

ความสัมพันธ์ของความเครียดกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์

พัชรินทร์ ไธสงค์

กลุ่มวิชาวิทยาศาสตร์พื้นฐาน คณะบริหารธุรกิจและวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ

โรคอัลไซเมอร์ถึงแม้ยังไม่พบสาเหตุแน่ชัด แต่มีหลายรายงานพบว่าการมีความเครียดเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ และนำไปสู่การเกิดโรคอื่น ๆ อีกมาก ความเครียดทำให้เซลล์ประสาทของสมองเสื่อมโดยเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ ความจำ และพฤติกรรม ซึ่งบริเวณเหล่านี้ถูกตรวจการทำงานในการตอบสนองต่อความเครียด ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการแปรปรวนและมีพฤติกรรมก้าวร้าว นอกจากนี้ความเครียดที่เพิ่มขึ้นทำให้ความรุนแรงของอาการเพิ่มขึ้น ในอีกทางหนึ่งมีการศึกษาพบว่าระดับความเครียดที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองเสื่อม และโรคอัลไซเมอร์ในเวลาต่อมา มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ที่เป็นโรคเครียดภายหลังผ่านเหตุการณ์ร้ายแรง พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม ในบทความนี้ได้แสดงถึงวงจรความเกี่ยวข้องของระบบประสาทและต่อมไร้ท่อที่ถูกกระตุ้นโดยความเครียดซึ่งนำไปสู่การเกิดโรคอัลไซเมอร์ และความสัมพันธ์ของความเครียดและความวิตกกังวลกับโรคอัลไซเมอร์ การเพิ่มขึ้นของความเครียดเพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพในสมองซึ่งนำไปสู่การเกิดโรคอัลไซเมอร์ **เชียงใหม่เวชสาร 2563;59(4):253-66.**

คำสำคัญ: โรคอัลไซเมอร์ ความเครียด โรควิตกกังวล โรคเครียดภายหลังผ่านเหตุการณ์ร้ายแรง กลูโคคอร์ติคอยด์ คอร์ติซอล

บทนำ

รายงานจากสมาคมอัลไซเมอร์นานาชาติ (Alzheimer's Disease International: ADI) เมื่อปี ค.ศ. 2016 พบทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease: AD) จำนวน 47 ล้านคน คาดว่าจะเพิ่มเป็น 131 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2050 (1) สำหรับประเทศไทย มีรายงานจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) เมื่อปี ค.ศ. 2015 พบมีจำนวนผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ประมาณ 600,000 คน และคาดว่าในปี ค.ศ. 2030 จำนวนจะเพิ่มสูงขึ้นเป็น 1,117,000 คน (2) โรคอัลไซเมอร์ ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่แน่ชัด การเผชิญปัญหา

ทางด้านต่าง ๆ จากการเปลี่ยนแปลงในสังคมโลกที่รวดเร็ว ส่งผลให้มีความเครียดในการปรับตัวเพื่อรับกับการเปลี่ยนแปลงนั้น ซึ่งแต่ละบุคคลมีวิธีการจัดการกับปัญหาในรูปแบบที่แตกต่างกัน หากปัญหานั้นไม่ได้รับการแก้ไขเรื้อรังเป็นเวลานาน ก็จะทำให้เกิดความเครียดขึ้นได้ ช่วงปลายปี ค.ศ. 2019 ได้เกิดโรคระบาดอย่างรุนแรงจากไวรัสสายพันธุ์ใหม่ โดยเริ่มระบาดจากเมืองอู่ฮั่น มณฑลหูเป่ย์ประเทศจีน ซึ่งองค์การอนามัยโลกให้ชื่อว่าไวรัส Covid-19 และได้ระบาดไปทั่วโลกมีผู้ติดเชื้อหลายล้านคน และเสียชีวิตหลายแสนคน การระบาดกระจายไป

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ: พัชรินทร์ ไธสงค์, คณะบริหารธุรกิจและวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ

อำเภอเมืองจังหวัดเชียงใหม่ 50000, ประเทศไทย

อีเมล: noipat9@gmail.com

วันรับเรื่อง 26 เมษายน 2563, **วันส่งแก้ไข** 5 สิงหาคม 2563, **วันยอมรับการตีพิมพ์** 19 สิงหาคม 2563



ทั่วโลกอย่างรวดเร็วส่งผลให้แต่ละประเทศมีนโยบายต่าง ๆ เพื่อควบคุมการแพร่เชื้อ ทำให้มีผลกระทบโดยตรงต่อเศรษฐกิจ ผู้คนตกงาน มีความยากลำบากในการครองชีพและการดูแลตนเองเพื่อให้ปลอดภัยจากการติดเชื้อ การดูแลผู้ติดเชื้อที่มากเกินไปกำลังปกติที่จะรับไหวอย่างเห็นได้ชัดของบุคลากรทางการแพทย์ บางประเทศได้สูญเสียบุคลากรเหล่านี้จากการติดเชื้อจากการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคนี ซึ่งโรคระบาดไวรัส Covid-19 ทำให้เกิดปัญหาต่าง ๆ มากมายทำให้ประชาชนมีความเครียดเพิ่มขึ้น ดังนั้นการปรับตัวเพื่อรับมือกับความเครียดจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในสถานการณ์ปัจจุบัน บทความนี้ได้แสดงความสัมพันธ์ของความเครียด และโรควิตกกังวล กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ วงจรความเครียด การตอบสนองของร่างกาย อาการแสดงของผู้ที่เกิดความเครียด หรือความวิตกกังวล โดยเฉพาะความสัมพันธ์ของโรคเครียดที่ผ่านเหตุการณ์ร้ายแรง (post-traumatic stress disorder: PTSD) กับความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองเสื่อม (dementia) และโรคอัลไซเมอร์ เพื่อระบบบริการสาธารณสุขจะได้เตรียมการบริหารจัดการดูแลผู้ป่วยที่จะเพิ่มขึ้นต่อไป

ความหมายของความเครียด (stress)

Hans Selye ได้ให้คำจำกัดความของความเครียดว่า “ความเครียดเป็นกลุ่มอาการตอบสนองของร่างกายที่เกิดขึ้นอย่างไม่จำเพาะเจาะจงต่อสิ่งที่มาคุกคามหรืออันตราย โดยสิ่งนั้นมีสาเหตุหรือผลมาจากสิ่งที่พึงประสงค์หรือไม่พึงประสงค์ก็ตาม” เรียกว่า general adaptation syndrome (3) ซึ่งเป็นการตอบสนองทางสรีรวิทยา (physiological) และทางจิตวิทยา (psychological) ต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจากปัจจัยภายนอก ได้แก่ ปัญหาในครอบครัว ปัญหาทางเศรษฐกิจ การไม่มีงานทำ การสูญเสียบุคคลในครอบครัว และจากปัจจัยภายในร่างกายและจิตใจ ได้แก่ การเจ็บป่วยเรื้อรัง หรือการเจ็บป่วยด้วยโรคร้ายแรง หรือการป่วยทางจิต

ประเภทของความเครียด

ความเครียดแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

1. ความเครียดเฉียบพลัน (acute stress) เป็นความเครียดที่เกิดขึ้นกะทันหัน เช่น การตกใจจากเสียงดังต่าง ๆ ร่างกายพบกับสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนไป เช่น ความร้อน ความเย็น ความเครียดประเภทนี้ร่างกายจะค่อย ๆ ปรับให้เข้าสู่ภาวะปกติได้เองซึ่งเป็นการรักษาดุลยภาพ (homeostasis) ของร่างกายมนุษย์
2. ความเครียดเรื้อรัง (chronic stress) เป็นความเครียดที่สะสมเป็นระยะเวลานาน เช่น ปัญหาในครอบครัว ปัญหาในการทำงาน ปัญหาทางเศรษฐกิจ ความเครียดประเภทนี้กำจัดออกได้ยากหากปล่อยทิ้งไว้นานร่างกายไม่สามารถรักษาดุลยภาพให้อยู่ในภาวะปกติได้ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์และบุคลิกภาพ ซึ่งอาการของความเครียดนี้จะรุนแรงกว่าความเครียดชนิดเฉียบพลัน

ผลกระทบของความเครียด ส่งผลกระทบต่อทางด้านร่างกาย จิตใจ อารมณ์ และพฤติกรรม ดังนี้

1. ด้านร่างกาย ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น กระเพาะอาหารมีการหลั่งกรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid: HCl) มากกว่าปกติ หากความเครียดสะสมเป็นเวลานานทำให้ลดการสร้างเม็ดเลือดขาว ทำให้ภูมิคุ้มกันในร่างกายลดลง นำไปสู่การเกิดโรคต่าง ๆ ได้ง่ายขึ้น ภาวะเครียดทำให้ร่างกายหลั่งฮอร์โมนกลุ่ม glucocorticoids (GC) โดยเฉพาะ cortisol มากขึ้น โดยฮอร์โมนกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ควบคุมเมตาบอลิซึมของสารอาหารต่าง ๆ ในร่างกาย ซึ่งคนที่มีความเครียดเรื้อรัง เช่น เบาหวาน ฮอร์โมนนี้จะกระตุ้นให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นผิดปกติ มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าความเครียดส่งผลกระทบต่อการทำงานของโรค เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจ โรคหลอดเลือด โรคทางระบบประสาท รวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ (4-8)

2. ด้านจิตใจและอารมณ์ ทำให้ขาดสมาธิและความระมัดระวัง หลงลืม ไม่สนใจสิ่งแวดล้อมสูญเสียความเชื่อมั่นในตนเอง หากเครียดเป็นระยะเวลานาน ร่างกายจะหลั่ง cortisol เพิ่มมากขึ้น ฮอร์โมนนี้ถ้ามีมากจะทำให้เซลล์ประสาทของสมองเสื่อมสภาพลง โดยเฉพาะสมองส่วนที่ควบคุมเกี่ยวกับ จิตใจและอารมณ์ (9)

3. ด้านพฤติกรรม ผู้มีความเครียดอาจมีพฤติกรรมที่แตกต่าง เช่น หิวตลอดเวลา หรือเบื่ออาหารนอนหลับยากหรือนอนไม่หลับหลายคืนติดต่อกัน (insomnia) ซึ่งเกิดได้จากภาวะเครียด ความวิตกกังวล และภาวะซึมเศร้า โดยความเครียดจะกระตุ้นการทำงานร่วมกันของสมองที่เรียกว่า hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ทำให้รบกวนการนอนหลับในเวลากลางคืน (10) ซึ่งบางคนอาจเปลี่ยนพฤติกรรมไปในทางที่ผิด เช่น ดื่มสุรา ดิทยา เสพติด เล่นการพนัน ก้าวร้าว ทำร้ายตนเองและผู้อื่นได้

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease: AD)

โรคอัลไซเมอร์ถูกค้นพบโดย Alois Alzheimer ซึ่งเป็นจิตแพทย์ (psychiatrist) และนักประสาทกายวิภาคศาสตร์ (neuroanatomist) ชาวเยอรมัน โดยได้รายงานเรื่อง “A peculiar severe disease process of the cerebral cortex” ในการประชุมวิชาการ “The 37th Meeting of South-West German Psychiatrists in Tübingen” ในปี ค.ศ. 1906 จากการตรวจเนื้อเยื่อสมองของผู้เสียชีวิตเพศหญิง อายุ 50 ปี ซึ่งก่อนนั้นมีอาการผิดปกติทางจิต โดยมีอาการหวาดระแวง (paranoia) การนอนหลับผิดปกติ ความจำลดลง ก้าวร้าว อารมณ์แปรปรวน สับสน และเสียชีวิตใน 5 ปี ต่อมา พบว่ามี abnormal clumps ซึ่งปัจจุบันเรียกว่า amyloid plaques ในเนื้อสมองเป็นจำนวนมากและพบ tangled bundles of fibers ซึ่งปัจจุบันเรียกว่า neurofibrillary, or tau tangles

และต่อจากนั้นมีการเผยแพร่รายงานผู้ป่วยอีก 3 ราย ในปี ค.ศ. 1909 และอีก 1 ราย ในปี ค.ศ. 1911 Alzheimer ได้เสียชีวิตในปี ค.ศ. 1915 อายุ 51 ปี ไม่นานหลังจากได้รับตำแหน่งประธานสาขาจิตเวชศาสตร์ใน Breslau และช่วงเวลานานก่อนที่ชื่อของเขาจะกลายเป็นคำศัพท์ที่ใช้กันทั่วไปในโรคนี้ (11) โรคอัลไซเมอร์เป็นการเสื่อมสภาพของเซลล์ประสาทเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 70) ของกลุ่มโรคสมองเสื่อม โดยส่งผลให้เกิดการสูญเสียความจำ ความบกพร่องทางสติปัญญา การคำนวณ บุคลิกภาพ พฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปส่งผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน (12,13) โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคืออายุที่มากขึ้น ซึ่งไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดทั้งนี้พบการผ่าเหล่าของยีนที่สร้างโปรตีน ทำให้มีการสร้าง beta-amyloid peptide ที่มีจำนวนกรดอะมิโน 42 ตัว มีลักษณะหนาแน่นกว่าปกติที่บริเวณเนื้อเยื่อภายนอกเซลล์ประสาท (extracellular amyloid β) ซึ่งทำให้เกิดการสูญเสียการสื่อสารการเชื่อมโยงของเซลล์ประสาท (synapse) และภายในเซลล์ประสาทมีการสร้าง neurofibrillary tangles (NFTS) ที่เกิดจากความผิดปกติของ tau protein (hyperphosphorylated tau protein) ที่เป็นส่วนประกอบของแท่ง microtubule (microtubule-associated protein: MAP) พบมากบริเวณ axon ทำให้เซลล์ประสาทเกิดการอักเสบและเสื่อมสภาพเป็นอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะเซลล์ประสาทของสมองส่วนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับความรู้สึก อารมณ์และพฤติกรรม ซึ่งมีความสัมพันธ์กับอาการของโรคอัลไซเมอร์ (14,15)

การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์

เมื่อปี ค.ศ. 2018 National Institute on Aging and Alzheimer's Association Research Framework ได้ปรับการวินิจฉัยใหม่ ซึ่งจากเดิมใช้การแสดงผลมาช่วยในการวินิจฉัยโรค ปรับใหม่โดยการนำ

หลักฐานทางด้านชีวภาพ (biomarker) เพื่อช่วยให้การวินิจฉัยโรคได้แม่นยำขึ้นนอกจากที่จะใช้อาการทางคลินิก โดยคำจำกัดความใหม่จะการใช้การเปลี่ยนแปลงทาง biomarker ที่ผิดปกติของสมองเท่านั้น ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางอาการและอารมณ์ได้ถูกเอาออกจากคำจำกัดความและไปอยู่ในอาการของโรคอัลไซเมอร์ คำจำกัดความทางดัชนีชีวภาพใหม่นี้คือ “Beta Amyloid- Tau pathology-Neurodegeneration (ATN)” ซึ่ง beta amyloid และ tau pathology ทั้งคู่สามารถวัดได้จากนิวเคลียร์สแกน (PET scan) หรือจากการเจาะน้ำไขสันหลัง ส่วน neurodegeneration or neuronal injury and dysfunction คือการถูกทำลายหรือกระบวนการที่นำไปสู่การฝ่อของสมอง สามารถวัดได้จาก MRI scan หรือจากการเจาะน้ำไขสันหลัง ถ้าพบเฉพาะ amyloid ก็จะเป็นเพียงส่วนหนึ่งในพยาธิสภาพของ Alzheimer’s pathologic change แต่จะต้องมีทั้ง amyloid และ tau จึงจะเรียก Alzheimer’s disease การเปลี่ยนแปลงนี้แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของทั้งสองโปรตีนผิดปกติ การอธิบายโรคของผู้ป่วยก็จะเปลี่ยนเช่นกันเดิมผู้ป่วยที่มีภาวะความผิดปกติเล็กน้อยของความสามารถของสมองแต่ยังใช้ชีวิตประจำวันได้ปกติที่เรียกว่า mild cognitive impairment (MCI) ตอนนี้กลายเป็น Alzheimer’s disease with mild cognitive change เหตุผลที่เปลี่ยนในจุดนี้คือน่าจะเป็นการที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการตรวจแบบละเอียดได้ง่ายขึ้น การใช้หลัก ATN ทำให้การวินิจฉัยแม่นยำยิ่งขึ้นเพราะอาจจะมีโรคสมองชนิดอื่นที่มีอาการคล้ายกับโรคอัลไซเมอร์ได้ ฉะนั้นการแยกอาการของโรคออกไปจากคำจำกัดความจะช่วยลดความสับสนในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ได้ (16)

อาการของโรคอัลไซเมอร์

อาการทั่วไปแบ่งเป็น 3 ระยะคือ (17,18)

1. ระยะแรก (early symptoms) ผู้ป่วยมีความจำลดลง โดยเฉพาะความจำหรือเหตุการณ์ปัจจุบัน เช่น ชอบถามซ้ำ พุดซ้ำ ๆ เรื่องเดิม คิดคำพูดไม่ออก ลืมชื่อสิ่งของหรือชื่อสถานที่ สับสนทิศทาง เริ่มเครียด อารมณ์เสียง่ายและซึมเศร้า แต่ยังสามารถและทำกิจวัตรประจำวันได้ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์มีภาวะของโรคซึมเศร้าร้อยละ 52

2. ระยะกลาง (middle stage symptoms) ผู้ป่วยมีอาการชัดเจนขึ้น ความจำลดลงอย่างมาก เช่น จำเพื่อนหรือบุคคลในครอบครัวของตนเองไม่ได้ ไม่รู้จักวัน เวลา นอนกลางวันไม่นอนตอนกลางคืน เดินออกจากบ้านไปโดยไม่จุดหมาย พฤติกรรมเปลี่ยนไปมากจากที่เป็นคนใจเย็นก็กลายเป็นหงุดหงิดฉุนเฉียว ก้าวร้าว พุดจาหยาบคาย หรือจากที่เป็นคนอารมณ์ร้อนก็กลับกลายเป็นเจี๊ยบขริบ คิดอะไรที่ไม่ถูกต้อง ไม่อยู่ในโลกของความจริง เช่น คิดว่าจะมีคนมาฆ่า มาขโมยของ คิดว่าคู่สมรสนอกใจ ซึ่งเป็นอาการที่ยากต่อการดูแลและเข้าใจ และเมื่อเวลาผ่านไปผู้ป่วยจะเริ่มมีปัญหาในการใช้ชีวิตประจำวันซึ่งจำเป็นต้องมีผู้ดูแล

3. ระยะท้าย (later symptoms) ผู้ป่วยอาการแย่ลง ตอบสนองต่อสิ่งรอบข้างน้อยลง รับประทานได้น้อยลง น้ำหนักลด ควบคุมการขับถ่ายไม่ได้ สุขภาพทรุดโทรมลงคล้ายผู้ป่วยติดเตียง เคลื่อนไหวน้อยลงหรือไม่เคลื่อนไหวเลย ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ ไม่พุดจา ภูมิคุ้มกันอ่อนแอซึ่งมักนำไปสู่การติดเชื้อและเสียชีวิตในที่สุด โดยระยะเวลาทั้งหมดตั้งแต่แรกวินิจฉัยจนเสียชีวิตเฉลี่ยประมาณ 8-10 ปี

ความสัมพันธ์ของความเครียดและการตอบสนองของร่างกาย

ความเครียดทำให้ร่างกายมีการตอบสนองทางสรีรวิทยากระตุ้นการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ เพื่อตอบสนองต่อความเครียด แต่ความเครียดที่มากขึ้นและเรื้อรัง ร่างกายปรับตัวจนเกิดเป็นวงจรร้ายของความเครียด (vicious cycle of stress) ซึ่งส่งผลทำให้เกิดโรคต่าง ๆ โดยเฉพาะโรคทางจิตประสาท วิตกกังวล หรือโรคซึมเศร้า ซึ่งโรคต่าง ๆ เหล่านี้พบรายงานว่ามี ความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในเวลาต่อมา (3) ร่างกายมีการตอบสนองต่อความเครียด (physiological stress response) โดยมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นตามแนวแกนที่เรียกว่า hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ซึ่งขึ้นอยู่กับความเรื้อรัง ความถี่ และความรุนแรงของความเครียด (19-21) โดยกลไกการตอบสนองนี้ถูกควบคุมโดยระบบประสาทอัตโนมัติและฮอร์โมนจากต่อมไร้ท่อ ซึ่งการตอบสนองต่อความเครียด (stress response) ประกอบด้วย 3 ระยะดังนี้

1. ระยะเตรียมพร้อม (alarm stage) เมื่อร่างกายรับรู้ถึงอันตรายนั้น ร่างกายจะเตรียมพร้อมสำหรับจัดการกับอันตรายแบบอัตโนมัติ ทำให้ร่างกายเกิดอาการที่เรียกว่า “สู้ หรือหนี (fight or flight)” สมอส่วน hypothalamus จะกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ส่งสัญญาณไปกระตุ้นต่อมหมวกไตส่วนใน (adrenal medulla) ให้หลั่ง epinephrine และ norepinephrine ออกมาทำให้ร่างกายเกิดการเปลี่ยนแปลง เช่น ระดับกลูโคสในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น หายใจเร็วขึ้น ม่านตาขยาย อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น แรงดันเลือดสูงขึ้น เลือดไปเลี้ยงที่กล้ามเนื้อลายมากขึ้น เป็นการเตรียมร่างกายให้พร้อมที่จะสู้หรือหนี (22)

2. ระยะต่อต้าน (resistance stage) ร่างกายจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยาในแกน HPA เพื่อ

พยายามต่อต้านกับความเครียดเพื่อให้ร่างกายอยู่ในภาวะสมดุล แต่หากความเครียดนั้นเกิดสะสมอยู่เป็นระยะเวลานานสมอส่วน hypothalamus จะหลั่งฮอร์โมน corticotropin-releasing hormone (CRH) ไปกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) ให้หลั่งฮอร์โมน adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ออกมากระตุ้นต่อมหมวกไตส่วนนอก (adrenal cortex) ให้หลั่งฮอร์โมนกลุ่ม glucocorticoids ในมนุษย์คือ cortisol เพิ่มขึ้นส่งผลให้ร่างกายค่อย ๆ ปรับตัวเพื่อรักษาสภาพของร่างกายให้เป็นปกติ การต่อต้านต่อความเครียด ส่งผลให้ร่างกายเปลี่ยนแปลง เช่น มีความดันโลหิตสูงขึ้น กรดอะมิโนในเลือดมีความเข้มข้นมากขึ้น ร่างกายปล่อยกรดไขมันเพิ่มขึ้น สร้างกลูโคสจากสารที่ไม่ใช่กลุ่มคาร์โบไฮเดรตโดยสร้างจากโปรตีนและไขมันเพิ่มขึ้น การเพิ่มขึ้นอย่างมากของ cortisol ทำให้ภูมิคุ้มกันในร่างกายลดลง ทำให้เกิดโรคได้ง่าย (22)

3. ขั้นหยุดการทำงาน (exhaustion stage) ถ้าร่างกายอยู่ในภาวะเครียดเป็นระยะเวลานาน การปรับสมดุลในขั้นตอนที่ 2 ไม่สามารถทำให้ร่างกายรักษาสภาวะสมดุลได้ การเครียดนาน ๆ ทำให้กลไกยับยั้งการหลั่ง cortisol ไม่ทำงาน ส่งผลให้ cortisol ถูกหลั่งออกมามากเกินไปทำให้เกิดการทำลายเซลล์ประสาทในสมอส่วน hippocampus, amygdala และ prefrontal cortex ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ ความจำ อารมณ์และพฤติกรรม (4,8,23,24) ซึ่งพบว่า มีระดับ cortisol สูงขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น PTSD ผู้ที่เป็นโรควิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety disorders) และผู้ป่วยโรคจิต (neuroticism) (25)

มีการทดลองในสัตว์พบระดับ cortisol สูงขึ้นในหนูที่ทำให้เกิดความเครียดนาน ๆ และพบว่า การให้ยา dexamethasone ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม glucocorticoid ในหนูที่เป็นโรคอัลไซเมอร์พบว่า amyloid plaques มีเพิ่มขึ้นในเนื้อเยื่อสมอง (4,26) นอกจาก

นี้มีรายงานว่า การรักษาโรคเครียดเรื้อรังในหนูด้วย glucocorticoid กระตุ้นการสร้าง hyperphosphorylation of tau ซึ่งทำให้เกิด neurofibrillary tangles (27) มีรายงานว่า การเปลี่ยนแปลงของ HPA เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะ oxidative stress คือ ภาวะที่มีอนุมูลอิสระมากเกินไป แต่ปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระไม่เพียงพอส่งผลให้เกิดการทำลาย ดีเอ็นเอ โปรตีน ไขมัน และโมเลกุลอื่น ๆ เป็นการ ทำลายแบบ oxidative damage หากเกิดต่อเนื่อง เรื้อรังจะทำให้เสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง โรคหัวใจ ขาดเลือด โรคเบาหวาน และโรคทางระบบประสาท รวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ (28) มีรายงานการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีความปกติด้านความจำ จำนวน 1,865 ราย พบว่าการเพิ่มขึ้นของ cortisol สามารถพยากรณ์การเกิดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ได้ล่วงหน้า 6 ปี (29) พบรายงานว่า ในผู้ที่ เป็น mild cognitive impairment (MCI) มีระดับของ cortisol สูงมากกว่าผู้ที่ไม่เป็น MCI (30) นอกจากนี้ยังมีการ ศึกษาเกี่ยวกับ microglia ซึ่งเป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันที่ โตเด่นของระบบประสาทส่วนกลางที่มีบทบาท สำคัญทางชีววิทยาที่จำเป็นสำหรับการรักษาภาวะ สมดุลของระบบประสาท มีการทำงานอย่างยอดเยี่ยม ในการตอบสนองต่อความเครียดเรื้อรัง เป็นสื่อกลาง ในการเชื่อมโยงของเซลล์ประสาท รวมทั้งด้านการ เรียนรู้และความทรงจำ การสูญเสียการทำงานของ microglia ทำให้เกิดการเสื่อมภายในเซลล์ประสาท (intraneuronal neurofibrillary degeneration : NFD) ซึ่งนำไปสู่การเกิดภาวะสมองเสื่อมตามมา (31,32)

ความสัมพันธ์ของ PTSD กับ การเกิดโรคอัลไซเมอร์

โรคเครียดภายหลังผ่านเหตุการณ์ร้ายแรง เกิดหลังจากผู้ป่วยได้สัมผัสกับเหตุการณ์ที่กระทบกระเทือนจิตใจ เช่น ภัยพิบัติ การก่อการจลาจล การฆาตกรรม

สงคราม อุบัติเหตุ การถูกทำร้ายทางร่างกายหรือทางเพศ เป็นต้น ซึ่งคนที่ต้องเผชิญอยู่กับเหตุการณ์นั้น ๆ รอดชีวิตมาได้ หรือเป็นผู้ที่สูญเสียบุคคลอันเป็นที่รักในเหตุการณ์นั้น ๆ ทำให้เกิดมีความเครียดทางด้านจิตใจชนิดรุนแรงมากอาจมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน โดยมีระยะเวลาของความผิดปกติดังนี้

1. ระยะเวลาความเครียดแบบเฉียบพลัน (acute stress disorder: ASD) ระยะเวลาความเครียดแบบเฉียบพลันจะเกิดขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์แรก หรือประมาณ 1 เดือนหลังจากผ่านเหตุการณ์ร้ายแรง โดยผู้ป่วยจะมีอาการตอบสนองคือ กลัว สิ้นหวัง หรือสับสน

2. ระยะเวลาผิดปกติทางจิตใจ เป็นระยะที่ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ PTSD แล้ว โดยผู้ป่วยจะรู้สึกโศกเศร้า มีความบกพร่องในการเข้าสังคม ประสิทธิภาพในการทำงานลดลง ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะนี้จะแสดงอาการออกมาภายใน 6 เดือนหลังจากเกิดเหตุการณ์รุนแรง หรืออาจเกิดขึ้นช้ากว่านั้นก็ได้ตามแต่สถานการณ์ หากอาการของ PTSD มีระยะเวลามากกว่า 3 เดือน แพทย์จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น PTSD แบบเรื้อรัง

อาการของ PTSD

เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะ PTSD สามารถแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มอาการดังนี้ (20,33)

1. รู้สึกว่าได้กลับไปอยู่ในเหตุการณ์นั้นอีกครั้ง (re-experiencing) ผู้ป่วยอาจเห็นภาพเหตุการณ์ร้ายแรงซ้ำ ๆ เห็นภาพหลอน ผันร้ายและนึกถึงเหตุการณ์นั้นอยู่เสมอ อาจรู้สึกทุกขใจอย่างมากหากถูกสิ่งใดกระตุ้นให้นึกถึงเหตุการณ์ หรือหากเป็นวันครบรอบของเหตุการณ์นั้น

2. ไวต่อสิ่งกระตุ้น (hyperarousal) ผู้ป่วยอาจแสดงอารมณ์ต่าง ๆ อย่างรุนแรง นอนหลับยาก หงุดหงิด โมโหรุนแรง ไม่มีสมาธิจดจ่อกับสิ่งใดสิ่งหนึ่ง รวมทั้งมีอาการตื่นตัวมากเกินไป รู้สึกหวาดระแวงและ

ตกใจง่าย หรืออาจมีพฤติกรรมบางอย่างที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพ เช่น การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป หรือการขับรถเร็ว เป็นต้น

3. หลีกเลียงสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ (avoidance/numbing) ผู้ป่วยอาจพยายามหลีกเลียงคนหรือสถานที่ที่ทำให้นึกถึงเหตุการณ์หรือการบาดเจ็บในครั้งนั้น และพยายามไม่คิดหรือไม่พูดถึงเหตุการณ์นั้นอีก บางคนอาจจัดการกับความรู้สึกเหล่านี้โดยการพยายามไม่รู้สึกละเลย

4. มีความคิดในแง่ลบและมีอารมณ์ขุ่นมัว (cognition and mood symptoms) ผู้ป่วยอาจมีความคิดที่บั่นทอนจิตใจเกี่ยวกับตัวเองหรือผู้อื่น เช่น เกิดความรู้สึกผิด มีความกระวนกระวายใจ ตำหนิตัวเอง รู้สึกอาย รู้สึกสิ้นหวัง มีพฤติกรรมแยกจากครอบครัวและกลุ่มเพื่อน ไม่สนใจกิจกรรมที่เคยชอบทำ ไม่ร่าเริงแจ่มใส รู้สึกไม่มีความสุข บางกรณีผู้ป่วยอาจมีปัญหาเกี่ยวกับความทรงจำด้วย อาการทางร่างกายอื่น ๆ ผู้ป่วยอาจมีอาการต่าง ๆ เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ มึนงง หน้ามืด เป็นลม เหงื่อออก คลื่นไส้ ท้องเสีย ตัวสั่น ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว หายใจถี่ และกล้ามเนื้อเกร็ง เป็นต้น

ความสัมพันธ์ของ PTSD กับภาวะสมองเสื่อมในประชากรทั่วไป

Wang และคณะ ศึกษาความสัมพันธ์ของโรค PTSD กับภาวะสมองเสื่อม ในประชากรชาวไต้หวันที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PTSD ข้อมูลช่วงระหว่างปี ค.ศ. 2001-2009 พบว่า PTSD มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้ในระยะต่อมา 4.37 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เป็น PTSD (34) Flatt และคณะ ศึกษาในชาวอเมริกันจำนวน 499,844 ราย ในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1996 ถึงปี ค.ศ. 2001 ในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป มีผู้ที่เป็น PTSD จำนวน 1,147 ราย พบว่าภายหลังการติดตามผลเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 8 ปี พบว่า

ผู้ที่เป็น PTSD มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมในเพศหญิง 1.59 เท่า ส่วนในเพศชายมีความเสี่ยง 1.96 เท่า (ตารางที่ 1) และพบว่ามีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมเป็นสองเท่าในผู้ที่เป็น PTSD และเกิดภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย (females: HR = 2.08; 95% CI = 1.66-2.59; males: HR = 2.06; 95% CI = 1.47-2.91) (35) และมีรายงานการศึกษาแบบ systematic review จากจำนวน 50 รายงาน ในช่วงปี ค.ศ. 2009-2019 พบว่ามี inflammatory markers บริเวณสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ ความเครียด และอารมณ์ ได้แก่ ส่วน amygdala, hippocampus และ frontal cortex ในผู้ที่เป็น PTSD (36)

ความสัมพันธ์ของ PTSD กับภาวะสมองเสื่อมในทหารผ่านศึก

มีการศึกษาความสัมพันธ์ของโรค PTSD กับภาวะสมองเสื่อมในทหารผ่านศึก แบบ retrospective cohort study ข้อมูลจากองค์การทหารผ่านศึกของสหรัฐอเมริกา (Department of Veterans Affairs medical centers in the United States) ในผู้ป่วย PTSD ที่มีอายุ 55 ปีขึ้นไปอายุเฉลี่ย 68.8 ปี จำนวน 53,155 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็น PTSD จำนวน 127,938 ราย ซึ่งได้จำแนกผู้ป่วยตามรายกลุ่มย่อย เช่น เชื้อชาติ เพศ การศึกษา รายได้ รวมทั้ง neuropsychiatric symptom (NPS) และการรักษาทางการแพทย์แล้ว พบว่าผู้ป่วย PTSD เกิดภาวะสมองเสื่อมมากกว่าผู้ที่ไม่เป็น PTSD สองเท่า และร้อยละ 10.6 เกิดภาวะสมองเสื่อมหลังจากเป็น PTSD 7 ปี (37) และมีรายงานการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในทหารผ่านศึก จำนวน 182,879 ราย อายุ 55 ปีขึ้นไป โดยเป็นนักโทษในสงคราม (prisoners of war: POWs) จำนวน 484 ราย พบว่า มีทหารผ่านศึกจำนวน 150 ราย เป็น PTSD พบผู้ที่เป็น POWs ร่วมกับ PTSD มีความเสี่ยงต่อภาวะสมอง

เสื่อมเป็นสองเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เป็น PTSD (38) (ตารางที่ 1) มีการศึกษาความสัมพันธ์ของความเครียดทางจิตกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในทหารผ่านศึกจากสงครามจาก Afghanistan war และ Iraq war รวมทั้งสมาชิกในครอบครัว ในช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1985 ถึงปี ค.ศ. 2020 พบว่า traumatic brain injury (TBI), psychological stress และ PTSD นำไปสู่ภาวะเครียดทางจิตเรื้อรัง และพบว่าใน TBI การเพิ่มการสะสม ของ beta-amyloid peptide, amyloid plaques, neurofibrillary tangles, และ phosphorylation of tau ซึ่งทำให้เสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ (39) (ตารางที่ 1) เมื่อเร็ว ๆ นี้มีการศึกษาความสัมพันธ์ของ PTSD กับภาวะสมองเสื่อมแบบ systematic review จากจำนวน 25 บทความ พบว่าผู้ที่เป็น PTSD ในขณะอายุน้อยกว่า

40 ปี และมีประสบการณ์ในการต่อสู้ในสงคราม มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในช่วงระยะหลังของ PTSD ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ (40)

จากรายงานดังกล่าวทำให้พบความสัมพันธ์ของความเครียดกับการเกิดภาวะสมองเสื่อมซึ่งนำไปสู่การเกิดโรคอัลไซเมอร์โดยเฉพาะผู้ที่เป็น PTSD สรุปได้ดังตารางที่ 1

กลุ่มโรควิตกกังวล (Anxiety disorder)

กลุ่มโรควิตกกังวลเป็นโรคทางจิตเวชที่พบได้บ่อยมากขึ้นในปัจจุบัน ซึ่งความวิตกกังวลจะมีมากกว่าปกติ ไม่สามารถมีสมาธิจดจ่อกับสิ่งที่ทำ จนส่งผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน ซึ่งสาเหตุของโรคนี้เกิดจากความผิดปกติทางจิตใจหรือความไม่สมดุลของ

ตารางที่ 1. ความสัมพันธ์ของโรค PTSD กับภาวะสมองเสื่อมจำแนกตามลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง

	กลุ่มตัวอย่าง	ผลการศึกษา	ค่าสถิติ
Wang T-Y et.al, 2016 ⁽³⁴⁾	ประชากรชาวไต้หวัน จำนวน 1,750 ราย	พบว่า PTSD มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้ในระยะต่อมา 4.37 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เป็น PTSD	hazard ratio [HR]=4.37; 95% confidence interval [CI]: 2.53-7.55
Flatt JD, et al. 2018 ⁽³⁵⁾	ในประชากรชาวอเมริกันจำนวน 1,147 ราย	พบว่าผู้ที่เป็น PTSD มีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมในเพศชายมากกว่าในเพศหญิง	females: hazard ratio [HR] = 1.59, 95% confidence interval [CI] = 1.30-1.95; males: HR = 1.96, 95% CI = 1.51-2.55
Yaffe K, et al. 2010 ⁽³⁷⁾	ทหารผ่านศึกอเมริกัน จำนวน 53,155 ราย	พบว่าผู้ป่วย PTSD เกิดภาวะสมองเสื่อมมากกว่าผู้ที่ไม่เป็น PTSD สองเท่า	hazard ratio, 2.31; 95% confidence interval, 2.24-2.39
Meziab O, et al. 2014 ⁽³⁸⁾	ทหารผ่านศึกอเมริกันที่เป็นนักโทษในสงคราม (prisoners of war: POWs) จำนวน 484 ราย	พบว่าทหารผ่านศึกจำนวน 150 ราย เป็น PTSD พบผู้ที่เป็น POWs ร่วมกับ PTSD มีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมเป็นสองเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เป็น PTSD	(HR, 2.24; 95% CI, 1.72-2.92)

สารสื่อประสาทในสมอง ซึ่งอาจเกิดจากสภาพแวดล้อม การเลี้ยงดู หรือการเลียนแบบพฤติกรรมจากพ่อแม่ หรือคนใกล้ชิด การประสบกับเหตุการณ์ต่าง ๆ ที่ก่อให้เกิดโรควิตกกังวล โดยกลุ่มโรควิตกกังวลที่พบบ่อย แบ่งออกเป็นหลายชนิด เช่น โรควิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety disorder: GAD) โรคแพนิก (panic disorder) โรคกลัวสังคม (social anxiety disorder, social phobia) โรคกลัวแบบเฉพาะ (specific phobia) โรคกลัวการแยกจาก (separation anxiety disorder) ซึ่งโรคเหล่านี้จะมีอาการแสดงออกถึงความวิตกกังวล ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงอาการของโรควิตกกังวลทั่วไป (GAD) ซึ่งมีการศึกษาวิจัยความสัมพันธ์กับโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งลักษณะของโรค มีความวิตกกังวลเกิดมากผิดปกติ เกี่ยวกับหลาย ๆ เรื่อง หลาย ๆ เหตุการณ์หรือกิจกรรมต่าง ๆ เช่น การกลัวเกิดเหตุการณ์ร้าย ๆ กับบุคคลที่ใกล้ชิด เช่น กลัวบุคคลในครอบครัวถูกทำร้าย หรือจะประสบอุบัติเหตุ อาการของ GAD ตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) (2013) (41) มีดังนี้

1. มีความวิตกกังวลเกิดมากผิดปกติ เกี่ยวกับหลาย ๆ เรื่อง หลาย ๆ เหตุการณ์หรือกิจกรรมต่าง ๆ ความกังวลเกิดขึ้นบ่อย ๆ ไม่น้อยกว่า 6 เดือน และมีความกังวลมากเกินไปอย่างชัดเจน
2. ความกังวลยากในการควบคุม ความกังวลเกิดขึ้นในผู้ใหญ่และเด็ก ซึ่งอาจเปลี่ยนความกังวลจากหัวข้อหนึ่งไปยังอีกหัวข้อหนึ่งได้อย่างง่ายดาย
3. ความวิตกกังวลจะเกิดขึ้นพร้อมกับอาการทางร่างกาย หรือการรับรู้ (cognitive symptoms) อย่างน้อย 3 อาการ (ในเด็กมีเพียง 1 อาการสำหรับการวินิจฉัยโรค GAD) ดังต่อไปนี้ กระสับกระส่าย (restlessness) เหนื่อยง่าย หรือเหนื่อยล้ามากกว่าปกติ (tiring easily; more fatigued than usual) ไม่มีสมาธิหรือใจลอย (impaired concentration or

feeling as though the mind goes blank) อารมณ์หงุดหงิดง่าย (Irritability) ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (increased muscle aches or soreness) มีปัญหาการนอน เช่น หลับยาก หลับไม่สนิท กระสับกระส่าย (difficulty sleeping) ระบาดวิทยาพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 2 เท่าอาการมักเริ่มต้นในวัยเด็ก และวัยรุ่น ร้อยละ 50 จะมีโรคทางจิตเวชอื่นร่วมด้วย การดำเนินโรคมักจะมีอาการเป็น ๆ หาย ๆ โดยอาจมีอาการรุนแรงในช่วงที่มีความเครียดมาก หลังผ่านช่วงความเครียดแล้วอาการจะดีขึ้น (41,42)

ความสัมพันธ์ของโรควิตกกังวลทั่วไปกับโรคอัลไซเมอร์

จากรายงานการศึกษาแบบ cross-sectional and longitudinal studies จำนวน 48 รายงาน พบอาการทางจิตเวชและระบบประสาท ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ โดยร้อยละ 49 มีอาการไม่สนใจสิ่งแวดล้อม (apathy) ร้อยละ 42 มีภาวะซึมเศร้า ร้อยละ 40 มีพฤติกรรมก้าวร้าว อารมณ์หงุดหงิด ร้อยละ 39 มีความวิตกกังวล และร้อยละ 39 มีปัญหาด้านการนอนหลับและพฤติกรรมช่วงกลางคืน (43) มีรายงานการศึกษาความชุกอาการทาง NPS ในผู้ป่วยสมองเสื่อมของโรงพยาบาลประสาทเชียงใหม่จำนวน 169 ราย พบผู้ป่วยสมองเสื่อมมีอาการทาง NPS ร้อยละ 63.3 โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ ปัญหาการนอนหลับและพฤติกรรมช่วงกลางคืน ความคิดหลงผิด อารมณ์หงุดหงิดง่าย ความกังวลใจ และอาการหลงผิด คิดเป็นร้อยละ 20.7, 16.6, 15.4, 13.0 และ 13.0 ตามลำดับ (44) มีการศึกษา แบบ systematic review and meta-analysis ในระยะเริ่มแรกของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ พบว่าความวิตกกังวลเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้โรคอัลไซเมอร์รุนแรงขึ้น (hazard ratio [HR] 1.18, 95% confidence interval [CI] 1.07-1.31) (45) เมื่อเร็ว ๆ นี้มีรายงานความสัมพันธ์ของกลุ่มโรควิตกกังวลกับ MCI

พบว่ามีความสัมพันธ์กับการสะสมของ amyloid ในผู้ป่วย MCI ซึ่งผลการศึกษานี้ได้สนับสนุนว่าอาการวิตกกังวลเป็นอาการเริ่มแรกของโรคอัลไซเมอร์ (46-48)

มีการศึกษาความสัมพันธ์ของความวิตกกังวลกับโรคอัลไซเมอร์ ในผู้ป่วยในระยะเริ่มแรกของโรคอัลไซเมอร์ จำนวน 333 ราย ด้วยการตรวจ amyloid PET และประเมินความวิตกกังวล หลังจากนั้นติดตามผลเป็นระยะเวลา 54 เดือน พบผู้ป่วยจำนวน 84 ราย มีภาวะสะสมของ amyloid ซึ่งกลุ่มนี้แต่ละรายมีคะแนนประเมินของกลุ่มโรควิตกกังวลสูงกว่าค่าเฉลี่ยของการเก็บข้อมูลครั้งแรก และพบว่ามีความจำลดลงอย่างรวดเร็วในระหว่างการติดตามผล (49) มีการศึกษาความสัมพันธ์ของโรควิตกกังวลกับภาวะสมองเสื่อมในฝาแฝดจำนวน 1,082 ราย อายุ 50 ปีขึ้นไป ทั้งแฝดแท้และแฝดเทียม ติดตามผลทุก 3 ปี เป็นระยะเวลา 28 ปี พบการเกิดภาวะสมองเสื่อมในระยะเวลาเฉลี่ยของการติดตามผล 14.65 ปี โดยผู้ที่มีความรุนแรงของโรควิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าจากการตรวจประเมินครั้งแรกพบว่ามีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญภายหลังการสิ้นสุดการติดตามผล (HR = 1.04; 95% CI = 1.01–1.06) และพบว่าในผู้ที่มีการของโรควิตกกังวลสูงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นร้อยละ 48 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีอาการ และพบความเสี่ยงมากในแฝดที่เป็นไข่คนละใบ (dizygotic twin: HR = 1.11; 95% CI = 1.02–1.20) เมื่อเปรียบเทียบกับฝาแฝดจากไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins: HR = 1.06; 95% CI = 0.95–1.20) (50) ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า ไม่เฉพาะความเครียดเท่านั้นที่มีผลต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม ความวิตกกังวลก็นำไปสู่การเกิดสมองเสื่อมได้เช่นกัน ความเครียดเรื้อรัง นำไปสู่การเสื่อมสภาพของเซลล์ประสาทของสมองบริเวณที่เกี่ยวข้องกับความจำ พฤติกรรมและอารมณ์ส่งผลให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ในระยะเวลาดต่อมา

สรุป

ภาวะเครียดและความวิตกกังวล ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของร่างกาย ระดับความเครียดที่เรื้อรังและมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน cortisol สามารถพยากรณ์การเกิดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ 6 ปี ล่วงหน้า การศึกษาทางระบาดวิทยาแบบศึกษาย้อนหลังมีหลักฐานชัดเจนว่าผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PTSD นั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อมมากกว่าผู้ที่ไม่เป็น PTSD ซึ่งความเครียดทางจิตใจเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้ยังพบว่าความวิตกกังวลเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้โรคอัลไซเมอร์รุนแรงขึ้น ปัจจุบันมีเหตุการณ์ที่ส่งผลให้เกิดความเครียดมากมายดังนั้น ควรมีแผนการรองรับภาวะโรคทางจิตและโรคอัลไซเมอร์ที่จะตามมาในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future [Internet]. Alzheimer's Disease International (ADI). 2016. [cited 2020 April 24]. Available from: <http://www.alz.co.uk/>
2. Thai Health Promotion Foundation. More than 6 hundred thousand Thai people have Alzheimer's disease. Thaihealth.or.th [Internet]. Thaihealth.or.th. [cited 2020 Mar 30]. Available from: shorturl.at/kswAE
3. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. Br Med J. 1950;1:1383-92.
4. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008;9: 46-56.
5. El Husseini N, Laskowitz DT. The role of neuroendocrine pathways in prognosis after stroke.

- Expert Rev Neurother. 2014;14:217-32.
6. Bortolato B, Hyphantis TN, Valpione S, Perini G, Maes M, Morris G, et al. Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer Treat Rev*. 2017;52:58-70.
 7. Crestani CC. Adolescent vulnerability to cardiovascular consequences of chronic emotional stress: Review and perspectives for future research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74:466-75.
 8. Canet G, Pineau F, Zussy C, Hernandez C, Hunt H, Chevallier N, et al. Glucocorticoid receptors signaling impairment potentiates amyloid- β oligomers-induced pathology in an acute model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2020;34:1150-68.
 9. Anacker C. Adult hippocampal neurogenesis in depression: Behavioral implications and regulation by the stress system. *Curr Top Behav Neurosci* 2014;18:25-43.
 10. Chappel-Farley MG, Lui KK, Dave A, Chen IY, Mander BA. Candidate mechanisms linking insomnia disorder to Alzheimer's disease risk. *Curr Opin Behav Sci*. 2020;33:92-8.
 11. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5:101-8.
 12. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 1997;278:1363-71.
 13. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease. *Dis Mon*. 2010;56:484-546.
 14. Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138:2814-33.
 15. Barbier P, Zejneli O, Martinho M, Lasorsa A, Belle V, Smet-Nocca C, et al. Role of tau as a microtubule-associated protein: Structural and functional aspects. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2019. [cited 2020 April 17]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00204/full>
 16. Jack CR, 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;14:535-62.
 17. National Institute on Aging. Alzheimer's Disease Fact Sheet [Internet]. National Institute on Aging. [cited 2020 April 15]. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>
 18. Yang H, Hong W, Chen L, Tao Y, Peng Z, Zhou H. Analysis of risk factors for depression in Alzheimer's disease patients. *Int J Neurosci* [Internet]. 2020 [cited 2020 April 26]. Available from: <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1730369>
 19. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*. 2016;6:603-21.
 20. Escher CM, Sannemann L, Jessen F. Stress and Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2019;126:1155-61.
 21. Fiocco AJ, D'Amico D, de Beaumont L, Poirier J, Lupien S. Association between BDNF Polymorphism and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity in Later Adulthood. *GER*. 2020;66:131-7.
 22. Shier D, Butler J, Lewis R. Hole's Essentials of Human Anatomy & Physiology. 11st ed. New York: McGraw-Hill. 2012.
 23. Bengtsson SKS, Bäckström T, Brinton R, Irwin RW, Johansson M, Sjöstedt J, et al. GABA-A receptor modulating steroids in acute and chronic stress;relevance for cognition and dementia? *Neurobiology of Stress* [Internet]. 2020 [cited 2020 April 26]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100206>
 24. Peterman JL, White JD, Calcagno A, Hagen C, Quiring M, Paulhus K, et al. Prolonged isolation stress accelerates the onset of Alzheimer's disease-related pathology in 5xFAD mice de-

- spite running wheels and environmental enrichment. *Behav Brain Res.* 2020;379:112366.
25. Garcia-Banda G, Chellev K, Fornes J, Perez G, Servera M, Evans P. Neuroticism and cortisol: pinning down an expected effect. *Int J Psychophysiol.* 2014;91:132-8.
 26. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, McGaugh JL, LaFerla FM. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2006;26:9047-56.
 27. Sotiropoulos I, Catania C, Pinto LG, Silva R, Pollerberg GE, Takashima A, et al. Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. *J Neurosci.* 2011;31:7840-7.
 28. Kamat PK, Kalani A, Rai S, Swarnkar S, Tota S, Nath C, et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of alzheimer's disease: Understanding the therapeutics strategies. *Mol Neurobiol.* 2016;53:648-61.
 29. Ennis GE, An Y, Resnick SM, Ferrucci L, O'Brien RJ, Moffat SD. Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. *Neurology.* 2017;88:371-8.
 30. Ouane S, Popp J. High Cortisol and the risk of dementia and alzheimer's disease: A review of the literature. *Front Aging Neurosci* 2019;11:43.
 31. Bisht K, Sharma K, Tremblay M-È. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress.* 2018;9:9-21.
 32. Streit WJ, Khoshbouei H, Bechmann I. Dystrophic microglia in late-onset Alzheimer's disease. *Glia.* 2020;68:845-54.
 33. MedlinePlus. Post-traumatic stress disorder [Internet]. National Library of Medicine. [cited 2020 April 25]. Available from: <https://medlineplus.gov/posttraumaticstressdisorder.html>
 34. Wang T-Y, Wei H-T, Liou Y-J, Su T-P, Bai Y-M, Tsai S-J, et al. Risk for developing dementia among patients with posttraumatic stress disorder: A nationwide longitudinal study. *J Affect Disord.* 2016;205:306-10.
 35. Flatt JD, Gilsanz P, Quesenberry CP, Albers KB, Whitmer RA. Post-traumatic stress disorder and risk of dementia among members of a health care delivery system. *Alzheimers Dement.* 2018;14:28-34.
 36. Kim TD, Lee S, Yoon S. Inflammation in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Potential Correlates of PTSD with a Neurological Perspective. *Antioxidants.* 2020;9. pii: E107.
 37. Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K, Barnes D, Covinsky KE, Neylan T, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:608-13.
 38. Meziab O, Kirby KA, Williams B, Yaffe K, Byers AL, Barnes DE. Prisoner of war status, posttraumatic stress disorder, and dementia in older veterans. *Alzheimers Dement.* 2014;10:S236-41.
 39. Kempuraj D, Ahmed ME, Selvakumar GP, Thangavel R, Raikwar SP, Zaheer SA, et al. Psychological stress-induced immune response and risk of alzheimer's disease in veterans from operation enduring freedom and operation iraqi freedom. *clinical therapeutics* [Internet]. 2020 Mar 14. [cited 2020 Apr 20];pii: S0149-2918(20)30120-X. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184013/>
 40. Desmarais P, Weidman D, Wassef A, Bruneau M-A, Friedland J, Bajsarowicz P, et al. The interplay between post-traumatic stress disorder and dementia: A Systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28:48-60.
 41. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: APA Press; 2013.
 42. How Is Generalized Anxiety Disorder Diagnosed Using the DSM-5? [Internet]. Verywell Mind. [cited 2020 August 6]. Available from: <https://www.verywellmind.com/dsm-5-criteria-for-generalized-anxiety-disorder-1393147>

43. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;190:264–71.
44. Chanchaem R, Montientong D, Puanfai S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia; a study in Chiang Mai Neurological Hospital. *J DMS*. 2019;43:96-100.
45. Li X-X, Li Z. The impact of anxiety on the progression of mild cognitive impairment to dementia in Chinese and English data bases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33:131-40.
46. Donovan NJ, Locascio JJ, Marshall GA, Gatchel J, Hanseeuw BJ, Rentz DM, et al. Longitudinal association of amyloid beta and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *Am J Psychiatry*. 2018;175:530-7.
47. Hanseeuw BJ, Jonas V, Jackson J, Betensky RA, Rentz DM, Johnson KA, et al. Association of anxiety with subcortical amyloidosis in cognitively normal older adults. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2018 Aug 16 [cited 2020 Aug 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6377864/>
48. Perin S, Harrington KD, Lim YY, Ellis K, Ames D, Pietrzak RH, et al. Amyloid burden and incident depressive symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *J Affect Disord*. 2018;229:269-74.
49. Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, Ames D, Ellis KA, Harrington K, et al. Amyloid-beta, anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72:284–91.
50. Petkus AJ, Reynolds CA, Wetherell JL, Kremen WS, Pedersen NL, Gatz M. Anxiety is associated with increased risk of dementia in older Swedish Twins. *Alzheimers Dement*. 2016;12:399–406.

The relationship of stress to develop Alzheimer's disease

Patcharin Ryden

Department of Basic Science, Faculty of Business Administration and Science, Payap University,
Chiang Mai, Thailand

The cause of Alzheimer's disease still unclear; there is increasing evidence that chronic exposure to stress is a risk factor for Alzheimer's and may also adversely affect the cause of the disease. Stress is becoming increasingly clear in neurodegenerative diseases, especially in the cognitive and memory areas of the brain where it can also disrupt neural circuits of stress responses. Disrupting these circuits produces abnormal emotional and aggressive behavior in patients. In addition, added stress drives the progression of the disease and can exacerbate symptoms. On the other hand, numerous prospective studies indicate that conditions associated with chronically elevated stress levels increase the risk of future dementia and Alzheimer's disease. For instance, retrospective epidemiological studies provide robust evidence that a diagnosis of post-traumatic stress disorder is associated with an increased risk of dementia. This review, describes how neural and endocrine pathways activated by stress interact with ongoing Alzheimer's disease and the relationship of stress and anxiety with Alzheimer's. An increase in stress causes a more rapid development of pathology of the brain leads to Alzheimer's disease.

Chiang Mai Medical Journal 2020;59(4):253-66.

Keywords: Alzheimer's disease, stress, anxiety, PTSD, glucocorticoids, cortisol