

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 แนวคิดและทฤษฎี

##### ความชุกของโรคพาร์กินสัน (Prevalence of Parkinson's disease)

ความชุกของโรคพาร์กินสันในประชากรทั่วไปอยู่ที่ประมาณ 0.1-0.2% หรือ 100-200 คนต่อประชากร 100,000 คน หรือประมาณ 1% ในประชากรที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป[1] เนื่องจากโรคพาร์กินสันเป็นโรคที่มีความแตกต่างของอาการในแต่ละระยะของโรคมก อาการของโรคในระยะเริ่มแรกมีเพียงเล็กน้อย ไม่ชัดเจน ทำให้มีกลุ่มคนจำนวนหนึ่งไม่ทราบว่าตนมีอาการของโรคพาร์กินสันแล้ว จึงไม่ได้ไปพบแพทย์เพื่อทำการรักษา จนกระทั่งมีอาการมากขึ้น นอกจากนี้อาการของโรคพาร์กินสันยังเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น โรคพาร์กินสันที่เกิดจากผลข้างเคียงจากยา (drug induced parkinsonism), โรคพาร์กินสันที่เกิดตามหลังจากความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง (Vascular parkinsonism) และโรคในกลุ่มความเคลื่อนไหวผิดปกติอีกหลายโรคที่ให้อาการคล้ายกับโรคพาร์กินสัน ดังนั้นการศึกษาความชุกของโรคพาร์กินสันจึงทำได้ยาก และผลการศึกษาที่ได้ อาจต่ำ หรือสูงกว่าความเป็นจริง อย่างไรก็ตามได้มีผู้พยายามทำการศึกษาเพื่อหาความชุกของโรคพาร์กินสันนี้ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ กัน เช่นการศึกษาความชุกของโรคพาร์กินสันที่ได้มารับการรักษาจากแพทย์ในกรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ[2] พบว่าความชุกของโรคพาร์กินสันเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น พบในเพศชายมากกว่าหญิง จากการศึกษาพบว่ามีความชุกเมื่อเทียบกับประชากรกลางปีเท่ากับ 128 คนต่อประชากรในประเทศอังกฤษ 100,000 คน ซึ่งความชุกของโรคพาร์กินสันในลอนดอนนี้ใกล้เคียงกับความชุกของโรคพาร์กินสันเมื่อ 30 ปีก่อน แม้ว่าอัตราการตายของผู้ป่วยจะลดลงก็ตาม แสดงให้เห็นว่ายังมีประชากรส่วนหนึ่งที่ไม่ได้มารับการรักษา เพราะไม่ทราบว่าตนเป็นโรคพาร์กินสันอีกประมาณ 10-20% ดังนั้นความชุกของโรคพาร์กินสันในกรุงลอนดอนอาจสูงถึง 200 คนต่อประชากร 100,000 คน นอกจากนี้ในประเทศอังกฤษแล้วยังมีการศึกษาในประเทศอื่น ๆ อีกหลายประเทศ ซึ่งพบความชุกของโรคพาร์กินสันในประชากรทั่วไปโดยวิธีการศึกษาระดับชุมชน (community based method) เป็นดังตารางที่ 2.1

Prevalence	Singapore[3]	Taiwan[4]	USA[5]	UK[2]	Spain[6]	China[7]
60-64 years	0.28%	0.55%	0.35%	0.34%	N/A	N/A
65-69 years					0.4%	1.13%
70-74 years	0.51%	0.82%	1.32%	0.96%		
75-79 years						
80-84 years	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
>40 years	N/A	0.37%	N/A	N/A	N/A	N/A
>50 years	0.29%	0.21%	N/A	N/A	N/A	N/A
>65 years	N/A	N/A	N/A	N/A	1.5%	1.67%
Over all	N/A	N/A	0.33%	0.13%	N/A	N/A

ตารางที่ 2.1 แสดงความชุกของโรคพาร์กินสัน จากการศึกษาในประเทศต่างๆแบ่งตามช่วงอายุ

จากตารางที่ 1 พบว่าความชุกของโรคพาร์กินสันเพิ่มสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้นในทุกการศึกษา แสดงให้เห็นว่าโรคพาร์กินสันเป็นโรคที่เกิดจากความเสื่อม(degenerative disease) ของเซลล์ในระบบประสาท นอกจากนี้ความชุกของโรคพาร์กินสันในแต่ละประเทศมีค่าใกล้เคียงกัน ทั้งในยุโรป เอเชีย และอเมริกา จากการศึกษาในประเทศสิงคโปร์ พบว่าความชุกของโรคพาร์กินสันในแต่ละเชื้อชาติในประเทศสิงคโปร์ไม่มีความแตกต่างกัน ดังตารางที่ 2.2 [3]

Items	Chinese				Malays				Indians			
	Case	No.	PRG (95% CI)	p Value	Case	No.	PRG (95% CI)	p Value	Case	No.	PRG (95% CI)	p Value
Total CR	29	8,966	0.33 (0.29-0.47)		9	3,074	0.29 (0.15-0.56)		8	2,926	0.27 (0.14-0.54)	
ASR			0.7 (0.18-0.40)				0.23 (0.10-0.54)				0.27 (0.12-0.61)	1.00*
Sex <sup>b</sup>												
Male	17	3,987	0.38 (0.22-0.64)	0.10	4	1,389	0.22 (0.06-0.88)	0.79	4	1,365	0.29 (0.08-0.86)	0.92
Female	12	4,926	0.19 (0.10-0.36)		5	1,685	0.25 (0.08-0.75)		4	1,561	0.26 (0.07-0.80)	
Age, y												
50-59	2	3,537	0.06 (0.02-0.21)	<0.001	0	1,279	0.07 (0.00-0.30)	0.02	1	1,324	0.08 (0.01-0.43)	0.18
60-69	9	3,129	0.29 (0.15-0.55)		2	1,026	0.19 (0.05-0.71)		4	837	0.43 (0.17-1.09)	
70-79	8	1,571	0.51 (0.26-1.00)		5	623	0.80 (0.34-1.86)		2	548	0.36 (0.10-1.32)	
≥80	10	669	1.49 (0.81-2.73)		2	146	1.27 (0.38-4.86)		1	117	0.85 (0.15-4.88)	

\* Age-standardized rates (ASR) (adjusted against UICC world standard population).

\* p Value for race difference.

CR = crude rate.

ตารางที่ 2.2 แสดงความชุกของโรคพาร์กินสันในประเทศสิงคโปร์ แบ่งตามอายุ เพศและเชื้อชาติ [3]

อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาใดๆที่ศึกษาถึงความชุกของโรคพาร์กินสันในนักมวย การศึกษาในครั้งนี้จึงอาจถือได้ว่าเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาถึงความชุกของโรคนี้ในนักมวย

### โรคพาร์กินสันกับการบาดเจ็บ (Parkinson's disease and trauma)

โรคพาร์กินสันเกิดจากการเสื่อมของเซลล์ประสาทบริเวณ substantia nigra ส่วน pars compacta ซึ่งมีหน้าที่ในการสร้างสารโดปามีน ซึ่งใช้ในการควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุล สาเหตุของโรคพาร์กินสันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัย เช่น อายุที่มากขึ้น กรรมพันธุ์ สิ่งแวดล้อม การสัมผัสกับสารพิษ และประวัติการได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะเป็นเวลานาน โรคพาร์กินสันถูกค้นพบครั้งแรกโดย James Parkinsons ในปีค.ศ. 1817 เชื่อว่า การบาดเจ็บของร่างกายทั้งในและนอกศีรษะ อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการของโรคพาร์กินสันได้ [8] มีรายงานผู้ป่วยที่เป็นโรคพาร์กินสัน หลังจากได้รับการบาดเจ็บนอกศีรษะเป็นครั้งแรก โดย Demange ในปีค.ศ.1875 [9] ต่อมา Charcot ได้เสนอว่านอกจากอาการบาดเจ็บแล้ว การสัมผัสกับอากาศที่หนาวจัด หรือการกระทบกระเทือนทางจิตใจอย่างรุนแรง อาจกระตุ้นให้เกิดอาการของโรคพาร์กินสันได้ [10] ความเชื่อที่ว่าบาดเจ็บภายนอกศีรษะทำให้เกิดโรคพาร์กินสันเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายในปลายศตวรรษที่ 19 จากสมมติฐาน "ascending neuritis" ที่ว่าการบาดเจ็บภายนอกศีรษะทำให้เกิดการอักเสบของระบบประสาทส่วนปลาย และต่อเนื่องไปจนเกิดการอักเสบในระบบประสาทส่วนกลาง [9]

ในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 1 สมมติฐานดังกล่าวได้รับการยอมรับลดลงเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยโรคพาร์กินสันไม่ได้เพิ่มขึ้น ไปด้วยประชากรที่ได้รับการบาดเจ็บภายนอกศีรษะจากสงครามทำให้เชื่อว่าโรคพาร์กินสันน่าจะเกิดจากสาเหตุอื่นมากกว่า เช่น ตามหลังการติดเชื้อในสมอง หรือ การบาดเจ็บที่ศีรษะ

ในเวลาต่อมา การบาดเจ็บที่ศีรษะที่เกิดจากกระแทกได้ถูกรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคพาร์กินสัน ในปี ค.ศ. 1929 Crouzon และ Justin-Besancon ได้รายงานถึงความสัมพันธ์นี้ลงในบทความที่ชื่อ "Le Parkinsonismes Traumatique" ในวารสาร La Presse Medicale[11] ในปี ค.ศ. 1934 Grimberg ได้สรุปว่า โรคพาร์กินสันมีความสัมพันธ์กับการบาดเจ็บที่ศีรษะหรือสมองที่รุนแรง[9] โดยพบว่ามีจุดเลือดออกใน สมองส่วน midbrain , substantia nigra และบริเวณข้างเคียง ในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่เกิดตามหลังการบาดเจ็บที่ศีรษะ[12]

Martland[13] ได้กล่าวถึงอาการทางสมองในนักมวย (pugilistic encephalopathy) หรือโรคเมาหมัด (punch drunk syndrome) เป็นอาการสับสนในนักมวย ซึ่งเกิดภายหลังการหมัดสติ หรือโดนชกที่ศีรษะ พบได้ประมาณ 5% ของนักมวยอาชีพที่ชกมานานกว่า 5 ปี หรือ 28% ของนักมวยเก่าที่อายุมากกว่า 50 ปี [14] นอกจากอาการสับสนแล้ว อาการเมาหมัดยังประกอบไปด้วยอาการของโรคพาร์กินสัน (pugilistic parkinsonism) และอาการสมองเสื่อม (dementia pugilistica)[13] ซึ่งเกิดจากการกระทบเทือนของสมองเป็นเวลานาน จากการชกมวย ในปัจจุบันอาการดังกล่าวได้รับความสนใจมากขึ้น แม้ว่าจะพบได้น้อยในนักมวย แต่ก็เป็นที่ยอมรับว่าการชกมวยและการบาดเจ็บที่ศีรษะเป็นเวลานานเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดโรคพาร์กินสัน

## 2.2 เอกสารและวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ประวัติการบาดเจ็บที่สมองกับโรคพาร์กินสัน (Traumatic brain injury and Parkinson's disease)

จากการศึกษาแบบกลุ่มเปรียบเทียบย้อนหลัง (Case-control study) พบว่าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมีประวัติได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะจนทำให้หมดสติ หรือต้องนอนโรงพยาบาล มากกว่ากลุ่มควบคุม 4.3 เท่า (odd ratio) ดังตารางที่ 2.3 [15] นอกจากการศึกษาข้างต้นแล้วยังพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคพาร์กินสันที่มีประวัติของการบาดเจ็บที่ศีรษะจะมีอาการแสดงของโรคพาร์กินสันเร็วกว่าผู้ที่ไม่ได้มีประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะ [16] เชื่อว่าโรคพาร์กินสันที่เกิดในผู้ป่วยอายุน้อยมักมีความสัมพันธ์กับพันธุกรรม ในขณะที่โรคพาร์กินสันที่เกิดในผู้สูงอายุมักมีความสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อม เช่น ประวัติการได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะ [17] เป็นต้น

Risk factor	Exposure frequency		Discordant case-control pairs <sup>‡</sup>		Concordant case-control pairs <sup>‡</sup>		Odds ratio (95% CI)	p value
	Cases	Controls	+ -	- +	+ +	- -		
	No. (%)	No. (%)						
Any head trauma	13 (6.6)	3 (1.5)	13	3	0	180	1.3 (1.2-15.2)	0.02
Dose-effect contrasts by severity								
No trauma	183 (93.4)	193 (98.5)	—	—	—	—	1.0 (reference)	—
Mild trauma with only amnesia <sup>‡</sup>	2 (1.0)	2 (1.0)	2	2	0	180	1.0 (0.1-7.1)	1.0
More severe traumas <sup>‡</sup>	11 (5.6)	1 (0.5)	11	1	0	180	11.0 (1.4-85.2)	0.02
Hospitalized head trauma	8 (4.2)	1 (0.5)	8	1	0	181	8.0 (1.0-51.0)	0.05
Stratified analyses <sup>§</sup>								
Men	12 (9.9)	2 (1.7)	12	2	0	107	6.0 (1.3-26.8)	0.02
Women	1 (1.3)	1 (1.3)	1	1	0	73	1.0 (0.1-16.0)	1.0
Onset ≤71 y <sup>§</sup>	7 (6.9)	3 (2.9)	7	3	0	92	2.3 (0.6-9.0)	0.2
Onset >71 y <sup>§</sup>	6 (6.4)	0 (0.0)	6	0	0	88	— <sup>¶</sup>	0.02 <sup>¶</sup>
Without family history of PD <sup>¶</sup>	9 (6.6)	2 (1.5)	9	2	0	126	4.5 (1.0-20.8)	0.05

\* + - = matched pair with case exposed and control unexposed; - - = matched pair with case unexposed and control exposed; + + = matched pair with both case and control exposed; - + = matched pair with both case and control unexposed. The odds ratio can be computed from the numbers in the table: ratio of discordant pairs (+ - / - +).

<sup>‡</sup> Included mild traumas with amnesia but no loss of consciousness.

<sup>‡</sup> Included mild traumas with loss of consciousness and all other degrees of severity.

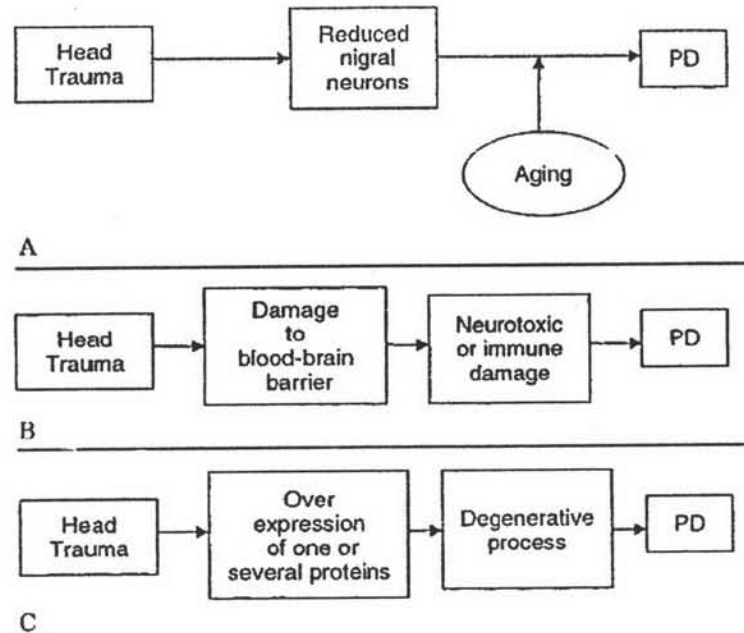
<sup>§</sup> Analyses stratified using the median age at onset of PD as cutoff.

<sup>¶</sup> The odds ratio was not estimable because none of the controls was exposed; exact binomial probability,  $p = 0.02$ .

<sup>¶</sup> The stratum with family history positive was not reported because the sample was small (22 cases). The classification by family history was derived from a familial aggregation study involving interviews, examinations, and medical records; 37 cases could not be classified because the proband could not be interviewed and no proxy was available.

ตารางที่ 2.3 แสดงประวัติการบาดเจ็บที่ศีรษะในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน [15]

สมมุติฐานของกลไกการเกิดโรคพาร์กินสัน ในผู้ที่ได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะ  
(Hypotheses of the possible mechanisms linking head trauma to PD)



ภาพที่ 2.1 แสดงสมมุติฐานกลไกการเกิดโรคพาร์กินสันกับการบาดเจ็บที่ศีรษะ [15]

สามารถสรุปได้เป็น 3 กลไกดังภาพที่ 2.1

1 การบาดเจ็บที่ศีรษะ ทำให้จำนวนของเซลล์ประสาทที่สร้างสารโดปามีนลดลง ต่อมาเมื่ออายุเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดอาการของโรคพาร์กินสัน สมมุติฐานนี้ไม่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันเนื่องจากพบว่าการเสื่อมลงของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยพาร์กินสัน มีอัตราเร็วและลักษณะที่แตกต่างจากการเสื่อมของเซลล์ประสาทในผู้ป่วยตามอายุที่เพิ่มขึ้น[15]

2 การบาดเจ็บที่ศีรษะทำให้เกิดการทำลาย Blood-brain barrier (BBB) ส่งผลให้สารโปรตีนในเลือดและเม็ดเลือดขาวไหลเข้าสู่เนื้อสมอง ก่อให้เกิดการทำลายต่อเนื้อสมอง และเกิดอาการของโรคพาร์กินสัน[18]

3 การบาดเจ็บที่ศีรษะกระตุ้นสารโปรตีนบางชนิดในร่างกาย ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ประสาท และเกิดอาการของโรคพาร์กินสันตามมา[15]

การบาดเจ็บเรื้อรังที่สมองกับการชกมวย (Chronic traumatic brain injury and boxing)

โรคเมาหมัด (Punch drunk syndrome) หรือ ภาวะบาดเจ็บเรื้อรังทางสมองที่เกิดจากการชกมวย (Chronic traumatic brain injury :CTBI) พบได้ประมาณ 20% ในนักมวยอาชีพ [19, 20] ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการ CTBI ได้แก่ ชนิดของมวยที่ชก โดยพบว่านักมวยอาชีพมีโอกาสเกิดอาการดังกล่าวได้มากกว่านักมวยสมัครเล่น ระยะเวลาที่เป็นนักมวยพบว่าหากชกมวยนานกว่า 10 ปี ยังมีโอกาสในการเกิด CTBI มากถึง 47% เมื่อเทียบกับ 13% ในนักมวยที่ชกไม่เกิน 5 ปี [20] อายุที่เล็กชกมวย พบว่าอายุที่มากกว่า 28 ปีจะมีโอกาสเสี่ยงต่อ CTBI มากขึ้น จำนวนครั้งที่ขึ้นชกหากชกชกมากกว่า 150 ครั้งจะมีโอกาสเสี่ยงต่อ CTBI มากถึง 50% เมื่อเทียบกับ 19% ในนักมวยที่ชก 50-150 ครั้ง และ 7% ในนักมวยที่ชกน้อยกว่า 50 ครั้ง [20] นอกจากปัจจัยดังกล่าวแล้ว ประวัติการหมดสติระหว่างชก (Knockout) และการแพ้ทางเทคนิค (Technical knockout) ก็อาจมีส่วนสำคัญต่อการเกิด CTBI อาการของการบาดเจ็บเรื้อรังทางสมอง อาจแสดงออกมาในลักษณะของความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (motor) สติปัญญา (cognitive) และพฤติกรรม (behavioral) ซึ่งอาการส่วนใหญ่มักจะเกิดตามหลังประวัติการชกมวยโดย เฉลี่ย 16 ปีหลังจากเลิกชกมวยประจำ [21] นักมวยเหล่านี้จะเริ่มมีอาการผิดปกติที่อายุมากกว่า 50 ปี [20] ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะบอกได้ชัดเจนว่า อาการที่เกิดขึ้นเป็นผลระยะยาวจากการชกมวย หรือว่า เป็นผลจากความเสื่อมของเซลล์ประสาทตามอายุที่เพิ่มขึ้น

อาการผิดปกติทางสมอง อาจแสดงในลักษณะของอาการพูดไม่ชัด (dysarthria) การทรงตัวลำบาก (postural instability) เดินเซ (ataxia) กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) ความผิดปกติในการทำงานประสานกันของกล้ามเนื้อ (muscle coordination) และอาการของโรคพาร์กินสัน [22]

อาการผิดปกติทางสติปัญญา มักแสดงอาการในลักษณะของความผิดปกติในเรื่องความจำ (memory) ความสนใจต่อสิ่งแวดล้อม (attention) และความสามารถขั้นสูงของสมอง (executive function) เช่น การวางแผน (planning) การตัดสินใจ (judgment) การหาเหตุผล (reasoning) ซึ่งเป็นการทำงานของสมองส่วนหน้า (frontal lobe) [22]

อาการผิดปกติทางด้านพฤติกรรม มักแสดงออกมาในลักษณะของอาการโมโหง่าย (irritability) ไม่สามารถยับยั้งชั่งใจได้ (disinhibition) อาการของขาดความไตร่ตรอง (insight) อาการหวาดระแวง (paranoia) และพฤติกรรมที่รุนแรง (violence) [22]

เนื่องจากอาการของ CTBI ไม่ได้เกิดจากการได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะเพียงครั้งเดียว ทำให้การวินิจฉัยอาการของ CTBI ทำได้ยาก ดังนั้นจึงได้มีผู้สรุปเกณฑ์การวินิจฉัย CTBI ไว้ดังนี้

Classification	Definition	Clinical Examples
Probable	Any neurologic process characterized by two or more of the following conditions: dementia cerebellar dysfunction, pyramidal tract disease, or extrapyramidal disease; clinically distinguishable from any known disease process and consistent with the clinical description of CTBI	Dementia and extrapyramidal dysfunction suggestive of parkinsonism with associated cerebellar dysfunction that is inconsistent with parkinsonism
Possible	Any neurologic process that is consistent with the clinical description of CTBI but can be potentially explained by other known neurologic disease	Alzheimer's disease or other primary dementia; Parkinson's disease; primary cerebellar degeneration; Wernicke Korsakoff syndrome
Improbable	Any neurologic process that is inconsistent with clinical description of CTBI and can be explained by a pathophysiologic process unrelated to trauma	Cerebrovascular disease; multiple sclerosis; brain neoplasm; inherited neurologic disorders

ตารางที่ 2.4 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ Chronic Traumatic Brain Injury (CTBI)[23]

#### พยาธิสภาพทางสมองที่พบในนักมวย (Pathology in Boxer's brain)

Corsellis และคณะ [24] ได้ทำการตรวจสมองนักมวยที่เสียชีวิต 15 ราย พบลักษณะทางพยาธิในระบบประสาทส่วนกลาง แตกต่างกันเป็น 4 ชนิด ได้แก่

- 1 ความผิดปกติของ septum pellucidum และ hypothalamus
- 2 การเปลี่ยนแปลงของสมองส่วน Cerebellum
- 3 การเสื่อมของ substantia nigra (SN) ในสมองส่วน midbrain
- 4 การสะสมของสารโปรตีนชนิด neurofibrillary tangles (NFTs) ในสมอง

จากการตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าสมองของนักมวย 12 รายมีการแยกของ septum pellucidum หรือเรียกว่า cavum septum pellucidum (CSP) ซึ่งเชื่อว่าอาจเป็นผลที่เกิดจากแรงกระแทกที่ศีรษะเป็นเวลานานทำให้มีการแยกตัวของ septum pellucidum , การฝ่อของ fornix และ mammillary bodies สมองส่วน cerebellum tonsils ฝ่อและจำนวนของ Purkinje cells ในสมองส่วน cerebellum ลดลง นอกจากนี้ยังพบการสะสมของสารโปรตีน NFTs ในส่วนของ hippocampus และ medial temporal เป็นจำนวนมาก บริเวณ substantia nigra มีสีจางลงแสดงถึงการลดลงของเซลล์ประสาทบริเวณนี้ซึ่งมีหน้าที่ในการสร้างสารโดปามีน นอกจากนั้นยังตรวจพบ amyloid beta protein ในนักมวยที่มีอาการทางสมอง (dementia pugilistica) สะสมอยู่เป็นจำนวนมากทำให้เชื่อว่าพยาธิสภาพที่พบใน CTBI มีลักษณะคล้ายกับที่พบในโรคสมองเสื่อม (Alzheimer's disease: AD)[25, 26] อย่างไรก็ตามลักษณะการกระจายตัวของ NFTs ในสมองส่วน neocortex ใน CTBI มักจะอยู่หนาแน่นในส่วนของเนื้อสมองชั้นที่ 2 และ 3 (superficial layers II and III) ในขณะที่ NFTs ใน AD มักจะกระจายอยู่ในส่วนของเนื้อสมองทุกชั้น[27] จากการศึกษาของ Geddes และ



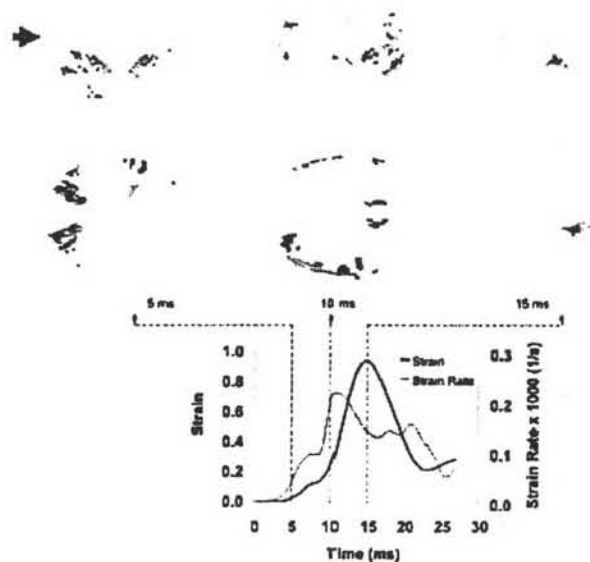
คณะ[28] พบลักษณะทางพยาธิของนักมวยอายุ 23 ปีที่เสียชีวิตจากภาวะเลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง (subdural hematoma) จากการชกมวย พบว่า NFTs กระจายตัวอยู่ในตำแหน่ง ทั่วไปของสมอง ส่วน neocortex และ บริเวณ perivascular แต่ไม่พบในส่วนของ medial temporal และไม่พบการสะสมของ amyloid beta protein ในสมอง จึงอาจสรุปได้ว่า NFTs ที่กระจายอยู่นี้อาจเป็นลักษณะที่พบในระยะเริ่มแรกของผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะจากการชกมวย[28]

#### กลไกการเกิดอาการทางสมองในผู้ป่วย CTBI (Mechanisms of developing CTBI)

กลไกการเกิดภาวะ CTBI ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่มีผู้สันนิษฐานว่าเป็นผลที่เกิดจากจุดเลือดออกเล็กๆในเนื้อสมองหลังจากได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะ จนเกิดการเสื่อมของเซลล์ประสาทในบริเวณดังกล่าวตามมา[13] นอกจากนี้ยังเชื่อว่าอาการของ CTBI จะเกิดขึ้นต่อเมื่อมีการเสื่อมหรือตายของเซลล์สมองในจำนวนที่มากพอจนเกิดอาการ หากปริมาณเซลล์สมองที่เสื่อมไปนั้นไม่มากพอก็จะมีอาการของ CTBI ด้วยเหตุนี้เมื่ออายุที่เพิ่มขึ้นปริมาณของเซลล์สมองก็เสื่อมเพิ่มขึ้นไปด้วยเมื่อรวมกับเซลล์สมองที่เสื่อมจากการชกมวยอยู่เดิมจึงทำให้มีอาการเกิดขึ้น ดังเช่นผู้ป่วย CTBI ที่มีอาการหลังเลิกชกมวยไปแล้วหลายปี [13]

เชื่อว่าแรงที่เกิดจากการชกบริเวณศีรษะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ blood-brain barrier (BBB) ส่งผลให้สารโปรตีนในเลือดไหลเข้าสู่เนื้อสมอง และเกิดการทำลายต่อเนื้อสมองตามมา[18] จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การบาดเจ็บที่สมองทำให้เกิดลดลงของสาร cholinergic ในระบบประสาทส่วนกลาง[29] ส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลของระดับสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ จนเกิดอาการของโรคสมองเสื่อม หรือ โรคพาร์กินสันได้จาก CTBI ได้

จากการศึกษาแรงกระแทกของสมองจำลองเมื่อถูกชกที่ศีรษะด้วยหมัดเหวี่ยง (Hook) พบว่าจุดที่ได้รับแรงมากในระยะแรกได้แก่บริเวณสมองส่วน temporal จากนั้นส่งแรงต่อไปยังก้านสมองส่วน midbrain [30] เมื่อได้รับแรงกระแทกเป็นเวลานานอาจส่งผลให้มีการบาดเจ็บและทำลายเซลล์สมองในบริเวณดังกล่าวได้

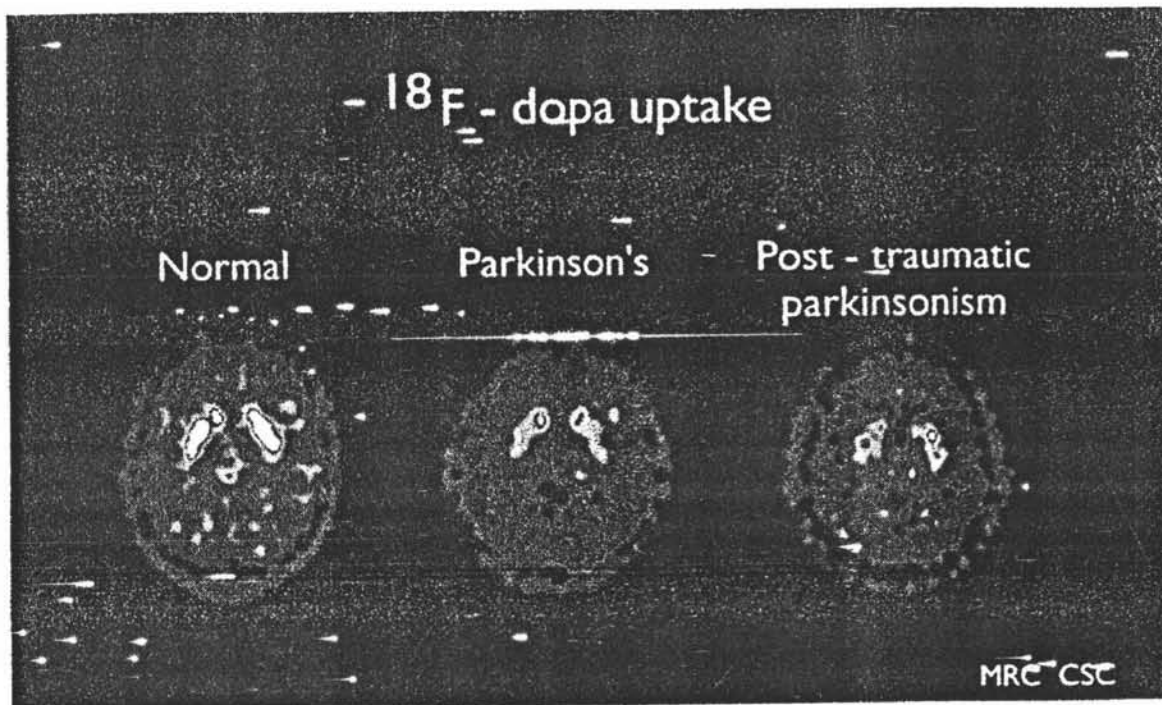


Strain "hot spots" in the brain for a hook (Test 6h) showing the early, mid and late response pattern. The punch is to the right side of the Hybrid III head. The peak translational acceleration occurred at 5 milliseconds and the duration was about 8 milliseconds. The strain and strain-rate responses are shown for tissue in the brain.

ภาพที่ 2.2 แสดงตำแหน่งของแรงที่เกิดจากการชกบริเวณศีรษะด้วยหมัดเหวี่ยง [30]

จากการตรวจด้วยภาพทางรังสีชนิด Positron emission tomography (PET scan) โดยใช้สาร F-dopa ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคพาร์กินสันภายหลังการบาดเจ็บที่ศีรษะ (Posttraumatic parkinsonism: PTP) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคพาร์กินสันทั่วไป (idiopathic Parkinson's disease: PD) พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วย PTP มีของค่าเฉลี่ยของสาร F-dopa ลดลง ในส่วนของ caudate และ putamen ประมาณ 40% ต่างกับค่าเฉลี่ยในคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.004$ ) อัตราส่วนของสาร F-dopa บริเวณ caudate ต่อ putamen ของผู้ป่วย PTP ใกล้เคียงกับคนปกติ ในขณะที่อัตราส่วนของสาร F-dopa บริเวณ caudate ต่อ putamen ของผู้ป่วย PD มีค่าสูงกว่า จากการศึกษานี้ทำให้ทราบว่าแม้ว่าอาการของโรคพาร์กินสัน ของ PTP และ PD จะมีอาการคล้ายกัน แต่จากการตรวจภาพทางรังสีพบว่า ผู้ป่วย กลุ่ม PD มีการลดลงของสาร dopa ในบริเวณ putamen มากกว่า บริเวณ caudate [31]

จากการตรวจสารเคมีชีวภาพ (Biochemical marker) ที่เป็นส่วนประกอบของเซลล์ประสาทชนิดต่างๆ ในน้ำไขสันหลังของนักมวย พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของสาร Neurofilament light protein (NFL), Total tau (T-Tau), Glial fibrillary acidic protein (GFAP) หลังการชกมวย มากกว่าระดับของสารนี้ภายหลังการชกมวย 3 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าการได้รับบาดเจ็บที่ศีรษะจากการชกมวยมีผลต่อการเสื่อมและการทำลายของเซลล์ประสาทภายในสมอง [32]



ภาพที่ 2.3 แสดงตำแหน่งของ  $^{18}\text{F}$ -dopa uptake ในสมองจากภาพถ่าย PET scan [31]

Biomarker	Boxers After a Bout <sup>a</sup> (n = 14)	Boxers After Absence From Boxing <sup>a</sup> (n = 13)	Control Subjects <sup>a</sup> (n = 10)	P Value		
				vs <sup>b</sup>	vs <sup>c</sup>	vs <sup>d</sup>
NFL	845 (1140)	208 (108)	≤125	.001	.0001	.001
T-tau	449 (176)	306 (78.1)	325 (97.7)	.006	.13	.71
GFAP	541 (199)	405 (138)	402 (88.8)	.003	.04	.73
P-tau	37.9 (10.2)	37.8 (9.30)	46.4 (14.5)	.67	.19	.16
A $\beta_{1-40}$	19300 (2740)	19500 (3990)	19400 (5050)	.70	.73	.71
A $\beta_{1-42}$	858 (128)	796 (133)	773 (114)	.15	.10	.73

Abbreviations: A $\beta_{1-40}$  and A $\beta_{1-42}$ ,  $\beta$ -amyloid proteins 1-40 and 1-42, respectively; GFAP, glial fibrillary acidic protein; NFL, neurofilament light protein; P-tau, phosphorylated tau; T-tau, total tau.

<sup>a</sup>Data are given as mean (SD) in nanograms per liter.

ตารางที่ 2.5 แสดงปริมาณของสารเคมีชีวภาพ (Biochemical marker) ที่เป็นส่วนประกอบของเซลล์ประสาทชนิดต่างๆ ในน้ำไขสันหลังของนักมวยหลังการชกมวย [32]

### พันธุกรรมกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ CTBI (Genetics and CTBI)

เชื่อว่าพันธุกรรมมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ CTBI โดยพบว่า ผู้ที่มีประวัติการบาดเจ็บทางสมอง ละมีคู่พันธุกรรม APOE-e4 ซึ่งเชื่อว่ามึบทบาทสำคัญต่อการซ่อมแซมทางระบบประสาท หลังจากได้รับการบาดเจ็บ[19] จะมีโอกาสเกิดการสะสมของสาร amyloid protein ได้มากกว่าผู้ที่ไม่มึคู่พันธุกรรม APOE-e4 อย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาของ Mayeux และคณะ[33] พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บทางสมองและมีคู่พันธุกรรม APOE-e4 มีโอกาสเกิดโรคสมองเสื่อม (Alzheimer's disease: AD) มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มึคู่พันธุกรรมดังกล่าวถึง 10 เท่า[33] จากการศึกษาวิจัยคู่พันธุกรรม APOE-e4 ในนักมวย 30 คน พบว่านักมวยที่มีคู่พันธุกรรม APOE-e4 จะมีอาการของ CTBI มากกว่านักมวยที่ไม่มึ[19] และพบว่านักมวยที่มี APOE-e4 มีประวัติหมดสตินานกว่า 7 วันมากกว่านักมวยที่ไม่มึถึง 5 เท่า ดังนั้นอาจสรุปได้ว่า คู่พันธุกรรม APOE-e4 น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องต่ออาการทางระบบประสาทในนักมวย

### โรคพาร์กินสันของโมฮัมมัด อาลี (Muhammad Ali's parkinsonism)

โรคพาร์กินสันในนักมวยได้รับการกล่าวถึงมากขึ้น เมื่อโมฮัมมัด อาลี (Muhammad Ali) แชมป์มวย รุ่นเฮฟวีเวท (Heavy weight) ชาวแอฟริกัน-อเมริกัน มีอาการของโรคพาร์กินสันเมื่ออายุได้ 38ปี หรือหลังจากชกมวย 15ปี อาการเริ่มต้นมาด้วยอาการพูดไม่ชัด (slurring of speech) และน้ำหนักลดลง 38 ปอนด์ เมื่อกลับไปเยือนดูวีดีโอการถ่ายทอดการชกมวยของเขาพบว่า โมฮัมมัด อาลี มีอาการเคลื่อนไหวช้ากว่าปกติ (Bradykinesia) และแสดงสีหน้าน้อยกว่าปกติ (Hypomimia) มา 3 ปีก่อนที่จะเลิกชกมวย ต่อมาจึงมีอาการเดินลำบาก เขียนหนังสือลำบาก จากการตรวจร่างกายพบว่า โมฮัมมัด มีอาการเคลื่อนไหวช้า และกล้ามเนื้อแข็งเกร็งข้างซ้าย มากกว่าข้างขวา ใบหน้าแสดงสีหน้าน้อยกว่าปกติ (facial masking) กล้ามเนื้อรอบดวงตาหดเกร็ง (blepharospasm) พูดไม่ชัด (severe dysarthria) มือสั่นขณะอยู่นิ่ง (resting tremor) และ มีการตอบสนองทางระบบประสาทส่วนกลาง Babinski signs ทั้งสองข้าง ความจำอยู่ในเกณฑ์ปกติ ภาพทางรังสีพบลักษณะของ Cavum septum pellucidum และรอยโรคที่ก้านสมองเล็กน้อย อาการทางการเคลื่อนไหวของโมฮัมมัด อาลีตอบสนองได้ดีต่อการรักษาด้วย L-dopa และการดำเนินโรคเป็นไปอย่างช้าๆในช่วง 10ปีที่ผ่านมา[34]

การบาดเจ็บที่ศีรษะกับการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิดอื่นๆ (Other movement disorders and head trauma)

นอกจากอาการของโรคพาร์กินสันแล้วยังพบการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิดอื่นๆ ภายหลังจากการได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะอย่างรุนแรง จากการศึกษาของ Krauss และคณะ พบว่าอาการเคลื่อนไหวผิดปกติพบได้ประมาณ 13-60% ของผู้ที่มีประวัติได้รับการบาดเจ็บรุนแรงที่ศีรษะ จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (Cohort study) ของผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บรุนแรงที่ศีรษะ 333 คน มี Glasgow Coma Scale (GCS) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการทางด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติ 22.6%[35] โดยผู้ป่วยมักมีอาการมากของการเคลื่อนไหวผิดปกติมากกว่าหนึ่งอาการ และอาการที่พบมากที่สุดคืออาการสั่น ดังตารางที่ 2.6

	Transient (%)	Persistent (%)
-Low-frequency intention tremor (2.5-4 Hz)	1.4	0.9
-Postural/ Kinetic tremor (2.5-4 Hz)	-	3.2
- Postural/ Intention tremor (>4Hz)	4.1	3.6
-Unclassified tremor	4.5	1.4
-Focal dystonia	0.5	1.8
-Hemidystonia	-	0.9
-Hemidystonia + contralateral focal dystonia	-	0.9
-Hemidystonia + cervical dystonia	-	0.5
-Stereotype	-	0.9
-Myoclonus	-	0.5
-Parkinsonism	-	0.9
-Paroxysmal hypogenic dyskinesias	-	0.5
-Hyperreflexia (exaggerated startle)	-	0.5

ตารางที่ 2.6 แสดงการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นๆที่พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บที่ศีรษะ[35]

### แบบสอบถามอาการของโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease questionnaires)

จากการศึกษาต้นแบบ พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ทราบว่าตนป่วยเป็นโรคพาร์กินสัน ทำให้ความชุกของโรคพาร์กินสันที่ตรวจพบได้มีจำนวนน้อยกว่าความเป็นจริง ดังนั้นการสอบถามข้อมูลอาการของโรคพาร์กินสันในประชากรทั่วไปเพื่อค้นหาผู้ป่วยที่มีอาการในระยะแรกจึงมีส่วนสำคัญในการประมาณความชุกของโรคพาร์กินสันที่แท้จริง ด้วยเหตุนี้จึงมีการสร้างแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการของโรคพาร์กินสันขึ้นมามากมาย โดยมีการทดสอบความไวและความจำเพาะต่อโรคพาร์กินสันต่างๆกันดังนี้

### แบบสอบถามอย่างสั้น [36]

ประกอบไปด้วยคำถามเพียง 2 ข้อได้แก่

1 Do you shuffle your feet and take tiny steps when you walk?

2 Do your hands, arms or legs ever shake?

จากการศึกษาในประเทศอังกฤษทำการศึกษาหาความชุกของโรคพาร์กินสันในประชากรที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป พบว่าแบบสอบถามนี้มีความไวและความจำเพาะดังนี้ [37]

Questions	Sensitivity	Specificity
Yes to either or both	0.95	0.28
Yes to question 2	0.77	0.45
Yes to question 1	0.59	0.70
Yes to both	0.41	0.86

ตารางที่ 2.7 แสดงค่าความไว และความจำเพาะของคำตอบจากแบบสอบถามอย่างสั้น [36]

### แบบสอบถามของ Mutch [36]

ประกอบไปด้วยคำถาม 8 ข้อ ที่ครอบคลุมอาการของโรคพาร์กินสันที่พบบ่อย แบบสอบถามของ Mutch นี้ให้ผู้ทดสอบทำด้วยตนเอง พบว่าคำถามเกี่ยวกับอาการสันเป็นคำถามที่ดีที่สุดในการแยกผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นโรคออกจากกลุ่มควบคุม

#### Mutch questionnaire

- 1 Do your arms or your legs ever shake?
- 2 During the day do your muscles ever feel stiff and aching apart from after exercise?
- 3 Do you find it difficult to get up out of a chair?
- 4 Do you shuffle when you walk?
- 5 Have you difficulty turning in bed?
- 6 Has your writing become smaller?
- 7 Do you find it difficult to open jars (other than new) or use a screwdriver or fasten the small buttons on your shirt or blouse?
- 8 Do you lose your balance when turning?

ในประเทศสเปนได้มีการนำแบบสอบถามนี้ไปใช้พบว่ามีความไว 91% และความจำเพาะ 92% ซึ่งสูงกว่าการใช้แบบสอบถามของ WHO เล็กน้อย และจากการศึกษาในประเทศอังกฤษที่ทำการศึกษาค้นหาความชุกของโรคพาร์กินสันในประชากรที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป โดยการส่งแบบสอบถาม พบว่าแบบสอบถามนี้มีความไวและความจำเพาะดังนี้ [37]

Total number of positive answers	Sensitivity	Specificity
$\geq 1$	1	0.13
$\geq 2$	0.87	0.28
$\geq 3$	0.79	0.41
$\geq 4$	0.67	0.54
$\geq 5$	0.54	0.66
$\geq 6$	0.44	0.79
$\geq 7$	0.21	0.90
$\geq 8$	0.05	0.98

ตารางที่ 2.8 แสดงค่าความไว และความจำเพาะของคำตอบจากแบบสอบถามของ Mutch [37]

### แบบสอบถามของ Tanner[38]

เป็นแบบสอบถามที่ประยุกต์มาจากแบบสอบถามของ Mutch เพื่อให้เหมาะสมกับการใช้ในการสอบถามอาการของโรคพาร์กินสันทางจดหมายมากขึ้น โดยประกอบไปด้วยคำถาม 9 ข้อดังนี้

	Duarte weighting	Sevillano weighting
1 Do you have trouble arising from a chair?	6	9
2 Is your hand writing smaller than it once was?	7	8
3 Do people tell you that your voice is softer than it once was?	8	6
4 Is your balance, when walking poor?	9	9
5 Do your feet suddenly seem to freeze in doorways?	6	8
6 Does your face seem less expressive than it used to?	6	5
7 Do your arms and legs shake?	9	9
8 Do you have trouble buttoning buttons?	8	9
9 Do you shuffle your feet and take tiny steps when you walk?	8	9

ตารางที่ 2.9 แสดงแบบสอบถามของ Tanner และการให้คะแนน [38]

โดย Duarte[39] และ Sevillano[40] ได้ให้น้ำหนักของคำถามของแบบสอบถามของ Tanner ต่างกันดังตารางข้างต้น และจากการศึกษาในประเทศอังกฤษ พบว่าแบบสอบถามนี้มีความไวและความจำเพาะดังนี้ [37]

Total number of positive answers	Sensitivity	Specificity
$\geq 1$	1	0.18
$\geq 2$	0.90	0.33
$\geq 3$	0.77	0.49
$\geq 4$	0.67	0.66
$\geq 5$	0.51	0.78
$\geq 6$	0.36	0.89
$\geq 7$	0.21	0.93
$\geq 8$	0.08	0.98
$\geq 9$	0	0.99
Duarte weighted score $\geq 30$	0.64	0.66
Duarte weighted score $\geq 42$	0.36	0.89
Sevillano weighted score $\geq 30$	0.67	0.66
Sevillano weighted score $\geq 42$	0.46	0.82

ตารางที่ 2.10 แสดงค่าความไว และความจำเพาะของคำตอบจากแบบสอบถามของ Tanner[37]