอาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม ที่แย่งอย่างต่อเนื่อง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีอาการ ดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแย่งแต่ไม่ต่อเนื่องแสดงในรูปที่ 10

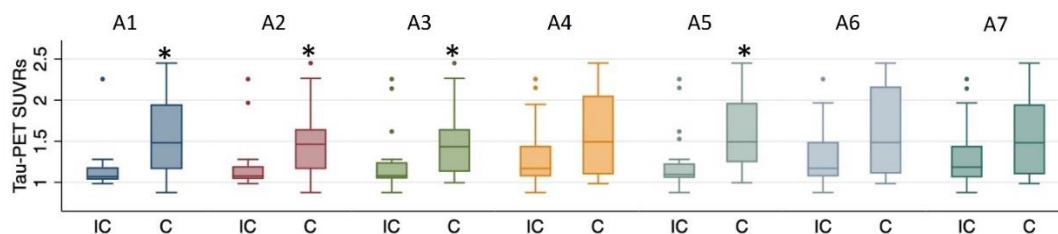


Figure 10 ความแตกต่างของระดับ SUVR ของโปรตีนทาวในอาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม ที่แย่งอย่างต่อเนื่อง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีอาการ ดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแย่งแต่ไม่ต่อเนื่อง

อักษรย่อ C หมายถึง อาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม ที่แย่งอย่างต่อเนื่อง (Consistently change), IC หมายถึง อาสาสมัครที่มีอาการดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง หรือแย่งแต่ไม่ต่อเนื่อง (Inconsistently change, no change or better)

\* หมายถึง มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม กับระดับ SUVR ที่แสดงถึงการสะสมของโปรตีนทาวในเนื้อสมองของอาสาสมัคร แสดงในตารางที่ 11 โดยพบว่า อาสาสมัครที่มีอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง ใน 3 อาการ ดังต่อไปนี้มีความสัมพันธ์กับระดับ SUVR ในเนื้อสมองที่สูงกว่าอาสาสมัครที่มีอาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1. พุดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ (B1)
2. อาการพุดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (B2)
3. ถ้ามคำถามเดิมซ้ำๆ (B6)

อาการแรกทางความจำในระยะแรกเริ่ม	ระดับ SUVR ที่แสดงถึงการสะสมของโปรตีนทาวในเนื้อสมอง (ระดับ [ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์])		P-value
	อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการ <b>อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง</b> (At least once daily episodic memory decline symptoms in the previous month)	อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการ <b>น้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง</b> (Less than once daily episodic memory decline symptoms in the previous month)	
B1 พุดหรือเล่าเรื่อง ความทรงจำในอดีตซ้ำๆ	1.596 (1.243-2.148)	1.151 (1.060-1.462)	0.005
B2 อาการพูดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง	1.761 (1.308-2.185)	1.151 (1.060-1.487)	0.001
B3 อาการพูดคววนไปมา หรือ ตอบไม่ตรงคำถาม	1.761 (1.218-2.144)	1.181 (1.071-1.493)	0.084
B4 อาการตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อคำถามให้รอบคอบ	1.491 (1.066-2.141)	1.177 (1.071-1.493)	.0219
B5 อาการหันศีรษะไปถามผู้อื่น เมื่อถูกถามคำถาม	1.424 (1.066-1.948)	1.209 (1.078-1.530)	0.603
B6 ถามคำถามเดิมซ้ำๆ	1.486 (1.165-2.141)	1.135 (1.063-1.362)	0.011

Table 11 ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่เฉลี่ยต่อวันของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม กับ ระดับ SUVR ของโปรตีนทาวในเนื้อสมอง

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ความแตกต่างของระดับ SUVR ในอาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการ น้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง แสดงในรูปที่ 11

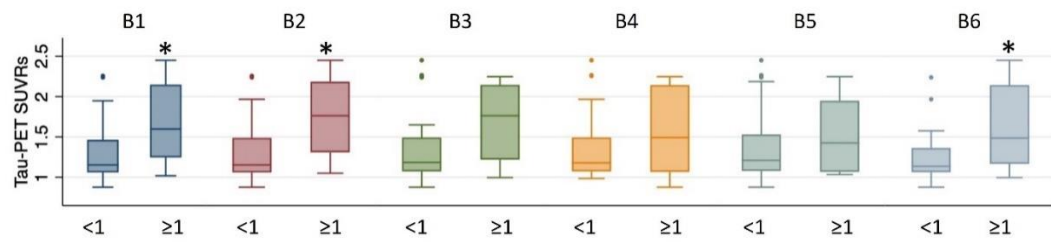


Figure 11 ความแตกต่างของระดับ SUVR ของโปรตีนทาวในอาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง เทียบกับ อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง

$\ge 1$  หมายถึง อาสาสมัครมีความถี่เฉลี่ยของอาการทางความจำในระยะแรกเริ่ม อย่างน้อยวันละ 1 ครั้ง,  $< 1$  หมายถึง อาสาสมัครที่มีความถี่เฉลี่ยของอาการน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง

\* หมายถึง มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ





## บทที่ 5

### อภิปรายผล และ สรุปผลการวิจัย

#### อภิปรายผล

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักคือเพื่อค้นหาว่า อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มอาการใด ที่สัมพันธ์กับ ผลการตรวจพบพบการสะสมของโปรตีนอมิลอยด์และเทา สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ในอาสาสมัครที่มีความจำ ถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย จากผลการศึกษาพบว่าอาการทาง ความจำในระยะแรกเริ่มหลายอาการมีความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ สอดคล้องกับหลากหลายการศึกษาที่ผ่านมา ในอดีต (3, 31, 43, 44) อาการทางความจำถดถอยในโรคอัลไซเมอร์ เป็นไปตามทฤษฎีที่ว่าเมื่อมีโปรตีนเทาสะสม มากผิดปกติในเนื้อสมองบริเวณใด สมองบริเวณนั้นจะทำหน้าที่ได้ลดลง เช่น อาการทางความจำชนิด recent episodic ถดถอย ที่พบว่าสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือสมองเสื่อมระยะมีอาการ เล็กน้อย เกิดจากการทำงานที่ลดลงของสมองส่วน Medial temporal โดยเฉพาะ Hippocampus ซึ่งเป็นสมอง ส่วนแรกๆ ที่โปรตีนเทาสะสมมากผิดปกติในเนื้อสมองผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ตามระยะของ Braak และ Braak (27, 45)

อาการทางความจำที่สัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ในการศึกษานี้ แต่ละอาการมีความแตกต่างกันตามประเภท ของความจำ เช่น อาการหลงลืมเรื่องราวที่พูดคุยกันเมื่อ 2-3 วันก่อน (A1) หลงลืมเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน (A2) หลงลืมเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้น เมื่อ 1 เดือนก่อน (A3) เป็นอาการที่เกิดจากความจำ recent episodic ถดถอยเพียงอย่างเดียว อาการพูดหรือเล่าเรื่องในอดีตซ้ำๆ (A4/B1) อาการพูดโกหกโดยมีลักษณะเป็น การเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (B2) อาการพูดวอกไปมาหรือตอบไม่ตรงคำถาม (B3) อาการตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อคำถามให้รอบคอบ (B4) เป็นอาการที่เกิดจาก ความจำ recent episodic ถดถอย ร่วมกับอาการอื่นๆ ของสมองส่วน frontal เช่น ขาดความยับยั้งชั่งใจ (disinhibition) การคิดเชิงเหตุผล (reasoning) หรือร่วมกับบุคลิกภาพเดิม (premorbid personality) ของ อาสาสมัคร (31) ส่วนอาการถามคำถามเดิมซ้ำๆ (A5/B6) ลืมสิ่งในชีวิตประจำวันที่ต้องทำ เช่น ลืมปิดน้ำ ลืมปิดไฟ ลืมปิดเตาแก๊ส (A6) เป็นอาการที่เกิดจากความจำชนิด working ถดถอย มากกว่าความจำชนิด recent episodic อย่างไรก็ตามอาการทางความจำทั้ง 3 รูปแบบนี้ มีความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อาการทางความจำ 2 อาการในการศึกษานี้ที่พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างอาสาสมัครกลุ่มอัลไซเมอร์ และ อาสาสมัครกลุ่มอื่นๆ คือ 1. อาการหลงลืมสิ่งของ เช่น แวนตา กระเป๋าเงิน โทรศัพท์มือถือ (A6) และ 2. อาการหัน ศีรษะไปถามผู้อื่น เมื่อถูกถามคำถาม (head turning) (B5) ผลการศึกษานี้แตกต่างกับการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมา (46, 47, 48, 49) เหตุผลที่อาการหลงลืมสิ่งของไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม อาจเนื่องจากอาการหลงลืมสิ่งของ เป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับความจำชนิด working และ ความสนใจจดจ่อ (attention) เป็นหลัก โรคสมอง โรคจิตเวช โรคทางกาย ยา หรือภาวะอื่นใดที่ทำให้สมองส่วน frontal ทำงานได้ไม่มีประสิทธิภาพ ล้วนมีผลต่อความจำชนิด working และ ความสนใจจดจ่อ ดังนั้น อาการหลงลืมสิ่งของจึงเป็นอาการที่ไม่มีความจำเพาะต่อโรคอัลไซเมอร์ ส่วน

เหตุผลที่อาการหั่นศีรษะไปถามผู้อื่น เมื่อถูกถามคำถาม ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม อาจเป็นจากเหตุผล 3 ประการ ประการแรกคือวิธีแก้ปัญหาของอาสาสมัครแต่ละรายต่ออาการหลงลืมแตกต่างกันไป เมื่อจำเหตุการณ์ไม่ได้ อาสาสมัครบางรายอาจใช้วิธีการหั่นศีรษะไปถามผู้อื่นเมื่อถูกถามคำถาม ในขณะที่อาสาสมัครรายอื่นๆ เมื่อหลงลืม อาจจะใช้วิธีอื่น เช่น ตอบว่าไม่ทราบ ตอบเชิงปฏิเสธ พุดโกหก หรือ พุดอ้อมค้อม ซึ่งมักจะเป็นวิธีการแก้ปัญหาเฉพาะบุคคล ประการที่ 2 คือ ญาติหรือผู้ดูแลไม่ได้สังเกตอาการหั่นศีรษะไปถามผู้อื่น เมื่อถูกถามคำถาม ในชีวิตประจำวัน ทำให้รายงานอาการนี้ต่ำกว่าความเป็นจริง ประการสุดท้าย อาการหั่นศีรษะไปถามผู้อื่น เมื่อถูกถามคำถาม ควรจะจัดเป็นอาการแสดง (sign) มากกว่าอาการ (symptom) เพราะเป็นสิ่งที่อาสาสมัครอาจจะไม่ได้แสดงออกนี้ในชีวิตประจำวัน จำเป็นต้องอาศัยการถามคำถามและการสังเกตพฤติกรรมโดยบุคลากรที่มีประสบการณ์ดูแลผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

นอกจากหาความสัมพันธ์ของอาการทางความจำกับโรคอัลไซเมอร์ การศึกษานี้ได้นำอาการทางความจำหลายอาการรวมกัน มาสร้างแบบจำลองทำนาย (prediction model) โรคอัลไซเมอร์ สำหรับผู้ที่มีความจำถดถอยในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย หรือ ระยะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย โดยพบว่าการใช้เพียง 3 อาการ รวมกันคือ

1. ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้นเมื่อ 2-3 วันก่อน แย่ลงอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน
2. อาการพุดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง เฉลี่ยอย่างน้อยวันละ 1 ครั้งในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา
3. อาการถามคำถามเดิมซ้ำๆ เฉลี่ยอย่างน้อยวันละ 1 ครั้งในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา

สามารถทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ ด้วยพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (AUC-ROC) เท่ากับ 0.77 การใช้เพียง 3 คำถามดังกล่าวเป็นแบบจำลองทำนายที่มีความคุ้มประสิทธิภาพ (parsimonious) ในการทำนายการเป็นโรค เมื่อเทียบกับแบบจำลองที่ใช้ 7 หรือ 13 คำถามรวมกัน โดยพิสูจน์ความคุ้มประสิทธิภาพจากค่า Akaike Information Criterion (AIC) และ Bayesian Information Criterion (BIC) ที่ต่ำที่สุด เหตุผลที่การใช้ 3 คำถาม มีความคุ้มประสิทธิภาพที่สุด อาจเนื่องมาจาก ทั้ง 3 คำถามต่างมีความสัมพันธ์กับโรคในอัลไซเมอร์ อย่างเป็นอิสระกับคำถามข้ออื่นๆ แบบจำลองโดยใช้ 3 คำถามจึงน่าจะเป็นเครื่องมือที่ดีในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีปัญหาความจำเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ โดยใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพที่จำเพาะต่อโรค (Alzheimer's disease specific biomarker) ต่อไป (50)

แม้ว่าข้อคำถาม B2 คือ อาการพุดโกหก โดยมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (Momentary confabulation) และ B4 คือ อาการตอบคำถามเป็นเชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อคำถามให้รอบคอบ (Often say no/Refusing) (B4) ต่างมีความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ในระยะแรกเริ่ม และเป็นข้อคำถามที่ดีที่สุดจากการวิเคราะห์ด้วย stepwise logistic regression แต่จากประสบการณ์และวิจรรณญาณทางคลินิกในการตรวจผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องความจำของผู้วิจัย ประเมินว่าหากนำไปใช้โดยบุคลากรทางการแพทย์ที่ไม่คุ้นเคยกับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ อาจจะทำให้ความถูกต้องหรือแม่นยำของแบบจำลองการทำนายโรคลดลงได้ เหตุนี้จึงเป็นที่มาของการเลือกอาการทางคลินิกดังที่นำเสนอไปในข้างต้น

ประสิทธิภาพของแบบจำลองในการทำนายโรคอัลไซเมอร์ เมื่อเทียบ 3 อาการ กับ คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MMSE ฉบับภาษาไทย คะแนนรวมจากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย และคะแนน Memory Index Score (MIS) จากแบบทดสอบ MoCA ฉบับภาษาไทย พบว่าแบบจำลอง 3 อาการมีประสิทธิภาพในการ

ทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ได้ดีกว่าการใช้คะแนนจากแบบทดสอบการรู้คิด สิ่งนี้แสดงให้เห็นว่า อาการทางความจำหลากหลายอาการ โดยเฉพาะอาการที่เกี่ยวข้องกับความจำชนิด recent episodic มีความจำเพาะต่อโรคอัลไซเมอร์ ในอาสาสมัครที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือระยะสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย มีการศึกษาพบว่าคะแนนรวมจากแบบทดสอบ MoCA ร่วมกับคะแนน MIS ที่ต่ำเป็นความเสี่ยงของโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (51) ดังนั้นการใช้อาการทางความจำจากการสัมภาษณ์ญาติหรือผู้ดูแล ที่มีค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC-ROC) สูงกว่าคะแนน MIS น่าจะเป็นประโยชน์ในการเป็นเครื่องมือทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์

ระดับของโปรตีนอมิลอยด์และทาวที่สะสมอยู่ในเนื้อสมองของอาสาสมัครที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ มากกว่าอาสาสมัครในกลุ่มอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าปริมาณโปรตีนอมิลอยด์และทาวที่สูงขึ้นในเนื้อสมอง สัมพันธ์กับผลบวกหรือลบจากการตรวจพบ อาการทางความจำในระยะแรกเริ่มทั้ง 3 อาการที่นำไปสร้างแบบจำลอง อาการที่เร็วกว่าสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนอมิลอยด์และทาวในเนื้อสมองของอาสาสมัครที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าปริมาณอมิลอยด์และทาวที่เพิ่มขึ้นในเนื้อสมอง มีผลต่อการเกิดความจำถดถอยของอาสาสมัคร

อาการทางความจำเมื่อเปรียบเทียบกับ 10 ปีก่อนกับขณะตอบแบบสอบถามใช้แยกอาสาสมัครที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ออกจากกลุ่มอื่นๆ ได้ดี เนื่องจากอัลไซเมอร์มีการดำเนินโรคที่ช้าและยาวนาน การใช้ระยะเวลา 10 ปี จึงเหมาะกับการตอบคำถามของญาติหรือผู้ดูแล (23, 52) ชุดคำถามที่ใช้ความถี่ของอาการเฉลี่ยในแต่ละวัน แยกอาสาสมัครที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ออกจากกลุ่มอื่นๆ ได้ดีเช่นกัน การถามโดยใช้ความถี่ยังลดโอกาสการเกิด recall bias เมื่อเทียบกับแบบสอบถามที่เทียบกับการเมื่อ 10 ปีก่อน

การศึกษานี้มีจุดแข็ง คือ ประการที่ 1 โรคอัลไซเมอร์ในการศึกษานี้วินิจฉัยโดยใช้การตรวจพบ ต้องตรวจพบทั้งโปรตีนอมิลอยด์และทาวสะสมมากผิดปกติในเนื้อสมอง ซึ่งเป็นการวินิจฉัยที่อิงตามพยาธิสภาพของโรค และเป็นมาตรฐานของการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ล่าสุด (10, 11) ประการที่ 2 แบบสอบถามอาการทางความจำในระยะแรกเริ่มเป็นแบบทดสอบที่ง่ายต่อการใช้ในคลินิก เนื่องจากใช้อุปกรณ์ไม่มาก และใช้เวลาทำแบบสอบถามสั้น ประมาณ 10 นาที ประการที่ 3 ผู้ตอบแบบสอบถามเป็นญาติหรือผู้ดูแลที่มีความใกล้ชิดกับอาสาสมัคร ทำให้ข้อมูลที่ได้รับความน่าเชื่อถือสูงกว่าการตอบแบบสอบถามโดยตัวอาสาสมัครเอง หรือผู้ดูแลที่ไม่มีความใกล้ชิด ประการที่ 4 ข้อมูลที่ได้จากการตอบแบบสอบถามจะมีอคติที่ต่ำ เนื่องจากทั้งผู้ตอบแบบสอบถามและผู้วิจัย ไม่ทราบผลการตรวจพบ และประการที่ 5 ผู้วิจัยเลือกกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาเป็นอาสาสมัครที่อยู่ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือ สมองเสื่อมในระยะมีอาการเล็กน้อย เนื่องจากผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์กลุ่มระยะนี้ มีโอกาสจะได้รับยารักษาชนิด monoclonal antibody ต่อโปรตีนอมิลอยด์ที่ได้รับการรับรองในต่างประเทศว่าช่วยชะลอการถดถอยของโรคได้ (15, 53, 54)

การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัด คือ ประการที่ 1 แบบสอบถามและชุดคำถาม ยังไม่ได้รับการทดสอบ (validation) ประสิทธิภาพในระดับประชากรทั่วไป อย่างไรก็ตามแบบสอบถามได้รับการทบทวนความถูกต้องจากคณาจารย์ประสาทแพทย์ผู้เชี่ยวชาญภาวะสมองเสื่อมหลายท่าน ประการที่ 2 อคติ (bias) อาจเกิดขึ้นได้ในกระบวนการเก็บข้อมูล ได้แก่ 2.1 อคติที่จากญาติหรือผู้ดูแลที่อาจจะไม่ได้รู้จักอาสาสมัครดีมากเพียงพอ (Informant bias) ผู้วิจัยได้พยายามลดอคติชนิดนี้โดยตั้งเกณฑ์คัดเลือกให้ญาติหรือผู้ดูแลรู้จักอาสาสมัครนานอย่างน้อย 10 ปี และปัจจุบันยังคงใกล้ชิดกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ 2.2 อคติที่เกิดจากย้อนนึกถึงอาการเมื่อ 10

ปีก่อนของญาติหรือผู้ดูแล (Recall bias) ดังที่กล่าวข้างต้น 2.3 อคติที่เกิดจากการสัมภาษณ์ (Interviewer bias) ของผู้วิจัย ซึ่งอาจมีไม่มากนักเนื่องจากผู้วิจัยไม่ได้ทราบผลตรวจพบขณะสัมภาษณ์และลงข้อมูล ประการที่ 3 เนื่องจากอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัยมีจำกัดคือ 50 ราย เป็นข้อจำกัดที่สำคัญที่สุดและมีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น

ผลการศึกษานี้จะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ดูแลรักษาผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยปัญหาความจำ เช่น คัดกรองผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกความจำหรือคลินิกประสาทวิทยา เพื่อส่งผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคอัลไซเมอร์ ไปตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยเพทหรือน้ำไขสันหลัง เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ หรือคัดกรองผู้ป่วยด้วยแบบสอบถามในคลินิกอายุรกรรม คลินิกจิตเวช หรือคลินิกผู้สูงอายุสุขภาพดี เพื่อส่งผู้ป่วยที่สงสัยเป็นโรคอัลไซเมอร์ไปพบแพทย์เฉพาะทางโรคอัลไซเมอร์หรือภาวะสมองเสื่อม ต่อไป

### ข้อเสนอแนะ

ผู้วิจัยเห็นว่างานวิจัยชิ้นนี้จะนำไปสู่การต่อยอดในการทำวิจัยต่อไปในอนาคต ในประเด็นต่อไปนี้

- การนำแบบสอบถามญาติหรือผู้ดูแลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่มไปทดสอบ (validation) ในประชากรต่างๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านความจำ ผู้ป่วยทางอายุรกรรม ผู้สูงอายุสุขภาพดี หรือในระดับประชากรทั่วไป เป็นต้น
- การเปรียบเทียบความสามารถในการทำนายโรคอัลไซเมอร์ โดยใช้แบบสอบถามญาติหรือผู้ดูแลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่ม เทียบกับ วิธีการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์อื่นๆ เช่น การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์โดยประสาทแพทย์ การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์โดยจิตแพทย์ แบบทดสอบการรู้คิด หรือ เปรียบเทียบกับผลตรวจ เช่น ผลตรวจ ระดับ Apolipoprotein-E หรือ Neurofilament light chain ในเลือด เป็นต้น
- การทดสอบความสามารถในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ โดยใช้แบบสอบถามญาติหรือผู้ดูแลเกี่ยวกับอาการในระยะแรกเริ่ม ร่วมกับ แบบทดสอบการรู้คิด และการใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพอื่นๆ เช่น ภาพ MRI สมอง หรือ การตรวจระดับ Apolipoprotein-E หรือ Neurofilament light chain ในเลือด รวมกัน เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยโรคที่จำเพาะมากขึ้น หรือ เพื่อนำไปสู่การส่งตรวจวินิจฉัยเพื่อยืนยันโรคอัลไซเมอร์ (13, 50)

### บทสรุป

อาการทางความจำ โดยเฉพาะความจำชนิด recent episodic หลายอาการ มีความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ในระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมที่มีอาการเล็กน้อย อาการทางความจำสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนอมิลอยด์และทาวที่สะสมในเนื้อสมอง เมื่อนำอาการทางความจำหลากหลายอาการมารวมกัน สามารถทำนายการเป็นโรคอัลไซเมอร์ได้ในระดับดี อาการทางความจำแต่ละอาการและหลายอาการรวมกัน จะนำไปสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิกเพื่อใช้คัดกรองผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคอัลไซเมอร์ ให้ได้พบแพทย์เฉพาะทางหรือส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ต่อไป

## ภาคผนวก

### ก. แบบบันทึกข้อมูลวิจัย

เลขที่ \_\_\_\_\_

วันที่บันทึกข้อมูล \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ผู้บันทึกแบบทดสอบ \_\_\_\_\_

### แบบบันทึกข้อมูลวิจัย

เรื่อง ความสัมพันธ์ระหว่างอาการในระยะแรกเริ่ม กับ การสะสมของโปรตีน อมิลอยด์และเทา ในสมอง ตรวจด้วย PET ในผู้ป่วยที่มีความจำถดถอยระยะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะมีอาการเล็กน้อย จากโรคอัลไซเมอร์

The association between early symptoms with brain Amyloid and Tau accumulation detected by PET in amnesic mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer's disease.

ส่วนที่ 1 บันทึกข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ดูแล บันทึกอาการและการวินิจฉัยโรคของอาสาสมัคร

1. ข้อมูลพื้นฐานอาสาสมัครจากเวชระเบียน

1.1 วัน-เดือน-ปี เกิด \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ อายุ \_\_\_\_ ปี

1.2 เพศ \_\_\_\_ ชาย \_\_\_\_ หญิง

1.3 ระดับการศึกษาสูงสุด

\_\_\_\_ ไม่ได้รับการศึกษา \_\_\_\_ ประถมศึกษา \_\_\_\_ มัธยมศึกษา/ปวช. \_\_\_\_ อนุปริญญา/ปวส.

\_\_\_\_ ปริญญาตรี \_\_\_\_ ปริญญาโท \_\_\_\_ ปริญญาเอก

จำนวนปีที่ได้รับการศึกษามาตรฐาน \_\_\_\_ ปี

1.4 ระดับของการรู้คิดของอาสาสมัคร ณ วันที่ทำแบบสอบถาม

\_\_\_\_ Normal \_\_\_\_ SCD \_\_\_\_ MCI \_\_\_\_ Dementia

1.5 โรคที่สงสัยว่าน่าจะเป็นสาเหตุของการรู้คิดถดถอย

\_\_\_\_ โรคอัลไซเมอร์

\_\_\_\_ โรคอัลไซเมอร์ร่วมกับโรคอื่นๆ คือ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ โรคอื่นๆ คือ \_\_\_\_\_

\_\_\_ไม่สามารถระบุได้แน่ชัด (เช่น SCD หรือ Amnestic MCI ที่เบื้องต้นยังไม่ทราบสาเหตุ)

เนื่องจาก \_\_\_\_\_

1.6 ปี พ.ศ. ที่อาสาสมัครเริ่มมีอาการ \_\_\_\_\_

รวมระยะเวลาที่อาสาสมัครเริ่มมีอาการจนถึงวันที่ทำแบบทดสอบ \_\_\_\_\_ ปี

1.7 วันที่ ที่อาสาสมัครได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น SCD หรือ MCI หรือ ภาวะสมองเสื่อม \_\_/\_\_/\_\_\_\_

รวมระยะเวลาที่อาสาสมัครได้รับการวินิจฉัย \_\_\_\_\_ ปี \_\_\_\_\_ เดือน

1.8 โรคหรือภาวะร่วมอื่นๆ ที่อาจทำให้อาสาสมัครมีระดับการรู้คิดลดลง

1.9 ยาที่อาสาสมัครรับประทานเป็นประจำที่อาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมีระดับการรู้คิดลดลง

1.10 มีญาติสายตรง คือ บิดา/มารดา พี่-น้องพ่อหรือแม่เดียวกัน บุตร เป็นโรคสมองเสื่อมหรือไม่

\_\_\_ไม่มี \_\_\_มี โปรดระบุความสัมพันธ์ \_\_\_\_\_

ระบุโรค \_\_\_\_\_

2. ข้อมูลของผู้ตอบแบบสอบถาม

2.1 ความสัมพันธ์ของอาสาสมัครกับผู้ตอบแบบสอบถาม

\_\_\_ญาติ ความสัมพันธ์ \_\_\_สามี/ภรรยา \_\_\_บุตร/หลาน \_\_\_พี่/น้อง \_\_\_อื่นๆ

คือ \_\_\_\_\_

\_\_\_เพื่อน ความสัมพันธ์ \_\_\_เพื่อนบ้าน \_\_\_เพื่อนร่วมงาน \_\_\_เพื่อนร่วมชั้นเรียน \_\_\_อื่นๆ

คือ \_\_\_\_\_

\_\_\_ผู้ดูแลใกล้ชิด ความสัมพันธ์ \_\_\_ผู้รับจ้างดูแลประจำ \_\_\_เจ้าหน้าที่ศูนย์ดูแลผู้สูงอายุ

2.2 อายุของผู้ตอบแบบสอบถาม \_\_\_\_\_ ปี

2.3 เพศของผู้ตอบแบบสอบถาม \_\_\_\_\_ หญิง \_\_\_\_\_ ชาย

2.3 ระยะเวลาที่ผู้ตอบแบบสอบถามได้รู้จักกับอาสาสมัคร \_\_\_\_\_ ปี

2.4 จำนวนชั่วโมงต่อสัปดาห์โดยเฉลี่ยที่ผู้ตอบแบบสอบถามได้ใกล้ชิดกับอาสาสมัคร \_\_\_\_\_ ชั่วโมงต่อสัปดาห์

2.5 ผู้ทำแบบสอบถามคิดว่าตนเองได้เห็นความเปลี่ยนแปลงของอาสาสมัครในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา

\_\_\_ใช่ \_\_\_\_\_ไม่ใช่

2.7 ลักษณะงานที่ผู้ตอบแบบสอบถามได้ช่วยเหลืออาสาสมัครอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

\_\_\_ช่วยเหลือ Basic ADL เบื้องต้น เช่น ช่วยแต่งตัว ช่วยป้อนอาหาร ช่วยพาไปขับถ่าย ช่วยอาบน้ำ ช่วยพยุงเดิน

\_\_\_ช่วยเหลือ Instrumental ADL เช่น ช่วยทำธุรกรรมทางการเงิน ช่วยทำอาหาร ช่วยใช้โทรศัพท์ smart phone ช่วยจัดการเครื่องใช้ไฟฟ้าในบ้าน ช่วยทำงานบ้าน ช่วยเตือนวันนัดพบแพทย์

\_\_\_ ช่วยเหลือในเรื่องงาน เช่น ช่วยทำบัญชีแทน ช่วยคิดเงินแทน ช่วยจดบันทึกแทน ช่วยรับของแทน  
ช่วยทำงานแทน

\_\_\_ ช่วยเหลือด้านสุขภาพอื่นๆ ที่ไม่ได้เกิดจากความจำ เช่น ช่วยเข็นล้อนั่ง เนื่องจากอสาสมัครมีอาการ  
ปวดข้อเข่า หรือ ช่วยขับรถเนื่องจากอสาสมัครมีปัญหาการมองเห็น

\_\_\_ ช่วยเหลือด้านสังคม หรือ พฤติกรรม เช่น ช่วยตักเตือนหรือควบคุมพฤติกรรมหรืออารมณ์ในที่  
สาธารณะ ช่วยพูดคุยกับผู้อื่น ช่วยให้อสาสมัครเข้าใจอารมณ์ความรู้สึกของผู้อื่น ช่วยให้อสาสมัครสงบจิตใจ

\_\_\_ อสาสมัครช่วยเหลือตัวเองได้เกือบทั้งหมด ผู้ตอบแบบสอบถามเป็นเพียงผู้ให้คำปรึกษา หรือ คอย  
สังเกตความเรียบร้อยในการใช้ชีวิตประจำวัน

\_\_\_ อสาสมัครช่วยเหลือตัวเองได้ทั้งหมด ผู้ตอบแบบสอบถามไม่ได้ช่วยเหลือในการดำเนิน  
ชีวิตประจำวัน

## ส่วนที่ 2 บันทึกอาการในระยะแรกเริ่ม

### 1. ข้อมูลเกี่ยวกับอาการต่างๆ ในระยะแรกของโรคอัลไซเมอร์

คำแนะนำ ขอให้ผู้ตอบแบบสอบถามนึกถึงสภาพของอสาสมัครเมื่อ 10 ปีก่อน เทียบกับปัจจุบัน คำถาม  
ต่อไปนี้ จะถามเกี่ยวกับ ความจำ ภาษาและการสื่อสาร การรับรู้มิติสัมพันธ์ ความสามารถในการบริหาร  
จัดการ สมมติหรือความสนใจจดจ่อ ทักษะทางสังคม ของอสาสมัครว่า

**เมื่อเทียบ 10 ปีก่อนกับปัจจุบัน อสาสมัครมีการเปลี่ยนแปลงความสามารถของสมองตามอาการ  
เหล่านี้ อย่างไร**

วิธีการให้คะแนน

- 1 หมายถึง อาการดีขึ้น หรือ ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Better or No change)
- 2 หมายถึง อาการแย่งเป็นครั้งคราว เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (Occasionally)
- 3 หมายถึง อาการแย่งเล็กน้อยต่อเนื่อง เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (**Consistently** a little worse)
- 4 หมายถึง แย่งมากอย่างต่อเนื่อง เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน (**Consistently** much worse)
- Q หมายถึง ไม่แน่ใจ (Questionable)
- N หมายถึง ไม่เคยทำกิจกรรมนี้ ตั้งแต่ตอนไม่มีความจำถดถอย (Never)

การเปลี่ยนแปลง	1	2	3	4	Q	N
อาการด้านความจำ						
1. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำเกี่ยวกับเรื่องราวที่พูดคุยกันเมื่อ 2-3 วันก่อน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
2. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น เมื่อ 2-3 วันก่อน เช่น อาหารเข้าที่รับประทาน ข้าวในโทรทัศน์-วิทยุ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
3. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้น เมื่อ 1 เดือน ก่อน เช่น มีคนมาเยี่ยม ไปเที่ยวต่างจังหวัด ไปซื้อของที่ตลาด-ห้างสรรพสินค้า						

เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
4. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำเกี่ยวกับเหตุการณ์สำคัญที่ผ่านมานานมากแล้ว เช่น เรียนประถมที่โรงเรียนอะไร หลังเรียนจบทำงานที่ใดเป็นที่แรก เหตุการณ์สำคัญในอดีตที่มีผลกระทบต่อจิตใจ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
5. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน พูดหรือเล่าเรื่องเดิมซ้ำๆ มากขึ้น เช่น เล่าเรื่องความประทับใจ เหตุการณ์ฝังใจในอดีต เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
6. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ถามคำถามเดิมซ้ำๆ มากขึ้น เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
7. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำเกี่ยวกับวันนัด สถานที่นัด เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
8. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน สัมผัสในชีวิตประจำวันที่ต้องทำ เช่น สัมผัสปิดน้ำ สัมผัสปิดไฟ สัมผัสปิดเตาแก๊ส เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
9. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน สัมผัสสิ่งของ เช่น แวนตา กระเป๋าเงิน โทรศัพท์มือถือ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
10. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำเกี่ยวกับวันที่ วันในสัปดาห์ เดือน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
11. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำทั่วไปเกี่ยวกับคนในครอบครัว หรือ เพื่อน เช่น อาชีพ สถานที่อยู่อาศัย จำนวนลูก-หลาน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
12. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำรายละเอียดเกี่ยวกับตัวเลขที่คุ้นเคย เช่น เลขที่อยู่บ้าน รหัสไปรษณีย์ เบอร์โทรศัพท์ที่ใช้ประจำ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
13. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความจำเกี่ยวกับความรู้พื้นฐานทั่วไป เช่น สัมผัสประตอมือถืออะไร สนุกมีกีฬา ดินสอคือเครื่องเขียน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
<b>อาการด้านภาษาและการสื่อสาร</b>							
14. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการนึกชื่อสิ่งของ นึกชื่อคน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
15. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการนึกคำพูดที่ใช้ในบทสนทนา เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
16. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการเข้าใจความหมายของคำ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
17. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการเข้าใจประโยคที่เป็น คำสั่ง หรือ คำชี้แจง เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
18. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความเร็ว ความคล่องแคล่วของการพูด เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
19. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความชัดของน้ำเสียง เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
20. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ภาษาเขียนของผู้ป่วย เช่น สะกดคำถูกต้อง อ่านแล้วเข้าใจ เขียนได้จบประโยค เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
<b>อาการด้านการรับรู้มิติสัมพันธ์</b>							
21. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน หลงทางในบ้าน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							
22. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน หลงทางในสถานที่ที่คุ้นเคย เช่น ตลาด ห้างสรรพสินค้า หมู่บ้าน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร							



23. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน หลงทางในสถานที่ใหม่ๆ หรือ ไม่คุ้นเคย เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
24. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการบอกทาง บอกระยะทาง ความใกล้ไกล เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
25. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน มองเห็นของที่วางอยู่ตรงหน้า แต่ไม่ทราบว่ามันคืออะไร เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
26. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน กระยะทางไม่ถูกต้อง ทำให้เดินชนสิ่งของ หรือ หยิบจับของได้ไม่แม่นยำ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
<b>อาการด้านความสามารถในการบริหารจัดการ</b>						
27. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการคิดเงิน จ่ายเงิน ทอนเงิน เมื่อซื้อสินค้า เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
28. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการวางแผนการใช้เงินในแต่ละเดือน เช่น ใช้เงินในเดือนหนึ่งๆ จ่ายค่าไฟฟ้า ค่าน้ำ ค่าโทรศัพท์ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
29. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการจัด เตรียม หรือทำ อาหาร ที่รับประทานในแต่ละมื้อ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
30. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการจัดลำดับความสำคัญของสิ่งที่จะต้องทำ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
31. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการจัดการเอกสาร หรือ จดหมาย เมื่อต้องติดต่อเรื่องสำคัญ เช่น จัดการเอกสารเมื่อต้องติดต่อกับหน่วยงานราชการ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
32. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการแก้ไขสิ่งที่ทำผิดพลาดให้ถูกต้อง เช่น เมื่อควมรีโมทโทรทัศน์ผิดปุ่ม ติดกระดุมเสื้อสลับเม็ด สามารถแก้ไขได้ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
33. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการทำงานบ้าน เช่น ล้างจานได้สะอาด ชักผ้า ตากผ้าได้สะอาด เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
34. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการจัดการกับเครื่องใช้ในบ้าน เช่น เปลี่ยนหลอดไฟ เปลี่ยนถ่านนาฬิกา ใช้ค้อนตอกตะปู เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
<b>อาการด้านสมาธิ หรือ ความสนใจจดจ่อ</b>						
35. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการทำอะไร 2 อย่างพร้อมกัน เช่น ทำอาหารและคุยกับเพื่อนไปพร้อมกัน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
36. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการทำสิ่งใดสิ่งหนึ่งได้นานพอจนสำเร็จ ล่วง เช่น สวดมนต์จนจบบท ตูละครโทรทัศน์จนจบตอน อ่านหนังสือพิมพ์จนจบบทความ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
37. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการทำสิ่งใดสิ่งหนึ่งให้สำเร็จ แม้จะมีสิ่งอื่นเข้ามารบกวน เช่น ขณะกำลังล้างจานต้องไปเปิดประตูบ้าน แล้วสามารถกลับมาล้างจานได้เองจนเสร็จโดยไม่ต้องมีผู้อื่นเตือน เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
38. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความเร็วในการคิด เช่น คิดเลข เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
<b>อาการด้านทักษะทางสังคม</b>						
39. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการรับรู้อารมณ์ของผู้อื่น เมื่อผู้อื่น เศร้า กลัว โกรธ ดีใจ เสียใจ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						

40. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน เฉยเฉย หรือ เย็นชาต่อสถานการณ์รอบตัว เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
41. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการเห็นอกเห็นใจผู้อื่น ความสามารถในการเอาใจเขามาใส่ใจเรา เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
42. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการเข้าใจความหมายของ คำเปรียบเปรย นัยยะซ่อนเร้น หรือ ความต้องการของผู้อื่นที่ไม่ได้แสดงออกโดยตรง เช่น เด็กหญิงอยากได้ตุ๊กตา แต่แทนที่เด็กหญิงจะบอกแบบนั้น เด็กหญิงพูดว่า ตุ๊กตาตัวนี้สวยจัง เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
43. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความสามารถในการแปลความหมายสถานการณ์ทางสังคมต่างๆ ได้ยืดหยุ่นและหลากหลาย เช่น การที่เด็ก นักเรียนไม่ไปโรงเรียน สามารถแปลได้หลายเหตุผล เช่น นักเรียนไม่สบาย นักเรียนต้องช่วยผู้ปกครองทำงาน นักเรียนหนีเที่ยว นักเรียนขี้เกียจ นักเรียนต้องไปสอบแข่งขัน เป็นต้น เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
44. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความยับยั้งชั่งใจ เช่น ถ้าอยากได้อะไรต้องได้ในทันที ความเกรงใจในสาธารณะลดลง เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
45. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ความหงุดหงิดของ เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร						
พฤติกรรมที่พบได้บ่อยในคลินิก	เลือกว่า มี หรือ ไม่มีอาการ					
46. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน เมื่ออาสาสมัครถูกถามคำถาม แต่จำคำตอบไม่ได้ อาสาสมัครใช้วิธีหันศีรษะไปหาผู้ดูแลหรือผู้อื่น แทนการตอบคำถามด้วยตัวเอง (Head turning sign) เปลี่ยนแปลงไป	มี		ไม่มี			
47. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน อาสาสมัครเล่าเรื่องไม่ถูกต้อง ลักษณะเป็นการจับแพะชนแกะ คือ เอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง เช่น บอกว่าลูกชายเป็นคนพาไปโรงพยาบาลเมื่อวานนี้ แต่แท้จริงแล้วภรรยาพาไปโรงพยาบาลตั้งแต่เมื่อ 2 สัปดาห์ก่อน (Momentary confabulation) เปลี่ยนแปลงไป						
48. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน พูดประโยคที่วกวนไปมา หรือ ตอบไม่ตรงคำถาม (Speech circumlocution/tangential) เปลี่ยนแปลงไป						
49. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน เมื่อถามคำถามใดใดกับอาสาสมัคร มักจะตอบว่า “ไม่รู้” “ไม่เคย” “ไม่ได้ทำ” โดยไม่ได้พิจารณาคำถามอย่างเต็มที่ก่อนจะตอบ (often say no/refusing) เปลี่ยนแปลงไป						
50. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน อาการหลงผิดคิดว่ามีคนขโมยของ เช่น วางของทิ้งไว้แล้วจำไม่ได้ว่าวางไว้บริเวณใด ต่อมาหาของไม่เจอ จึงคิดว่าผู้อื่นขโมยไป (Delusion of theft) เปลี่ยนแปลงไป						
51. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน อาการหลงผิดคิดว่า สามีหรือภรรยา ไปมีคนอื่น (Delusion of jealousy) เปลี่ยนแปลงไป						
52. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน อาการหลงผิดคิดว่า คนใกล้ชิดเป็นคนอื่น หรือ ถูกปลอมตัวมา (Misidentification) เปลี่ยนแปลงไป						
53. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน ทำกิจวัตรประจำวันซ้ำมากเกินไป เช่น ทานอาหารแล้วทานซ้ำ อาบน้ำแล้วอาบซ้ำ (Repetitive behavior) เปลี่ยนแปลงไป						

54. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน พูดคำ วลี หรือ ประโยคเดิม ซ้ำไปซ้ำมาหลายครั้งใน 1 วัน (Verbal perseveration) เปลี่ยนแปลงไป						
55. เมื่อเทียบกับ 10 ปีก่อน อาสาสมัครรับรู้ว่าคุณเองความจำแย่ลง หรือรับรู้ว่าคุณสามารถของสมองถดถอยลง (Perception of self-cognitive impairment) เปลี่ยนแปลงไป						

2. ข้อมูลความถี่ของอาการทางความจำระยะแรก

คำแนะนำ ขอให้ผู้ตอบแบบสอบถามระบุว่า ณ ปัจจุบัน คือ ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา อาสาสมัครมีอาการเหล่านี้ในชีวิตประจำวันหรือไม่ หากพบว่ามีอาการดังกล่าว โปรดระบุความถี่ของอาการ  
วิธีการให้คะแนน

- 0 หมายถึง ไม่มีอาการในชีวิตประจำวัน
- 1 หมายถึง มีอาการเฉลี่ยน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง
- 2 หมายถึง มีอาการเฉลี่ยวันละ 1-2 ครั้ง
- 3 หมายถึง มีอาการเฉลี่ยวันละ 3-10 ครั้ง
- 4 หมายถึง มีอาการเฉลี่ยมากกว่าวันละ 10 ครั้ง
- Q หมายถึง ไม่แน่ใจ

ความถี่ของอาการ	0	1	2	3	4	Q
อาการด้านความจำชนิด episodic						
1. อาการเล่าเรื่องซ้ำ - โดยเรื่องที่เล่าซ้ำๆ จะเป็นเรื่องในอดีต เช่น เรื่องความประทับใจในอดีต เหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้นในอดีต หรือ เรื่องฝังใจในอดีต (Repetitive telling story)						
2. อาการโกหก - โดยการโกหก เกิดตามมาจากอาการหลงลืม ไม่ได้ทำเพื่อความ ต้องการสิ่งหนึ่งสิ่งใด อาการโกหกจะมีลักษณะเป็นการเอาความจำจากเหตุการณ์หนึ่งมาปะปนกับอีกเหตุการณ์หนึ่ง (Momentary confabulation)						
3. อาการพูดวกวนไปมา หรือ ตอบไม่ตรงคำถาม (Speech circumlocution/tangential)						
4. อาการตอบคำถาม เป็น เชิงปฏิเสธโดยที่ยังไม่ได้พิจารณาข้อคำถามให้รอบคอบ โดยมักใช้คำว่า “ไม่รู้” “ไม่เคย” “ไม่ทำ” “ทำไม่เป็น” ในการตอบคำถาม (often say no/refusing)						
5. อาการหันศีรษะไปถามผู้อื่น เมื่อถูกถามคำถาม (Head turning)						
6. อาการถามคำถามเดิมซ้ำๆ (Repetitive Questioning)						
7. อาการพูดคำๆ เดิม หรือ วลีเดิมๆ ซ้ำๆ (Repetitive word/phrase)						

ส่วนที่ 3 บันทึกผลการตรวจจากแบบทดสอบการรู้คิด (Cognitive test) และแบบทดสอบความสามารถทางระบบประสาทอื่น

1. MMSE-Thai version \_\_\_\_\_
2. MoCA Thai-version \_\_\_\_\_ MIS-MoCA \_\_\_\_\_
3. Thai Geriatric Depression Scale (Thai GDS 30) \_\_\_\_\_
4. GAD score \_\_\_\_\_

ส่วนที่ 4 บันทึกผลการทดสอบดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarker) ของโรคอัลไซเมอร์

1. Structural MRI ทำครั้งล่าสุดวันที่ \_\_\_\_\_
  - 1.1 MTA score Left \_\_\_\_\_ Right \_\_\_\_\_
  - 1.2 Koedam Score Left \_\_\_\_\_ Right \_\_\_\_\_
  - 1.3 GCA score \_\_\_\_\_
  - 1.4 Fazekas score \_\_\_\_\_
  - 1.5 Numbers of cerebral microbleeds  
 \_\_\_\_\_ 0-5      \_\_\_\_\_ 6-10      \_\_\_\_\_ 10-20      \_\_\_\_\_ >20
2. Amyloid PET Centiloid level \_\_\_\_\_
3. Tau PET SUVR \_\_\_\_\_  
 Region(s) of abnormal Tau deposition  
 \_\_\_\_\_
4. FDG-PET  
 Region(s) of hypometabolism  
 \_\_\_\_\_
5. สรุปผลดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ ตามระบบ ATN

	Amyloid	Tau	Neurodegeneration
Positive			
Negative			

ข. Mini Mental State Examination (MMSE) ฉบับภาษาไทย

<p><b>แบบทดสอบ MMSE – Thai 2002*</b>  <b>Mini – Mental State Examination :</b>  <b>Thai version (MMSE – Thai 2002)</b></p>	<p>NAME TAG</p>
	วันที่ทดสอบ.....
	ระดับการศึกษา.....
<p>1. Orientation for time ( 5 คะแนน )          (ตอบถูกข้อละ 1 คะแนน)</p> <p>1.1 วันนี่วันที่เท่าไร .....</p> <p>1.2 วันนี่วันอะไร .....</p> <p>1.3 เดือนนี่เดือนอะไร .....</p> <p>1.4 ปีนี้ปีอะไร .....</p> <p>1.5 ฤดูนี้ฤดูอะไร .....</p>	<p>บันทึกคำตอบไว้ทุกครั้ง    คะแนน          (ทั้งคำตอบที่ถูกและผิด)</p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p>
<p>2. Orientation for place ( 5 คะแนน ) (ให้เลือกข้อใดข้อหนึ่ง)          (ตอบถูกข้อละ 1 คะแนน)</p> <p>2.1 กรณีอยู่ที่สถานพยาบาล</p> <p>2.1.1 สถานที่ตรงนี้เรียกว่า อะไร และ.....ชื่อว่าอะไร .....</p> <p>2.1.2 ขณะนี้ท่านอยู่ที่ชั้นที่เท่าไรของตัวอาคาร .....</p> <p>2.1.3 ที่อยู่ในอำเภอ - เขตอะไร .....</p> <p>2.1.4 ที่นี้จังหวัดอะไร .....</p> <p>2.1.5 ที่นี้ภาคอะไร .....</p> <p>2.2 กรณีที่อยู่ที่บ้านของผู้ทดสอบ</p> <p>2.2.1 สถานที่ตรงนี้เรียกว่าอะไร และบ้านเลขที่อะไร .....</p> <p>2.2.2 ที่นี้หมู่บ้าน หรือละแวก/คุ้ม/ย่าน/ถนนอะไร .....</p> <p>2.2.3 ที่นี้อำเภอเขต / อะไร .....</p> <p>2.2.4 ที่นี้จังหวัดอะไร .....</p> <p>2.2.5 ที่นี้ภาคอะไร .....</p>	<p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p>
<p>3. Registraion ( 3 คะแนน )</p> <p>ต่อไปนี้เป็นารทดสอบความจำ คินันจะบอกชื่อของ 3 อย่าง กุณ (ตา, ยาย...) ตั้งใจฟังให้คินันะ เพราะจะบอกเพียงครั้งเดียว ไม่มีการบอกซ้ำอีก เมื่อ ผม (คินัน) พูดจบ ให้ กุณ(ตา,ยาย...) พูดทบทวนตามที่ได้ยิน ให้ครบ ทั้ง 3 ชื่อ แล้วพยายามจำไว้ให้คิ เดียวคินันจะถามซ้ำ</p> <p>* การบอกชื่อแต่ละคำให้ห่างกันประมาณหนึ่งวินาที ต้องไม่ซ้ำหรือเร็วเกินไป (ตอบถูก 1 คำได้ 1 คะแนน)</p> <p>○ ดอกไม้ ○ แม่น้ำ ○ รถไฟ .....</p> <p>ในกรณีที่ทำแบบทดสอบซ้ำภายใน 2 เดือน ให้ใช้คำว่า</p> <p>○ ต้นไม้ ○ ทะเล ○ รถยนต์ .....</p>	<p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p>

## 4. Attention/Calculation ( 5 คะแนน ) (ให้เลือกข้อใดข้อหนึ่ง)

ข้อนี้เป็นการคิดเลขในใจเพื่อทดสอบสมาธิ คุณ (ตา,ยาย....) คิดเลขในใจเป็นไหม ?

ถ้าตอบคิดเป็นทำข้อ 4.1 ถ้าตอบคิดไม่เป็นหรือไม่ตอบให้ทำข้อ 4.2

4.1 “ข้อนี้คิดในใจเอา 100 ตั้ง ลบออกทีละ 7

ไปเรื่อยๆ ได้ผลเท่าไรบอกมา .....

บันทึกคำตอบตัวเลขไว้ทุกครั้ง (ทั้งคำตอบที่ถูกต้องและผิด) ทำทั้งหมด 5 ครั้ง

ถ้าลบได้ 1,2,หรือ3 แล้วตอบไม่ได้ ก็คิดคะแนนเท่าที่ทำได้ ไม่ต้องย้ายไปทำข้อ 4.2

4.2 “ผม (ดิฉัน) จะสะกดคำว่า มะนาว ให้คุณ (ตา , ยาย....) ฟังแล้วให้คุณ (ตา , ยาย....) สะกดออก

หลังจากพยัญชนะตัวหลังไปตัวแรก คำว่ามะนาวสะกดว่า มะม๊า-สระอะ-นอหนู-สระอา-วอแหวน ไหนคุณ(ตา,ยาย....)

สะกดออกหลัง ให้ฟังซิ .....

ว า น ะ ม

## 5. Recall ( 3 คะแนน)

เมื่อสักครู่นี้ให้จำของ 3 อย่างจำได้ไหมมีอะไรบ้าง” ( ตอบถูก 1 คำได้ 1 คะแนน )

ดอกไม้  แม่น้ำ  รถไฟ .....

ในกรณีที่ทำแบบทดสอบซ้ำภายใน 2 เดือน ให้ใช้คำว่า

ต้นไม้  ทะเล  รถยนต์ .....

## 6. Naming ( 2 คะแนน)

6.1 ยื่นดินสอให้ผู้ถูกทดสอบดูแล้วถามว่า

“ของสิ่งนี้เรียกว่าอะไร” .....

6.2 ยื่นปากกาข้อมือให้ผู้ถูกทดสอบดูแล้วถามว่า

“ของสิ่งนี้เรียกว่าอะไร” .....

## 7. Repetition ( 1 คะแนน)

(พูดตามได้ถูกต้องได้ 1 คะแนน)

ตั้งใจฟังผม (ดิฉัน) เมื่อผม (ดิฉัน) พูดข้อความนี้

แล้วให้คุณ (ตา,ยาย)พูดตาม ผม (ดิฉัน) จะบอกเพียงครั้งเดียว

“ใคร ใคร ชาย ไก่ไข่” .....

## 8. Verbal command ( 3 คะแนน)

ข้อนี้ฟังคำสั่ง “ฟังดีๆ นะเดี๋ยวผม (ดิฉัน)จะส่งกระดาษให้คุณ แล้วให้คุณ (ตา , ยาย....)

รับด้วยมือขวา พับครึ่งกระดาษ แล้ววางไว้ที่.....”(พื้น, โต๊ะ,เตียง)

ผู้ทดสอบแสดงกระดาษเปล่าขนาดประมาณ เอ-4

ไม่มีรอยพับ ให้ผู้ถูกทดสอบ

รับด้วยมือขวา  พับครึ่ง  วางไว้ที่”(พื้น, โต๊ะ,เตียง) .....



## 9. Written command (1 คะแนน)

ต่อไปเป็นคำสั่งที่เขียนเป็นตัวหนังสือ ต้องการให้คุณ (ตา, ขย...) อ่าน

แล้วทำตาม (ตา, ขย...) จะอ่านออกเสียงหรืออ่านในใจ

ผู้ทดสอบแสดงกระดาษที่เขียนว่า "หลับตาได้"  หลับตาได้.....

## 10. Writing (1 คะแนน)

ข้อนี้เป็นคำสั่งให้ "คุณ (ตา, ขย...) เขียนข้อความอะไรก็ได้ที่อ่านแล้วรู้เรื่อง

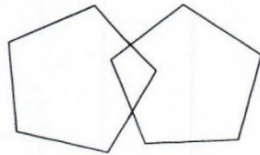
หรือมีความหมายมา ประโยค" .....

ประโยคมีความหมาย .....

## 11. Visuoconstruction (1 คะแนน)

ข้อนี้เป็นคำสั่ง "จงวาดภาพให้เหมือนภาพตัวอย่าง"

(ในช่องว่างด้านขวาของภาพตัวอย่าง) .....



คะแนนเต็ม 30 คะแนน ได้..... คะแนน

## MIMSE-THAI 2002

ระดับการศึกษา	คะแนน		Sensitivity	Specificity	Positive Predictive value	Negative Predictive value	Efficiency
	จุดตัด	เต็ม					
ไม่ได้เรียนหนังสือ (อ่านหนังสือไม่ออก)	≤ 14	23	35.4	76.8	64.5	50.0	54.3
จบ ประถมศึกษา	≤ 17	30	56.6	93.8	88.9	71.0	76.3
สูงกว่า ประถม	≤ 22	30	92.0	92.6	91.2	93.3	92.4

สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข แบบทดสอบสภาพสมองเสื่อมเบื้องต้น

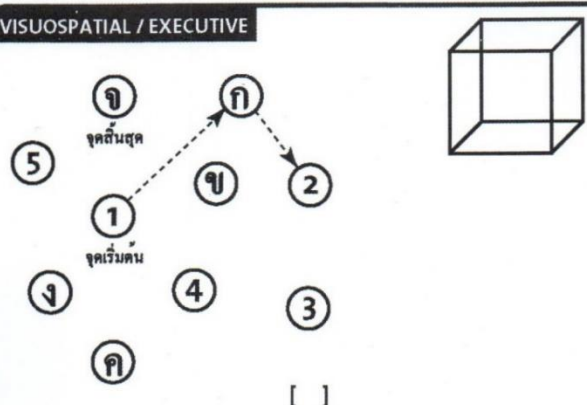
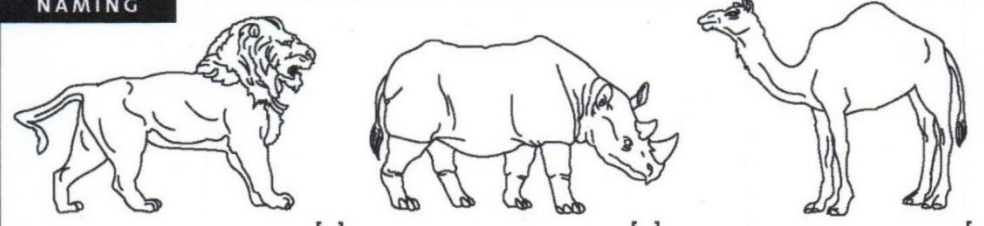
ต้นฉบับภาษาไทย MIMSE-THAI 2002

ค. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ฉบับภาษาไทย

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**

ชื่อ : \_\_\_\_\_  
 ระดับการศึกษา : \_\_\_\_\_  
 เพศ : \_\_\_\_\_

วันเดือนปีเกิด : \_\_\_\_\_  
 วันที่ทำการทดสอบ : \_\_\_\_\_

<b>VISUOSPATIAL / EXECUTIVE</b>				คัดลอก, จดภาพ วาดหน้าปัดนาฬิกา บอกเวลาที่ 11.10 น. (3 คะแนน)	คะแนน
[ ]		[ ]		[ ] รูปวง [ ] ตัวเลข [ ] เข็ม	___/5
<b>NAMING</b>					___/3
<b>MEMORY</b>		อ่านจุดคำเหล่านี้แล้วให้ผู้ทดสอบทวนซ้ำ ทดสอบ 2 ครั้ง และถามซ้ำอีกครั้งหลัง 5 นาที		หน้า [ ] คำใหม่ [ ] วัด [ ] มะลิ [ ] สีแดง	
<b>ATTENTION</b>		อ่านตัวเลขต่อไปนี้ตามลำดับ (1 ตัว/วินาที)		ให้ผู้ทดสอบทวนซ้ำตามลำดับ [ ] 2 1 8 5 4 ผู้ทดสอบทวนซ้ำแบบย้อนลำดับ [ ] 7 4 2	___/2
		อ่านออกเสียงตัวเลขต่อไปนี้ แล้วให้ผู้ทดสอบเคาะโต๊ะเมื่อได้ยินเสียงอ่านเลข "1" (ไม่มีคะแนนถ้าคิดเกิน 2 ครั้ง)		[ ] 5 2 1 3 9 4 1 1 8 0 6 2 1 5 1 9 4 5 1 1 1 4 1 9 0 5 1 1 2	___/1
		เริ่มจาก 100 ลบไปเรื่อยๆที่ละ 7		[ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 ลบดู 4 หรือ 5 ตัว ได้ 3 คะแนน, 2 หรือ 3 ตัว ได้ 2 คะแนน, 1 ตัว ได้ 1 คะแนน, 0 ตัว ไม่ได้คะแนน	___/3
<b>LANGUAGE</b>		Repeat : ฉันรู้ว่าขอมเป็นคนเดียวที่มาช่วยงานวันนี้ แมวมักซ่อนตัวอยู่หลังเก้าอี้เมื่อมีหมาอยู่ในห้อง		[ ] [ ]	___/2
		Fluency / บอกคำที่ขึ้นต้นด้วยตัวอักษร " ก " ให้มากที่สุดภายใน 1 นาที		ก [ ] _____ (N ≥ 11 words)	___/1
<b>ABSTRACTION</b>		บอกความเหมือนระหว่าง 2 สิ่ง เช่น กกล้วย-ส้ม : เป็นผลไม้ [ ] รถไฟ-จักรยาน [ ] นาฬิกา-ไม้บรรทัด			___/2
<b>DELAYED RECALL</b>		ให้ทวนจุดคำที่จำไว้ก่อนหน้านี้ โดยไม่มีกรให้ตัวช่วย		หน้า [ ] คำใหม่ [ ] วัด [ ] มะลิ [ ] สีแดง ให้คะแนนเฉพาะคำที่ทวนได้โดยไม่มีตัวช่วย	___/5
<b>Optional</b>		Category cue Multiple choice cue			
<b>ORIENTATION</b>		[ ] วันที่ [ ] เดือน [ ] ปี [ ] วัน [ ] สถานที่ [ ] จังหวัด			___/6
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 Thai version 15 March 2007 trial version 0.1 translated by Solasinee Hemrungronj, MD. www.mocatest.org		ค่าปกติ ≥ 25/30		คะแนนรวม ___/30 เพิ่ม 1 คะแนน ถ้าจำนวนปีการศึกษา ≤ 6	



## บรรณานุกรม

1. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chetelat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-90.
2. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chetelat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33.
3. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12(3):292-323.
4. Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnehun S, de Souza LC, et al. The amnestic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(1):285-94.
5. Wolk DA, Budson AE. Memory systems. *Continuum (Minneapolis)*. 2010;16(4 Behavioral Neurology):15-28.
6. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):371-86.
7. Forstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(6):288-90.
8. 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(3):263-9.
9. สถาบันประสาทวิทยา. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม. บริษัท ธนาเพรส จำกัด: สถาบันประสาทวิทยา; 2014. 125 p.
10. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62.
11. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20(6):484-96.

12. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011;121(5):571-87.
13. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 2021;27(6):954-63.
14. The L. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. *Lancet.* 2022;400(10367):1899.
15. Cummings J, Salloway S. Aducanumab: Appropriate use recommendations. *Alzheimers Dement.* 2021.
16. Montgomery W, Goren A, Kahle-Wroblewski K, Nakamura T, Ueda K. Detection, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease dementia stratified by severity as reported by caregivers in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:1843-54.
17. Goldstein FC, Loring DW, Thomas T, Saleh S, Hajjar I. Recognition Memory Performance as a Cognitive Marker of Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(2):507-14.
18. Galvin JE. The Quick Dementia Rating System (Qdrs): A Rapid Dementia Staging Tool. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015;1(2):249-59.
19. Rueda AD, Lau KM, Saito N, Harvey D, Risacher SL, Aisen PS, et al. Self-rated and informant-rated everyday function in comparison to objective markers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1080-9.
20. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, et al. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology.* 2005;65(4):559-64.
21. Harrison JK, Fearon P, Noel-Storr AH, McShane R, Stott DJ, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the diagnosis of dementia within a general practice (primary care) setting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD010771.
22. Maki Y, Yamaguchi T, Yamaguchi H. Symptoms of Early Dementia-11 Questionnaire (SED-11Q): A Brief Informant-Operated Screening for Dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3(1):131-42.
23. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Cahn-Weiner D, Jagust W, Baynes K, et al. The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric

properties. *Neuropsychology*. 2008;22(4):531-44.

24. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(21):1738-45.

25. Chanisa C. PET imaging in dementia: Text and Journal Publication limited company; 2018. 521 p.

26. Battle MR, Pillay LC, Lowe VJ, Knopman D, Kemp B, Rowe CC, et al. Centiloid scaling for quantification of brain amyloid with [(18)F]flutemetamol using multiple processing methods. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):107.

27. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. 2006;112(4):389-404.

28. Brunet HE, Miller JB, Shi J, Chung B, Munter BT, Sabbagh MN. Does informant-based reporting of cognitive symptoms predict amyloid positivity on positron emission tomography? *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2019;11:424-9.

29. Sabbagh MN, Malek-Ahmadi M, Kataria R, Belden CM, Connor DJ, Pearson C, et al. The Alzheimer's questionnaire: a proof of concept study for a new informant-based dementia assessment. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(3):1015-21.

30. Sanchez-Benavides G, Salvado G, Arenaza-Urquijo EM, Grau-Rivera O, Suarez-Calvet M, Mila-Aloma M, et al. Quantitative informant- and self-reports of subjective cognitive decline predict amyloid beta PET outcomes in cognitively unimpaired individuals independently of age and APOE epsilon4. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020;12(1):e12127.

31. Reeve E, Molin P, Hui A, Rockwood K. Exploration of verbal repetition in people with dementia using an online symptom-tracking tool. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(6):959-66.

32. Hsu JL, Hsu WC, Chang CC, Lin KJ, Hsiao IT, Fan YC, et al. Everyday cognition scales are related to cognitive function in the early stage of probable Alzheimer's disease and FDG-PET findings. *Sci Rep*. 2017;7(1):1719.

33. Galluzzi S, Marizzoni M, Babiloni C, Albani D, Antelmi L, Bagnoli C, et al. Clinical

and biomarker profiling of prodromal Alzheimer's disease in workpackage 5 of the Innovative Medicines Initiative PharmaCog project: a 'European ADNI study'. *J Intern Med.* 2016;279(6):576-91.

34. Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, Therriault J, Tissot C, Savard M, et al. Mild behavioral impairment is associated with beta-amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimers Dement.* 2020;16(1):192-9.

35. Rabin LA, Wang C, Katz MJ, Derby CA, Buschke H, Lipton RB. Predicting Alzheimer's disease: neuropsychological tests, self-reports, and informant reports of cognitive difficulties. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(6):1128-34.

36. Cacciamani F, Houot M, Gagliardi G, Dubois B, Sikkes S, Sanchez-Benavides G, et al. Awareness of Cognitive Decline in Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:697234.

37. Ryu SY, Kim A, Kim S, Park KW, Park KH, Youn YC, et al. Self- and informant-reported cognitive functioning and awareness in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and very mild Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2020;35(1):91-8.

38. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Arch Neurol.* 2008;65(8):1091-5.

39. Gillis C, Mirzaei F, Potashman M, Ikram MA, Maserejian N. The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement (Amst).* 2019;11:248-56.

40. Parnetti L, Chipi E, Salvadori N, D'Andrea K, Eusebi P. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):7.

41. Erickson CM, Chin NA, Johnson SC, Gleason CE, Clark LR. Disclosure of preclinical Alzheimer's disease biomarker results in research and clinical settings: Why, how, and what we still need to know. *Alzheimers Dement (Amst).* 2021;13(1):e12150.

42. Therriault J, Pascoal TA, Lussier FZ, Tissot C, Chamoun M, Bezgin G, et al. Biomarker modeling of Alzheimer's disease using PET-based Braak staging. *Nat Aging.*

2022;2(6):526-35.

43. Moscoso A, Silva-Rodriguez J, Aldrey JM, Cortes J, Fernandez-Ferreiro A, Gomez-Lado N, et al. Staging the cognitive continuum in prodromal Alzheimer's disease with episodic memory. *Neurobiol Aging*. 2019;84:1-8.

44. Matthews BR. Memory dysfunction. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):613-26.

45. Therriault J, Zimmer ER, Benedet AL, Pascoal TA, Gauthier S, Rosa-Neto P. Staging of Alzheimer's disease: past, present, and future perspectives. *Trends Mol Med*. 2022;28(9):726-41.

46. Hamilton L, Fay S, Rockwood K. Misplacing objects in mild to moderate Alzheimer's disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(9):960-5.

47. Larner AJ. Head turning sign: pragmatic utility in clinical diagnosis of cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):852-3.

48. Ghadiri-Sani M, Larner AJ. Head turning sign. *J R Coll Physicians Edinb*. 2019;49(4):323-6.

49. Fukui T, Yamazaki T, Kinno R. Can the 'head-turning sign' be a clinical marker of Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011;1(1):310-7.

50. Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montolieu-Gaya L, et al. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(7):400-18.

51. Julayanont P, Brousseau M, Chertkow H, Phillips N, Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):679-84.

52. Thabtah F, Spencer R, Ye Y. The correlation of everyday cognition test scores and the progression of Alzheimer's disease: a data analytics study. *Health Inf Sci Syst*. 2020;8(1):24.

53. Cummings J, Aisen P, Lemere C, Atri A, Sabbagh M, Salloway S. Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):98.

54. Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Apostolova LG, Hendrix S, et al. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations Update. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):221-30.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Kittithatch Booncharoen
วัน เดือน ปี เกิด	02 October 1987
สถานที่เกิด	Chiangmai
วุฒิการศึกษา	2006-2012 Bachelor of Medicine, Faculty of Medicine, Chiangmai University, Thailand 2017-2020 Residency in Neurology, Faculty of Medicine, Chiangmai University, Thailand 2021-now Fellowship in Cognitive neurology and Dementia program, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand
ที่อยู่ปัจจุบัน	219/6 Moo8 Thanawan village 4 Sanpeesua, Muang, Chiangmai, Thailand 50300