

โรคสมองเสื่อมที่พบ Lewy bodies

พัชรินทร์ ไรเดน

สำนักนวัตกรรมการสอนและการศึกษาทั่วไป มหาวิทยาลัยพายัพ จังหวัดเชียงใหม่

โรคสมองเสื่อมที่พบ Lewy bodies (dementia with Lewy bodies, DLB) เป็นโรคที่มีการเสื่อมของเซลล์ประสาท พบเป็นอันดับสองของโรคสมองเสื่อมที่มีสาเหตุจากการเสื่อมของเซลล์ประสาทรองจาก Alzheimer's disease อาการแสดงของผู้ป่วย DLB พบมีอาการหลากหลายเช่น การบกพร่องทางการรู้คิด การตัดสินใจ อาการทางจิตประสาท มีความผิดปกติของพฤติกรรมนอน การเคลื่อนไหวของร่างกาย และการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งผู้ป่วยแต่ละคนมีอาการแสดงที่แตกต่างกัน DLB เกิดจากการสะสมของโปรตีน alpha-synuclein ที่เนื้อเยื่อและเซลล์ประสาท ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับ Parkinson's disease ดังนั้นผลการรักษาบางครั้งจะดีในบางอาการแต่ทำให้อีกอาการแย่ลง และทำให้ยากต่อการรักษา ซึ่งขณะนี้ทางองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกายังไม่ได้รับรองว่ายาชนิดใดที่เป็นยาเฉพาะ DLB ถึงแม้ว่ามียารักษาผู้ป่วย Alzheimer's disease ใช้อย่างกว้างขวางกับผู้ป่วย DLB แล้วได้ผลดีในลักษณะที่ต่างกันก็ตาม บทความนี้ได้นำเสนอความรู้เบื้องต้น อาการแสดง พยาธิสภาพและพยาธิกำเนิด และหลักเกณฑ์การวินิจฉัยที่ปรับปรุงล่าสุด เพื่อให้ทีมผู้ดูแลผู้ป่วยได้เข้าใจและให้การดูแลผู้ป่วย DLB อย่างเหมาะสมต่อไป [เชียงใหม่เวชสาร 2564;60\(4\):831-40. doi: 10.12982/CMUMEDJ.2021.68](#)

คำสำคัญ: สมองเสื่อมที่พบลิ่ววี่ บอดี้ โรคสมองเสื่อมลิ่ววี่ บอดี้ อัลฟาไซนูคลิน โรคสมองเสื่อม โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสันที่มีภาวะสมองเสื่อม

บทนำ

โรคสมองเสื่อมที่พบ Lewy bodies (dementia with Lewy bodies, DLB) เป็นโรคที่มีความเสื่อมของเซลล์ประสาท เกิดจากมีการสะสมของโปรตีน alpha-synuclein ในเซลล์ประสาท (neural cells) และเนื้อเยื่อสมองบริเวณต่าง ๆ โปรตีน synucleins พบได้ในเซลล์ประสาท มีชนิด α , β , γ , แต่การสะสมของ synuclein ที่ก่อให้เกิดปัญหาจะเกิดจากการสะสมของ alpha-synuclein (α) จนเกิดเป็น Lewy bodies ทำให้เซลล์ประสาทเสื่อม

ส่งผลให้เกิดโรคชนิดต่าง ๆ เช่น ถ้ามีการสะสมมากบริเวณ cerebral cortex และ limbic system จะเกิด DLB สะสมมากที่บริเวณ substantia nigra จะเกิด Parkinson's disease (PD) ถ้าสะสมมากที่บริเวณสมองส่วน cerebellum และ brainstem จะเกิดโรค multiple system atrophy (MSA) เป็นต้น โรคอื่น ๆ ที่พบมีการสะสมของ synuclein เช่น Alzheimer's disease (AD) และ fronto-temporal dementia (FTD) alpha-synuclein ที่

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ: พัชรินทร์ ไรเดน, PhD., สำนักนวัตกรรมการสอนและการศึกษาทั่วไป มหาวิทยาลัยพายัพ จังหวัดเชียงใหม่ 50000, ประเทศไทย
อีเมล: noiapat9@gmail.com

วันรับเรื่อง 22 มีนาคม 2564, **วันส่งแก้ไข** 6 กรกฎาคม 2564, **วันยอมรับการตีพิมพ์** 8 กันยายน 2564



ทำให้เกิดโรคสมองเสื่อม DLB พบมีการกลายพันธุ์เกือบพร้อมกันในการเข้ารหัสของยีนสำหรับ alpha-synuclein (SNCA) แบบเดียวกับ PD (1-3) ซึ่งทั้งสมองเสื่อมแบบ DLB ร่วมกับ PD ที่มีภาวะสมองเสื่อม (Parkinson's disease with dementia, PDD) เรียก รวมทั้งว่าโรคสมองเสื่อมเลวี บอดี (Lewy body dementia, LBD) (4)

Lewy body dementia

LBD ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1912 โดย Friedrich Heinrich Lewy ชาวเยอรมัน เกิดที่นครเบอร์ลิน ประเทศเยอรมนี ปี ค.ศ. 1885 ศึกษาแพทย์ที่เบอร์ลินและซุริค การค้นพบเกิดขึ้นในขณะที่ทำงานในห้องปฏิบัติการของ Dr. Alois Alzheimer โดย Lewy รายงานเกี่ยวกับ inclusion bodies ในผู้ป่วย PD ซึ่งต่อมารู้จักในชื่อของ Lewy โดยเรียก inclusion bodies นั้นว่า Lewy bodies ในปี ค.ศ. 1932 ได้ทำงานที่สถาบันประสาทวิทยาและหลังจากนั้น 1 ปี ช่วงสงครามโลกครั้งที่ 1 Lewy ถูกขับไล่ไปอยู่ที่ประเทศอังกฤษในช่วงระยะเวลาหนึ่ง แล้วจึงไปอยู่ที่รัฐเพนซิลเวเนีย ประเทศสหรัฐอเมริกา จนถึงแก่กรรมเมื่อปี ค.ศ. 1950 (4) LBD เป็นโรคที่มีความผิดปกติร่วมกันของ DLB และ PDD เป็นโรคที่ไม่ทราบสาเหตุ นักวิทยาศาสตร์พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับอายุที่มากขึ้น โดยพบมีการดำเนินโรคในคนอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป ไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินชีวิตประจำวัน พบว่ามีความสัมพันธ์กับผู้ที่ เป็น PD และมีพฤติกรรม การนอนผิดปกติ (REM sleep behavior disorder) การมีสมาธิในครอบครัวที่เป็น LBD อาจเพิ่มความ เสี่ยงต่อการเกิดโรคของบุคคลในครอบครัวเดียวกัน แต่ปกติแล้ว LBD ไม่ถือว่าเป็นโรคทางพันธุกรรม (5,6)

Dementia with Lewy bodies (DLB)

DLB เกิดจากการสะสมของ alpha-synuclein

เริ่มที่บริเวณสมองส่วน neocortex (cerebral cortex) และ limbic system แล้วกระจายไปสมองส่วนอื่น ๆ มีผลทำให้เซลล์ประสาทและเซลล์อื่น ๆ ในสมอง ถูกทำลาย ทำให้เกิดพยาธิสภาพสมองหลายบริเวณ ซึ่งผู้ป่วยมีอาการหลายอย่างร่วมกัน (7) ระหว่าง PD ที่ การเคลื่อนไหวร่างกายผิดปกติกับพฤติกรรมผิดปกติ ขณะนอนหลับระยะเคลื่อนไหวนัยน์ตารวดเร็ว (rapid eye movement, REM, sleep behavior disorder, RBD) อาการบกพร่องด้านการรู้คิด หรือภาวะตื่นตัว (fluctuating cognition/alertness) รวมทั้งอาการทางจิตประสาท (neuropsychiatric symptoms) เช่น ความผิดปกติด้านพฤติกรรม อารมณ์ และจิตใจ การเห็นภาพหลอน (visual hallucinations) และ ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ (autonomic dysfunction) (5,8,9) จากความผิดปกติที่ซับซ้อน และหลายอาการ ทำให้การรักษาผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน เมื่ออาการด้านการเคลื่อนไหวปรากฏขึ้นก่อน มักได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PD หากเมื่ออาการด้านการรู้คิด การตัดสินใจผิดปกติปรากฏขึ้นก่อน จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น DLB (9-11)

ความชุก

ความชุกของ DLB พบในผู้สูงอายุที่เป็นโรคสมองเสื่อมมากกว่าร้อยละ 7.5 (12) พบเป็นอันดับสองของโรคสมองเสื่อมที่เกิดจาก neurodegenerative disease รองจาก AD (13) โดยพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วย DLB มีพยาธิสภาพร่วมกับ AD (14) มีการศึกษาจากการชันสูตรศพผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อม พบว่า ร้อยละ 15-30 เป็น DLB โดยเพศชายจะพบ DLB มากกว่าเพศหญิง (9,12) พบว่าบุคคลที่มีครอบครัวเป็น DLB มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้มากกว่า 2.3 เท่า (15) ในส่วนของปัจจัยทางพันธุกรรมจากหลักฐานในปัจจุบันพบว่ามียีนหลายตัวที่ส่งผลต่อการเกิดโรคอย่างแน่ชัด แต่อาจไม่ได้อธิบายการเกิดโรคได้

ทั้งหมด หรือเป็นที่ยอมรับเท่าโรคสมองเสื่อมอื่น ๆ และมากพอจะใช้เป็น biomarker ได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในยีน 3 ชนิด ได้แก่ APOE, SNCA และ GBA มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อม DLB (5,6,16)

การพยากรณ์โรค

ความเร็วในการดำเนินโรคของ DLB แตกต่างกัน ในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งการดำเนินโรคเร็วกว่าผู้ป่วย AD รายงานอัตราการมีชีวิตรอดเฉลี่ยมี 2 ช่วงคือ ระยะตั้งแต่เริ่มเกิดพยาธิสภาพ จะมีชีวิตรอดช่วงระหว่าง 5.5-7.7 ปี ระยะเวลาหลังจากได้รับการวินิจฉัยจะประมาณ 1.9-6.3 ปี ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนจากการเคลื่อนไหวที่ลดลง การขาดสารอาหารจากปัญหาเรื่องการกลืน ซึ่งการพยากรณ์โรคจะแยกว่า AD โดยผู้ป่วย AD จะมีชีวิตรอด 3.2-6.6 ปี หลังได้รับการวินิจฉัย (13)

พยาธิวิทยาและพยาธิกำเนิดของ DLB

DLB ระยะแรกมีการสะสม alpha-synuclein ในสมองบริเวณ neocortex และ limbic system ต่อมาเมื่อการดำเนินโรคมากขึ้นมีการแพร่กระจายของ Lewy bodies ไปยังสมองส่วนอื่น ๆ เช่น diencephalon, basal ganglia และ brainstem ดังนั้นความผิดปกติที่เกิดขึ้นจึงแสดงอาการ DLB ในหลากหลายอาการ ขึ้นอยู่กับการสะสม Lewy bodies ตามบริเวณสมอง (6,17,18)

Cortical Lewy bodies: มีการสะสม Lewy bodies ในบริเวณดังนี้

- Cingulate gyrus อยู่บริเวณส่วนกลางสมอง อยู่เหนือต่อ corpus callosum เป็นส่วนหนึ่งของ limbic cortex ทำหน้าที่ประมวลผลทางด้านอารมณ์และพฤติกรรมการแสดงออก

- Entorhinal temporal cortex อยู่ด้านใน temporal lobe ทำหน้าที่ประสานการทำงานระหว่างสมองส่วน hippocampus ซึ่งเกี่ยวข้องกับความจำใหม่ ๆ กับสมองส่วน neocortex

- Hypothalamus อยู่ส่วนล่างของ forebrain ซึ่งสร้างฮอร์โมนเพื่อควบคุมความสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย ควบคุมการทำงานระบบต่อมไร้ท่อ ผ่านการทำงานของต่อมใต้สมอง ควบคุมวงจรการนอน ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ควบคุมการหิว การอิ่ม การกระหาย และควบคุมการทำงานระบบประสาทอัตโนมัติ

- Amygdala อยู่ด้านในสมองส่วน temporal lobe ทำหน้าที่เป็นศูนย์กลางอารมณ์ที่เรียกว่า emotional brain โดยเฉพาะความรู้สึกพื้นฐาน เช่น ความกลัวและมักตอบสนองต่อความกลัวด้วยการแสดงความก้าวร้าว วัยรุ่นใช้สมองส่วนนี้มากที่สุด มักแสดงออกทางอารมณ์ในลักษณะหุนหันพลันแล่น และรุนแรง

Subcortical Lewy bodies: มีการสะสม Lewy bodies ในบริเวณดังนี้

- Dorsal motor nucleus ของ vagus nerve อยู่ที่พื้นของ fourth ventricle ใน medulla oblongata ซึ่งทำงานร่วมกับ parasympathetic nervous system ไปควบคุมการทำงานของหัวใจและปอด รวมทั้งควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบในลำไส้ นอกจากนี้ยังมีผลต่อสมองที่เกี่ยวข้องกับการจดจำกลิ่น (olfactory pathways)

- Gigantocellular reticular nuclei อยู่บริเวณฐาน medulla ซึ่งควบคุมประสานการเคลื่อนไหว (motor coordination)

- Locus coeruleus เป็นนิวเคลียสที่อยู่ใน pons บริเวณพื้นของ fourth ventricle ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อความเครียดและภาวะตื่นตกใจ

- Raphe nucleus เป็นส่วนของ reticular formation อยู่ใน brainstem ทำหน้าที่สร้างสาร serotonin เกี่ยวข้องกับอารมณ์ทำให้มีความสุข ถ้ามีปริมาณ serotonin ลดลงจะทำให้เกิดภาวะซึมเศร้า นอกจากนี้ยังพบ Lewy bodies ที่ central autonomic nuclei และ peripheral postganglionic autonomic neuron ซึ่งทำให้การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ

อาการแสดงทางคลินิกของ DLB

DLB มีลักษณะอาการแสดงทางคลินิกที่มีความแตกต่างจาก AD โดยมีอาการที่เด่นชัด 3 อาการคือ 1) บกพร่องด้านการรู้คิด การบริหารจัดการ การตัดสินใจ (cognitive impairment) 2) มีอาการทางจิตประสาท (neuropsychiatric symptoms) เช่น เห็นภาพหลอน (hallucinations) อาการสลับกันไปมาระหว่างสภาวะตื่นตัวกับสภาวะง่วงนอน (fluctuation of alert) อาการที่เกิดขึ้นไม่สามารถคาดการณ์ได้ อาจเกิดขึ้นได้ทุก ๆ ชั่วโมงหรือทุกวัน 3) พฤติกรรมผิดปกติขณะนอนหลับระยะเคลื่อนไหวย่นตารวดเร็ว (12,19-21) ซึ่งมีรายละเอียดอาการที่พบดังนี้

1. Cognitive impairment เป็นอาการบกพร่องด้านการรู้คิด ในระยะแรกของผู้ป่วย DLB เกิดจากความผิดปกติบริเวณ frontostriatal circuits ซึ่งเป็นการเชื่อมโยงกันของระบบประสาทระหว่าง frontal lobe กับ basal ganglia (striatum) ทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติในหลายด้าน ได้แก่ ความสามารถในการบริหารจัดการ การตัดสินใจ ความสามารถด้านมิติสัมพันธ์ (visuospatial ability) ทั้งการรับรู้ทางสายตา ความสามารถในการแปลผลข้อมูลและรู้ความหมายของสิ่งที่เห็น (visuoperceptual functions) การควบคุมการเคลื่อนไหวกับการมองเห็น (visuomotor control) การสูญเสียทักษะในการจัดวางภาพ โครงสร้าง และที่ว่าง (constructional

apraxia) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกตินี้จะไม่สามารถจัดภาพหรือโครงสร้างต่าง ๆ ได้อย่างเหมาะสมในพื้นที่ ๆ ที่จัดให้ ด้านภาษาพบความผิดปกติของ verbal fluency มักพบความจำบกพร่อง จำข้อมูลใหม่ ๆ ไม่ได้ (retrieval disorder) เมื่อโรคดำเนินไปจากการที่ Lewy bodies กระจายไปมากขึ้น จะพบพยาธิสภาพของ AD ร่วมด้วยมากถึงร้อยละ 70-90 จึงพบว่าผู้ป่วย DLB อาจถูกวินิจฉัยเป็น AD ได้บ่อย (22,23)

2. Neuropsychiatric symptoms เป็นอาการทางจิตประสาท มีอาการประสาทหลอน หูแว่ว เห็นภาพหลอนแต่มักไม่มีการหวาดกลัว เช่น เห็นนกบินไปมาในบ้าน เห็นคนห้อยหัวลงมาจากหลังคา แม้ผู้ป่วยจะรู้ว่าภาพที่เห็นไม่ใช่ของจริงแต่ก็ไม่รู้ว่าเป็นอะไร ผู้ป่วยจะบอกตัวเองว่าอย่าไปยุ่งกับมันหรืออย่ามอง แต่สุดท้ายก็ยังมองเห็นภาพหลอนอยู่อย่างนั้น หรืออาจจะเห็นภาพเหมือนกับเด็กวิ่งไปวิ่งมา ซึ่งภาพที่เห็นมีลักษณะและรายละเอียดชัดเจนเป็นสามมิติ โดยพบบ่อยในระยะเริ่มแรกและอาจเป็นได้ตลอดการดำเนินโรค (24) หากผู้ป่วยเห็นภาพเดิม ๆ ซ้ำ ๆ อย่างน้อยสัปดาห์ละสองครั้ง เดือนละ 4-5 ครั้ง เป็นเวลา 3-4 เดือนติดต่อกัน จึงจะสามารถบอกได้ว่าเห็นภาพหลอนที่อาจเกิดจาก Lewy bodies ซึ่งพบได้บ่อยใน DLB ร้อยละ 59-85 (25) อาการหูแว่วพบได้ร้อยละ 13-30 ส่วนอาการหลงผิดพบได้ร้อยละ 56 (26) โดยอาการหลงผิดเป็นลักษณะเชื่อมโยงเรื่องราวในทางเดียวกัน (systematized fixed complex) ที่แตกต่างกับอาการหลงผิดที่พบใน AD ที่มักไม่ซับซ้อนหรือเชื่อมโยงกันมากเท่า DLB นอกจากนี้อาการซึมเศร้าพบได้ถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วย DLB เมื่อเปรียบเทียบกับอาการซึมเศร้าในผู้ป่วย PD พบได้ร้อยละ 58 และ AD พบได้ร้อยละ 14 (27) นอกจากนี้อาการทางจิตประสาทอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น อาการเฉยเมย (apathy) การแปลภาพที่เห็นผิดจากความจริง (illusion) เช่น เห็นเชือกกลายเป็นงู เห็นดอกไม้กลายเป็นคน

เป็นต้น (20,28,29)

3. REM sleep behavior disorder (RBD) คือ พฤติกรรมผิดปกติขณะนอนหลับระยะเคลื่อนไหวนั้นรวดเร็ว โดยช่วงการนอนหลับระยะ REM จะมีอาการขากระตุก อะละอะละวาท เดินละเมอ (sleep walk) ตกเตียงกลางคืนบ่อย ๆ ฝันร้ายบ่อย ๆ ซึ่งเกิดหลังจากเพิ่งหลับไม่นานหรือช่วงรุ่งสาง ไม่สามารถแยกแยะความจริงกับความฝัน สาเหตุของ RBD เกิดจากความเสียหายของ descending pontine-medullary reticular formation หรือ sublaterodorsal nucleus ทำให้ขาดการยับยั้งของ spinal alpha motor neuron ทำให้ผู้ป่วย DLB มีการเคลื่อนไหวร่างกายในระยะ REM sleep ซึ่งปกติแล้วจะเป็นช่วงกล้ามเนื้อคลายตัว (muscle atonia) ดังนั้นผู้ป่วยจะออกท่าทางเคลื่อนไหวร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย DLB มีอาการง่วงนอนตอนกลางวันบ่อย ๆ (20)

นอกจากทั้ง 3 อาการเด่นที่กล่าวมาแล้วยังมีอาการอื่น ๆ ที่สำคัญใน DLB ที่นำมาเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยผู้ป่วย DLB ได้แก่ การตัดสินใจที่แปรปรวน อาการผิดปกติทางการเคลื่อนไหว อาการทางด้านระบบประสาทอัตโนมัติ และอาการที่เกิดจากความไวต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยารักษาโรคจิต (antipsychotic) เช่น การเกิด extrapyramidal symptoms (EPS) มีรายละเอียดดังนี้

1. การประมวลผลความคิด การตัดสินใจที่แปรปรวน คือความคิดในการตัดสินใจเรื่องต่าง ๆ ไม่สมเหตุสมผลกับความเป็นจริง สติสัมปชัญญะไม่สมบูรณ์เป็นครั้งคราวหรือบ่อย ๆ บางครั้งพูดคุยกุญคติ แต่บางครั้งสื่อสารไม่เข้าใจ ไม่อยู่ในโลกความจริง ไม่มีสมาธิ อารมณ์แปรปรวน มีอาการเหม่อลอย อาการของผู้ป่วยอาจเป็น ๆ หาย ๆ ในระยะเวลาสั้น ๆ เป็นนาที่จนถึงเป็นวัน อาการเหล่านี้พบได้ร้อยละ 15-80 (30) เนื่องจากอาการดังกล่าวมีความหลากหลายมาก

การชักประวัติธรรมดาอาจไม่สามารถตรวจพบได้ มีการใช้ rating scale เช่น Clinician Assessment of Fluctuation Scale, One Day Assessment Scale ช่วยในการประเมินอาการดังกล่าว (31)

2. อาการผิดปกติด้านระบบการเคลื่อนไหว เป็นอาการที่สำคัญในผู้ป่วยสมองเสื่อมใน DLB และ PDD ที่มีสาเหตุจาก Lewy bodies โดยมีความแตกต่างกันในระยะเวลาการเกิด โดยใช้ “เกณฑ์ 1 ปี” ถ้าพบกลุ่มอาการ PD ก่อนอาการสมองเสื่อมมานานมากกว่า 1 ปีจะวินิจฉัย PDD ถ้าน้อยกว่า 1 ปี จะวินิจฉัยว่าเป็น DLB (19) โดยกลุ่มอาการของ PD ที่พบใน DLB ได้แก่ อาการสั่นขณะพัก (resting tremor) การเคลื่อนไหวช้า ลักษณะเดินก้าวถี่ ก้าวสั้น (bradykinesia) และกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) นอกจากนี้ อาการเสียสมดุลการทรงตัว (postural instability) การเดินลำบาก (gait difficulty) ทำให้เกิดการล้มบ่อย ๆ พบอาการ Parkinsonism รุนแรงในผู้ป่วย DLB และ PDD ซึ่งการรักษาด้วยยาในกลุ่ม dopamine ผลการรักษาไม่ค่อยดี เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย PD โดยทั่วไปที่ไม่มีภาวะสมองเสื่อมร่วมด้วย (9,32)

3. ความไวต่อยารักษาโรคจิต เกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรง (severe sensitivity to antipsychotic agents) ผู้ป่วย DLB ที่ได้รับยารักษาโรคจิต ร่วมด้วย มักทำให้อาการของ PD แย่ลง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการตัวแข็งเกร็งเพิ่มขึ้นและบ่อยขึ้น ตัวร้อน ไข้ขึ้นสูง รวมถึงอาการประสาทหลอนเพิ่มขึ้น หากผู้ป่วยมีปัญหาตามัวจากต้อกระจกหรือสาเหตุอื่นอยู่แล้ว อาการเห็นภาพหลอนแบบแปลก ๆ จะเพิ่มมากขึ้น อาการไวต่อผลข้างเคียงของยารักษาโรคจิตพบว่าแม้ปริมาณของยารักษาโรคจิตกลุ่มเก่าหรือกลุ่มใหม่บางตัว โดยเฉพาะกับยารักษาโรคจิตที่มีผลต่อ dopamine-2 (D2) antagonist เพียงเล็กน้อยก็ทำให้อาการของ PD รุนแรงขึ้น (33)

4. อาการของระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ (autonomic dysfunction) พบบ่อยในผู้ป่วย DLB, PDD และ PD เป็นอาการที่อยู่ในเกณฑ์ช่วยในการวินิจฉัย DLB อาการที่พบ ได้แก่ อาการหมดสติจากความดันต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension) ซึ่งเป็นอาการที่มีอันตรายมากต่อผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบอาการอื่น ๆ ท้องผูก (constipation) กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urinary incontinence) เป็นต้น (9,28,32)

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยจากการตรวจทางพยาธิวิทยา ลักษณะที่พบคือ inclusion bodies ใน cytoplasm ของเซลล์ประสาทที่มีลักษณะกลมและล้อมติดสี eosin ในเซลล์ เปลือกสมองควรใช้การย้อมสีด้วยวิธีอิมมูโนเคมีโดยใช้แอนติบอดีต่อยูบิควิติน (ubiquitin) จะทำให้เห็นได้ชัดและง่ายขึ้น (9,34) ส่วนการวินิจฉัยผู้ป่วยในปี ค.ศ. 2017 มีการปรับปรุงแก้ไขเกณฑ์ในการวินิจฉัย DLB ใหม่ โดยการวินิจฉัยที่เกี่ยวข้องกับอาการทางคลินิกและการพบ biomarker มีการรวบรวมคู่มือในการวินิจฉัย และรายละเอียดของภาวะสมองเสื่อม DLB และ PDD ในคู่มือ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) และ WHO's 11th International Classification of Diseases (ICD-11) (9,32,35,36) โดยเกณฑ์ในการวินิจฉัย DLB ล่าสุดปี ค.ศ. 2017 (9) มีดังนี้

Central features

เป็นลักษณะที่มีความสำคัญในการวินิจฉัย ซึ่งภาวะสมองเสื่อมในระยะแรกการสูญเสียความจำอาจไม่ปรากฏให้เห็นแต่จะมีอาการให้เห็นหลังจากอาการรุนแรงขึ้น ขาดความสนใจ การบริหารจัดการ และการตอบสนองทางสายตาลดลง ซึ่งเป็นอาการเด่นในช่วงแรกที่พบ

Core clinical features

โดยอาการ 3 อย่างแรกมักเกิดขึ้นก่อนและคงอยู่ตลอดระยะเวลาการดำเนินโรค

1. การประมวลผลความคิดและตัดสินใจที่แปรปรวน การตื่นตัว ไม่มีสมาธิ (fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness)
2. อาการเห็นภาพหลอนที่เกิดซ้ำบ่อย ๆ ภาพที่เห็นมีรายละเอียด และรูปร่างชัดเจน (recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed)
3. พฤติกรรมผิดปกติขณะนอนหลับระยะเคลื่อนไหวย่นย่นรวดเร็ว ซึ่งอาจมาก่อน cognitive decline
4. มีอาการแสดงของ Parkinsonism หนึ่งหรือมากกว่า ได้แก่ bradykinesia, resting tremor และ rigidity

Supportive clinical features

1. เกิดผลข้างเคียงจากยารักษาโรคจิตอย่างรุนแรง
2. การทรงตัวลำบาก ล้มง่าย ล้มบ่อย
3. ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ (severe autonomic dysfunction) เช่น ท้องผูก อาการของความดันต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ ทำให้เป็นลมหมดสติบ่อยครั้ง หรือหมดสติชั่วคราว (syncope or other transient episodes of unresponsiveness) กลั้นปัสสาวะไม่ได้
4. นอนหลับมากผิดปกติ ง่วงนอนช่วงเวลากลางวัน (hypersomnia)
5. ได้กลิ่นลดลง (hyposmia)
6. อาการหลงผิดโดยเนื้อหาของความหลงผิดมักเชื่อมโยงเป็นเรื่องราวในแนวทางเดียวกัน (systematized delusion)

7. อาการเฉยเมย (apathy) วิดกกังวล (anxiety) และภาวะซึมเศร้า (depression)

Indicative Biomarkers

1. มีการลดลงของ dopamine transporter (DaT) ที่จะนำเข้าสู่ basal ganglia ซึ่งพบจาก SPECT หรือ PET

2. มีความผิดปกติ low uptake ของ 123-Iodine-MIBG myocardial scintigraphy

3. พบ REM sleep without atonia จาก polysomnography

Probable DLB can be diagnosed if:

1. Core clinical features of DLB ปรากฏ สอง หรือสามลักษณะ โดยมีหรือไม่มี indicative biomarkers หรือ

2. Core clinical features of DLB ปรากฏ ลักษณะเดียว แต่มีหนึ่งหรือสอง indicative biomarkers ซึ่ง probable DLB ไม่ควรวินิจฉัยโดยพื้นฐานของ biomarkers อย่างเดียว

Possible DLB can be diagnosed if:

1. Core clinical features of DLB ปรากฏ ลักษณะเดียวเท่านั้นโดยไม่ปรากฏ indicative biomarker หรือ

2. Indicative biomarkers ปรากฏหนึ่งอย่าง หรือมากกว่าแต่ไม่มี core clinical features of DLB

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษา DLB รวมถึงยังไม่มียาที่จะช่วยชะลอการดำเนินไปของโรค แต่มียาบางชนิดที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมบางอาการ การรักษาประกอบด้วย 2 ส่วน คือ การรักษาอาการทางสมอง และการรักษาอาการทางจิตประสาท (9,29,37,38) โดยการรักษาอาการทางสมองใน DLB คล้ายกับการรักษาผู้ป่วย AD คือยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors (CHEIs) และการรักษากลุ่มอาการของ PD

เพื่อลดอาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และอาการสั่น ให้สามารถเคลื่อนไหวได้ดีขึ้น แต่ต้องระวังเพราะผู้ป่วยจะไวต่อยามาก การที่ผู้ป่วยได้รับยารักษา PD มากเกินไปจะทำให้เห็นภาพหลอนเพิ่มมากขึ้นได้ นอกจากนี้ยังมีการรักษาแบบประคับประคอง เช่น กายภาพบำบัด กิจกรรมบำบัด ทำให้มีการเคลื่อนไหวสามารถทำกิจกรรมประจำวันได้ดีขึ้น การรักษาอาการทางจิตประสาท ได้แก่ การรักษาอาการประสาทหลอน แลพฤติกรรมผิดปกติขณะนอนหลับด้วยยารักษาโรคจิต (antipsychotics) พบว่าการให้ยากลุ่มนี้มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาทำให้อาการของ PD แย่ลง การรักษา DLB ด้วยยารักษาอาการซึมเศร้า (antidepressant) ควรระวังถ้าผู้ป่วยได้รับยารักษาซึมเศร้ามากเกินไปจะทำให้ด้านฤทธิ์ของยา PD ทำให้อาการแข็งเกร็งมีมากขึ้น ดังนั้นการให้ยาจึงต้องใช้ความระมัดระวังอย่างมาก

สรุป

DLB เกิดจากการสะสมของโปรตีน alpha-synuclein ที่เนื้อเยื่อและเซลล์ประสาททำให้เกิดภาวะสมองเสื่อม มีอาการผสมผสานกันระหว่าง PD ซึ่งมีการเคลื่อนไหวร่างกายผิดปกติ ร่วมกับพฤติกรรมหรืออาการอื่น ๆ เช่น พฤติกรรมขณะนอนหลับระยะเคลื่อนไหวนัยน์ตารวดเร็ว อาการบกพร่องด้านการรู้คิด การตัดสินใจ รวมทั้งอาการทางจิตประสาท ความผิดปกติด้านพฤติกรรม อารมณ์ การเห็นภาพหลอน และระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ เนื่องจากผู้ป่วย DLB มีอาการที่หลากหลาย ในปัจจุบันยังไม่มียารักษาสำหรับโรคนี้โดยเฉพาะ มียาหลายชนิดที่ใช้สำหรับรักษา AD ได้ถูกนำมาใช้รักษา DLB ซึ่งผลการรักษาที่แตกต่างกันแต่ละราย ยาที่ใช้ในการรักษาบางตัวช่วยรักษาอาการบางอย่างให้ดีขึ้น แต่กลับทำให้อาการบางอย่างของโรคแย่ลง ดังนั้นบุคลากรที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยควรเข้าใจสถานะ

ของโรค และติดตามแนวทางของการดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่เหมาะสมยิ่งขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E. Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:713-9.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045-7.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388:839-40.
- Holdorff B. Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci*. 2002;11:19-28.
- McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94:743-55.
- U.S. Department of Health and Human Services. Lewy body dementia: information for patients, families, and professionals (Revised June 2018). North Carolina: Lulu.com; 2019. p. 44.
- Savica R, Boeve BF, Mielke MM. When Do α -synucleinopathies start? An epidemiological timeline: a review. *JAMA Neurol*. 2018;75:503-9.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007;22:1689-707; quiz 1837.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88-100.
- Killen A, Flynn D, De Brún A, O'Brien N, O'Brien J, Thomas AJ, et al. Support and information needs following a diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 2016;28:495-501.
- Zweig YR, Galvin JE. Lewy body dementia: the impact on patients and caregivers. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6:21.
- Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet Lond Engl*. 2015;386:1683-97.
- Mueller C, Ballard C, Corbett A, Aarsland D. The prognosis of dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2017;16:390-8.
- Weiner MF, Lipton AM, editors. The American Psychiatric Publishing Textbook of Alzheimer Disease and Other Dementias [Internet]. American Psychiatric Association Publishing; 2009 [cited 2021 Mar 22]. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9781585628940>
- Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener*. 2019;14:5.
- Coughlin DG, Hurtig HI, Irwin DJ. Pathological Influences on Clinical Heterogeneity in Lewy Body Diseases. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2020;35:5-19.
- Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2000;85:1-17.
- Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology*. 2000;54:407-11.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47:1113-24.
- Mrak RE, Griffin WST. Dementia with Lewy bodies: Definition, diagnosis, and pathogenic relationship to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3:619-25.
- Vossius C, Rongve A, Testad I, Wimo A, Aarsland D. The use and costs of formal care in newly diagnosed dementia: a three-year prospective follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22:381-8.

22. Lippa CF, Smith TW, Swearer JM. Alzheimer's disease and Lewy body disease: a comparative clinicopathological study. *Ann Neurol*. 1994; 35:81-8.
23. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
24. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, Thompson P. The Clinical Diagnosis and Misdiagnosis of Senile Dementia of Lewy Body Type (SDLT). *Br J Psychiatry*. 1994;165:324-32.
25. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain J Neurol*. 2002;125:391-403.
26. McKeith IG. Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. *Neurol Clin*. 2000;18:865-902.
27. Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology*. 1996;47:1148-52.
28. Ballard C, Aarsland D, Francis P, Corbett A. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2013; 30:603-11.
29. Taylor J-P, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. 2020;19:157-69.
30. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*. 2002;59:1714-20.
31. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:252-6.
32. Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, Sakai K, Samuraki-Yokohama M, Nakajima K, et al. Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *J Mov Disord*. 2020;13:1-10.
33. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK, et al. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:633-7.
34. Dantuma NP, Salomons FA. Ubiquitin versus misfolding: The minimal requirements for inclusion body formation. *J Cell Biol*. 2016;213:147-9.
35. Chung EJ, Kim SJ. (123)I-Metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Lewy body-related disorders: a literature review. *J Mov Disord*. 2015;8:55-66.
36. Dijkstra F, Van den Bossche K, de Bruyn B, Reyn N, Viaene M, De Volder I, et al. REM sleep without atonia and the relation with Lewy body disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;67:90-8.
37. Connors MH, Quinto L, McKeith I, Brodaty H, Allan L, Bamford C, et al. Non-pharmacological interventions for Lewy body dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2018;48:1749-58.
38. Dementia with Lewy bodies - Treatment [Internet]. nhs.uk. 2017 [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/dementia-with-lewy-bodies/treatment/>

Dementia with Lewy bodies

Ryden P

Teaching Innovation and General Education Office, Payap University, Chiang Mai

Dementia with Lewy bodies (DLB) is a common neurodegenerative condition. DLB is the second most common cause of neurodegenerative dementia after Alzheimer's disease. DLB patients present with a wide range of cognitive impairment, neuropsychiatric symptoms, sleep behavior disorder, motor and autonomic dysfunction. The clinical presentations vary between patients and can change over time within an individual. DLB is characterized by the accumulation of aggregated alpha-synuclein protein in Lewy bodies and Lewy neurites, similar to Parkinson's disease. The result of treatments is promising in one symptom but worsen another, which makes disease management difficult. There are currently no US FDA-approved medications specifically for the treatment of DLB, though many of them that are approved for Alzheimer's disease are widely used in the treatment of DLB with varying degrees of success. This article presents the basic concepts, symptoms, pathology and pathogenesis and the latest updated new criteria information of DLB based on current understanding to help teams of physicians and caregivers inform those in need about the disease and provide adequate support for DLB patients

Chiang Mai Medical Journal 2021;60(4):831-40. doi: 10.12982/CMUMEDJ.2021.68

Keywords: dementia with Lewy bodies, Lewy body dementia, Alpha-synuclein, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease with dementia