



โครงการยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท: สู่การใช้ตัวชี้วัด  
ชีวภาพในเวชปฏิบัติจริง  
Addressing neurodegenerative diseases: integrating science and  
technology into the real-world practice

ผู้วิจัย  
นพ. ภูษณ ธนาพรสังสุทธิ  
POOSANU THANAPORNSANGSUTH, MD

สถานที่: ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ คณะแพทยศาสตร์  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)” ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏ  
ในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

วันที่พิมพ์ 21 พฤษภาคม 2567



โครงการยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท: สู่การใช้ตัวชี้วัด  
ชีวภาพในเวชปฏิบัติจริง

Addressing neurodegenerative diseases: integrating science and  
technology into the real-world practice

ผู้วิจัย

นพ. ภูษณ ธนาพรสังสุทธิ

POOSANU THANAPORNSANGSUTH, MD

สถานที่: ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ คณะแพทยศาสตร์  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)” ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏ  
ในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

วันที่พิมพ์ 21 พฤษภาคม 2567

## กิตติกรรมประกาศ

รายงานโครงการยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท: ผู้การใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในเวชปฏิบัติจริงฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดีเนื่องจากความกรุณา และความช่วยเหลือทางด้านงบประมาณทุนวิจัยจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ที่ได้ให้การสนับสนุนตลอดมา ตั้งแต่เริ่มดำเนินการจนกระทั่งดำเนินการเสร็จสมบูรณ์ คณะผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณอาสาสมัครในโครงการวิจัยที่ยินดีตอบรับเข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน เพื่อเป็นวิทยาทานเชิงความรู้ทางด้านวิทยาศาสตร์ และการแพทย์ เพื่อมุ่งสู่การนำไปใช้ประโยชน์ในเวชปฏิบัติจริงในอนาคต

ขอขอบพระคุณคุณนงนุช รามทรัพย์ และคุณอุทัยวรรณ ศรีชัยรัตนกุล สถาบันวิจัยการแพทย์ทางการแพทย์ การทหาร หน่วยงานแบคทีเรีย และพยาธิวิทยาที่ให้ความช่วยเหลือ และยินดีให้เข้าไปใช้งานเครื่องมือ Meso QuickPlex SQ120MM (MSD)

ขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร.จันทรกานต์ พิภพมงคล และทีมงาน สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ที่ให้ความช่วยเหลือ และยินดีให้เข้าไปใช้งานเครื่องมือ timsTOF Pro 2 (BRUKER)

สุดท้ายนี้คณะผู้วิจัยหวังว่ารายงานวิจัยฉบับนี้จะเป็นประโยชน์สำหรับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และผู้ที่สนใจศึกษาวิจัยต่อไป

คณะผู้วิจัย

## บทคัดย่อ

### วัตถุประสงค์

ประเทศไทยกำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ และภาระทางเศรษฐกิจอันเกิดจากโรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative diseases, NDDs) จะพุ่งทะยานขึ้น ซึ่งนับเป็นความท้าทายอย่างมากสำหรับประเทศไทยได้ปานกลาง ทั้งนี้มาตรการการรับมือต่าง ๆ อาทิเช่น การรณรงค์ลดปัจจัยเสี่ยงวางแผนระบบการดูแลผู้ป่วย ผลักดันการวิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ฯลฯ สามารถลดความเสียหายที่จะเกิดขึ้นได้ มาตรการเหล่านี้จะสำเร็จได้หากใช้ประโยชน์จากตัวชี้วัดชีวภาพที่บ่งถึงพยาธิสภาพ เพราะสามารถตรวจพบ NDDs ได้ก่อนที่จะเริ่มมีอาการเป็นเวลานาน ในระยะที่ยังพ้องกันทุกพลาพได้อย่างไรก็ตาม ตัวชี้วัดเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดได้แก่ ราคาแพง ผู้ใช้เข้าถึงยาก และมีการทดสอบประสิทธิภาพเพียงในคนเชื้อชาติตะวันตก วัตถุประสงค์ของโครงการนี้คือการพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพของ NDDs ได้แก่ Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) สำหรับวินิจฉัยโรคพรีออนและโรคในกลุ่ม synucleinopathies เทคนิคการวัดระดับ phosphorylated tau (p-tau) ในเลือด สำหรับวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease, AD) และแนวทางประเมินตัวชี้วัดชีวภาพหลากหลายรูปแบบ สำหรับประเมินโรคน้ำเกินในโพรงสมองในผู้สูงอายุ (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH) และค่าอ้างอิงของตัวชี้วัดระดับภยันตรายและการสูญเสียเซลล์ประสาท เพื่อให้มีราคาถูก เข้าถึงง่าย ไม่คุกคามสวัสดิภาพของผู้ถูกตรวจ และมีความแม่นยำในคนไทย รวมถึงรายละเอียดวิธีใช้ตัวชี้วัดเหล่านั้นในสถานการณ์ชีวิตจริง

### วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยที่แพทย์สงสัยโรคพรีออนได้รับการประเมินในโครงการเฝ้าระวังโรคพรีออน ด้วยแบบสอบถามต่าง ๆ และตัวอย่างน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) ของผู้ป่วยเหล่านั้นได้รับการตรวจด้วย prion RT-QuIC; โพรโตคอลการตรวจ  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC สามารถทดสอบกับ CSF ผู้ป่วย 16 คน เพื่อเลือกวิธีที่มีความแม่นยำที่สุดหนึ่งวิธีและนำมาทดสอบเพิ่มเติมกับตัวอย่างที่มีความชัดเจนทางคลินิกมากขึ้น; ตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยคลินิกความจำที่ได้รับการตรวจ florbetaben positron emission tomography (PET) หรือ CSF เพื่อวินิจฉัยพยาธิสภาพของ AD ถูกนำมาวัดระดับ p-tau217 เพื่อทดสอบความแม่นยำ และเปรียบเทียบกับตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดอื่น เช่น p-tau181 และการวินิจฉัยทางคลินิกโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ; อาสาสมัครผู้ป่วยที่สงสัย iNPH ถูกรวบรวมและใช้แนวทางการประเมินตัวชี้วัดชีวภาพหลากหลายรูปแบบ เพื่อความสัมพันธ์ระหว่างกับการเปลี่ยนแปลงลักษณะการเดินก่อนและหลังการทดลองระบายน้ำ; เลือดของอาสาสมัครสุขภาพดีในช่วงอายุต่าง ๆ ถูกวัดระดับ neurofilament light chain (NFL) เพื่อหาค่าอ้างอิงในการบ่งบอกถึงระดับภยันตรายและการสูญเสียเซลล์ประสาทในแต่ละอายุ

### ผลการศึกษา

โครงการเฝ้าระวังโรคพรีออนได้ศึกษาติดตามผู้ป่วยจำนวน 19 คน ซึ่งมี 8 คน (ร้อยละ 42) ที่ตรวจ CSF prion RT-QuIC ได้ผลบวก มีผู้ป่วยเพียงหนึ่งคนที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคจากการติดเชื้อ ได้แก่ เคยได้รับการผ่าตัดสมองแต่ไม่ได้มีการปลูกถ่ายเยื่อหุ้มสมอง ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่ตรวจ prion RT-QuIC ได้ผลบวกทุกคนเข้าได้กับโรคครอยท์เฟลดท์-ยาคอบที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ; วิธีตรวจ  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ที่อาศัยสารตั้งต้นสำเร็จรูปตรวจได้ผลบวกในตัวอย่าง CSF ผู้ป่วยที่มีอาการ 3 จาก

10 ตัวอย่าง โดยไม่ให้ผลบวกเลยในตัวอย่างควบคุมลบ 6 ตัวอย่าง เมื่อใช้โปรโตคอลนี้กับตัวอย่างอื่น ๆ เพิ่มเติมพบว่าได้ผลสอดคล้องกับการวินิจฉัยทางคลินิกโดยผู้เชี่ยวชาญ; ระดับ p-tau217 ในเลือดจากผู้ป่วยคลินิกความจำ 132 คน (ซึ่งมีพยาธิสภาพของ AD ร้อยละ 54.5) สามารถวินิจฉัย AD ได้ด้วย AUC 0.94 (95% CI 0.90-0.98) ในขณะที่ p-tau181 และการวินิจฉัยทางคลินิกโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สามารถวินิจฉัย AD ได้ด้วย AUC 0.86 (95% CI 0.80-0.93) และ 0.84 (95% CI 0.77-0.90) ตามลำดับ หากใช้ค่าอ้างอิง p-tau217 ที่ 0.24 pg/mL จะได้ความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 90.3 และ 92.0 ตามลำดับ; การศึกษาได้รวบรวมอาสาสมัคร iNPH จำนวน 13 คนเพื่อประเมินตัวชี้วัดชีวภาพหลากหลายรูปแบบ โดยอาสาสมัคร 12 จาก 13 คนมีการเดินที่ตีขึ้นวัดด้วยมืองอเข้าและข้อเท้า ซึ่งระดับ p-tau181 ใน CSF แนวโน้มว่าจะสัมพันธ์กับความเปลี่ยนแปลงดังกล่าว; จากตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดี 233 คนพบว่าระดับ NFL ในเลือดสัมพันธ์กับอายุอย่างชัดเจน ในเบื้องต้น ค่าอ้างอิงที่วัดได้สอดคล้องกับค่าที่เคยรายงานไว้ในประชากรชาติตะวันตก

### สรุป

โครงการวิจัยนี้มุ่งเน้นการพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพที่มีประสิทธิภาพและเข้าถึงง่ายสำหรับ NDDs ต่าง ๆ อาทิเช่นโรคพรีออน โรคกลุ่ม synucleinopathy โรคอัลไซเมอร์ ฯลฯ การดำเนินการในปีที่สามประสบความสำเร็จดี กล่าวคือ prion RT-QuIC ถูกนำไปใช้ดำเนินการเฝ้าระวังโรคพรีออน เกิดผลผลิตคือ ผู้ป่วยไทยที่สงสัยโรคพรีออนในประเทศได้รับการตรวจโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ได้ผลภายใน 5 วัน ผลลัพธ์คือ แพทย์ผู้ดูแลสามารถวางแผนการรักษาได้เร็ว ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วย ในขณะที่โครงการศึกษาการเกิดและการดำเนินของโรคทางปริซันปัญหาเกิดผลผลิตคือ ชุดตรวจ p-tau217 ในเลือดมีความแม่นยำสูงมากในการวินิจฉัย AD โดยสูงกว่า p-tau181 และการวินิจฉัยของผู้เชี่ยวชาญอย่างชัดเจน เกิดผลลัพธ์คือร่างแนวทางในการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในเวชปฏิบัติหรือการคัดกรองประชาชนทั่วไปที่มีความเสี่ยงที่เหมาะสมกับประเทศไทย และตัวชี้วัดชีวภาพของ AD ในน้ำไขสันหลังอาจมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีระวิทยาของ NPH เกิดผลผลิตคือ การเผยแพร่ในงานประชุมนานาชาติและผลลัพธ์คือ ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ NPH มากขึ้น ในขณะที่โครงการย่อยอื่น ๆ ยังอยู่ในช่วงดำเนินการ และคาดว่าจะมีผลผลิตให้เห็นในปีต่อ ๆ ไป

คำสำคัญ สังคมผู้สูงอายุ, ภาวะสมองเสื่อม, โรคความเสื่อมของระบบประสาท, ตัวชี้วัดชีวภาพ, ชุดตรวจวินิจฉัย, อาร์ที-ควิก, โรคอัลไซเมอร์, โรคพรีออน, โปรตีนอัลฟาซินนิวคลีอิน, โปรตีนเทา, นิวโรฟิลาเมนต์ไลท์เซน

## Abstract

### *Objective*

Thailand is experiencing demographic aging. Consequently, the socioeconomic burden of neurodegenerative diseases (NDDs) is expected to escalate drastically, posing a challenge for the middle-income country. Much can be done to mitigate the consequences of NDDs, including imposing preventive interventions, planning an integrated care chain, accelerating biomedical research, etc. Using neuropathology-specific biomarkers is indispensable for the successful implementation of such measures because they can detect NDDs in the long presymptomatic stages, during which disability can be prevented. Nevertheless, their use is limited by cost and accessibility, perceived invasiveness, and lack of validation in non-white populations. The aim of this project is to develop biomarkers for NDDs, including Real-time Quaking-induced Conversion (RT-QuIC) for diagnosing prion diseases and synucleinopathies, plasma phosphorylated tau (p-tau) for diagnosing Alzheimer's disease (AD), a multimodal biomarker evaluation scheme for evaluating idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH), and reference values for biomarkers of neuronal injury that are affordable, accessible, non-invasive, and accurate with regards to Thai people, along with effective guidance for their real-world application.

### *Materials and methods*

Patients suspected of prion diseases by their attending physicians were evaluated in a nationwide surveillance program. Their cerebrospinal fluid (CSF) samples were tested using prion RT-QuIC. Three previously published methods of performing  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC were tested on 16 clinical patients, enabling the selection of the method with the most suitable accuracy. The method was subsequently performed on more CSF samples that were better characterized clinically. P-tau217 quantification using electrochemiluminescence (ECL) was performed on plasma specimens from participants with cognitive impairment who had previously undergone <sup>18</sup>F-Florbetaben positron emission tomography (PET) or CSF biomarkers to determine its accuracy as well as the optimal cutoff for diagnosing AD. The diagnostic performance was compared with p-tau181 as well as clinical diagnosis. Participants suspected of having iNPH were recruited and evaluated with multimodal biomarkers. The correlation of those biomarkers and objective changes in gait parameters was determined. Healthy participants of various ages were evaluated with plasma neurofilament light chain (NFL) in order to find the optimal age-related threshold for defining an abnormal level of neuronal injury.

### *Results*

Nineteen patients joined the national prion surveillance program, of whom 8 (42%) tested positive for prion RT-QuIC. None of the patients had a risk for acquired prion disease except

for one RT-QuIC positive patient, who had previous brain surgery without receiving a dura mater graft. Clinical features of all RT-QuIC positive patients were compatible with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. RT-QuIC using commercial rec-hum $\alpha$ -synuclein was positive in 3 out of 10 clinical samples suspected of PD and negative in all 6 negative control specimens. It then showed substantial agreement with clinical diagnosis from a movement disorders specialist in a cohort of 26 patients. A total of 132 participants with cognitive impairment were evaluated for plasma p-tau, with 54.5% having AD confirmed by PET or CSF. Plasma p-tau217 measured by ECL achieved an AUC of 0.94 (95% CI 0.90-0.98), whereas plasma p-tau181 and clinical diagnosis only had AUCs of 0.86 (95% CI 0.80-0.93) and 0.84 (95% CI 0.77-0.90), respectively. Using the p-tau217 cutoff of 0.24 pg/mL, the sensitivity and specificity of this assay were 90.3% and 92.0%, respectively. The study had enrolled 13 iNPH participants to undergo the multimodal biomarker evaluation scheme. All but one showed improvement in ankle and knee flexion angles. CSF p-tau181 showed a trend toward correlation with those gait changes,  $Rho = 0.49$  ( $p=0.09$ ). Two-hundred and thirty-three healthy participants' plasma was measured for NFL, and their values clearly increased with age. Preliminarily, the reference values obtained were similar to reported values from Western cohorts.

### *Conclusion*

This research project continues to focus on developing accurate and assessable fluid biomarkers for ND, including prion diseases, synucleinopathies, AD, etc., as well as testing them in real-life clinical practice. Its third year had completed with substantial success. RT-QuIC for prion disease has been successfully implemented in a nationwide surveillance program. This yielded the output of Thai patients receiving the test with short waiting time and achieved the outcome of guiding physician management in improved quality of life for the patients. The main output of the memory clinic study is showing that plasma p-tau217 was evaluated in real-life settings and considerably outperformed the former assay and specialist's diagnosis leading to the outcome of a potential guideline for the use of blood-based AD biomarkers in Thailand. The study showed that CSF AD biomarkers could be related to the emergence of NPH physiology resulting in the output of abstract presentation at an international conference and outcome of insights on the mechanisms of NPH. The results for other studies are underway, possibly leading to tangible outputs and outcomes in the following years.

Keywords: Aging society, Dementia, Neurodegenerative diseases, Biomarkers, Diagnostic assay, Real-time quaking-induced conversion, Alzheimer's disease, Prion diseases, Alpha-synuclein, Tau, Neurofilament light chain

## บทสรุปสำหรับผู้บริหาร (Executive summary)

ประเทศไทยกำลังจะเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างเต็มตัวในอีกไม่กี่ปีข้างหน้า ผลจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวคือจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมจะเพิ่มขึ้นตาม เพราะเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและมีแนวโน้มว่าอุบัติการณ์จะพุ่งทะยานเรื่อย ๆ ทั้งนี้ อาการของภาวะสมองเสื่อมส่งผลกระทบต่อชีวิตของตัวผู้ป่วยและผู้ดูแลอย่างมาก ต้องใช้ทรัพยากรมหาศาลในการดูแล และปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใด ๆ ที่สามารถยับยั้งหรือแม้แต่ชะลอการดำเนินของโรคได้ นับเป็นภัยคุกคามสำคัญต่อความมั่นคงของระบบสุขภาพ

ภาวะสมองเสื่อมกว่าร้อยละ 70 มีสาเหตุมาจากโรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative diseases) ซึ่งกลไกการเกิดโรคมักมีความซับซ้อนและยังไม่เป็นที่ทราบอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ทุก ๆ โรคมีลักษณะบางประการที่คล้ายกัน เช่น มีต้นกำเนิดจากการสะสมของโปรตีนที่ถูกรบกวนพับอย่างผิดปกติ (misfolded) และกระจุกตัวกันในเนื้อสมอง ผลที่ตามมาคือเซลล์ประสาทค่อย ๆ ตายในบริเวณต่าง ๆ เกิดอาการของโรคความเสื่อมของระบบประสาท อาทิเช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน ฯลฯ โปรตีนเหล่านี้เริ่มสะสมในสมองนานกว่าสิบปีก่อนจะมีอาการ และปัจจุบันสามารถตรวจพบโปรตีนเหล่านี้ได้จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ เช่น เลือดหรือน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) จึงสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดชีวภาพ (biomarker) ของการเริ่มสะสมพยาธิสภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาทได้ กล่าวคือตัวชี้วัดชีวภาพเหล่านี้สามารถใช้ทำนายการเกิดโรคได้หลายปีก่อนจะมีอาการ และหากมีวิธีการตรวจที่เป็นมาตรฐานและทดสอบแล้วที่มีความแม่นยำในคนไทย ข้อมูลที่ได้จากการตรวจจะมีประโยชน์ในหลาย ๆ ระดับ ดังนี้

- 1) **ระดับตัวบุคคล** หากทราบว่าตนหรือสมาชิกในครอบครัวเริ่มมีการสะสมของโปรตีนผิดปกติในสมอง และอาจเป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาทที่แสดงอาการในอนาคต จะทำให้เกิดแรงผลักดันในการดูแลสุขภาพ ควบคุมปัจจัยเสี่ยง รักษาเนื้อสมองไว้ให้มากที่สุดก่อนจะมีโอกาสเข้ายาที่สามารถรักษาโรคอย่างจำเพาะเจาะจงได้ (ดังที่จะได้กล่าวต่อไป) รวมถึงทำให้เริ่มวางแผนทางการเงิน สร้างเสริมความเข้าใจเกี่ยวกับโรคแก่สมาชิกครอบครัว เข้ารับการดูแลและผู้เชี่ยวชาญตั้งแต่นั้น ๆ และเตรียมความพร้อมรับมือในด้านต่าง ๆ
- 2) **ระดับการบริการทางการแพทย์** แพทย์ทั้งในระดับปฐมภูมิไปจนถึงตติยภูมิ ที่ดูแลผู้ป่วยที่มีอาการต่าง ๆ มีเครื่องมือในการวินิจฉัยแยกโรคตั้งแต่ตอนที่อาการยังไม่ชัดเจน ทำให้สามารถจัดกลุ่มและแยกแยะผู้ป่วย ส่งไปยังสถานบริการที่มีความพร้อมและให้การดูแลได้อย่างเหมาะสมกับตัวผู้ป่วย เป็นการลดภาระไม่ให้โรงพยาบาลขนาดเล็กต้องดูแลผู้ป่วยที่ซับซ้อนเกินไป และในขณะเดียวกันโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่มีความชำนาญไม่ต้องดูแลผู้ป่วยไม่มากในจำนวนที่มากเกินไป
- 3) **ระดับสาธารณสุขของประเทศ** ตัวชี้วัดชีวภาพจะทำให้มีข้อมูลที่ใช้ทำนายอุบัติการณ์ของโรคได้ในอีกหลาย ๆ ปีข้างหน้า เป็นข้อมูลสำคัญในการกำหนดนโยบาย เตรียมสร้างบุคคลากรและโครงสร้างพื้นฐานที่จำเป็นในการรองรับผู้ป่วยเหล่านั้น รวมถึงลงทุนส่งเสริมสุขภาพดังที่จะกล่าวต่อไป

ทั้งนี้ แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีอะไรที่สามารถรักษาโรคความเสื่อมของระบบประสาทได้หากมีอาการแล้ว แต่สำหรับคนที่ยังไม่มีอาการ สามารถป้องกันภาวะสมองเสื่อมได้มากถึงร้อยละ 40 โดยการลดปัจจัยเสี่ยง ทั้ง 12 อย่าง ได้แก่ การศึกษาต่ำ หุ่นทรวง อุบัติเหตุศีรษะกระแทก โรคความดันโลหิตสูง การดื่มแอลกอฮอล์ มากเกิน โรคอ้วน สูบบุหรี่ โรคซึมเศร้า ความเปราะบางทางสังคม การไม่ออกกำลังกาย มลพิษทางอากาศ และเบาหวาน ซึ่งเป็นโอกาสที่ดีที่ผู้ดูแลระบบสุขภาพของประเทศจะลงทุนเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ ทั้งนี้ การดำเนินการดังกล่าวย่อมอาศัยทรัพยากรมากพอสมควร ข้อมูลที่สามารถทำนายอุบัติการณ์ของโรคความเสื่อมของระบบประสาทหรือภาวะสมองเสื่อมจึงมีความสำคัญในการใช้ประกอบการตัดสินใจและกำหนด นโยบายเพื่อป้องกันภัยคุกคามนี้

นอกจากนี้ เมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2566 องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา อนุมัติ lecanemab เป็น ยารักษาโรคอัลไซเมอร์แบบเต็มรูปแบบเป็นยาแรกในกลุ่ม disease modifying therapy (DMT) แม้ว่า ประสิทธิภาพของยานี้ยังมีข้อกังขาอยู่พอสมควรเนื่องจากขาดข้อมูลเรื่องผลการศึกษาระยะยาว และยังไม่ เข้าประเทศไทย ก็นับเป็นสัญญาณที่ดีและแสดงถึงความเป็นไปได้อย่างยิ่งที่นักวิจัยทั่วโลกจะค้นพบยา รักษาโรคที่มีประสิทธิภาพ และคนไทยจะเข้าถึงยาดังกล่าวได้ในอนาคตอันใกล้ ยาดังกล่าวจะใช้ได้ผลเมื่อ รักษาตั้งแต่เนิ่น ๆ ตอนที่ยังเหลือเซลล์ประสาทมากพอ และมีความจำเพาะเจาะจงสำหรับโรคสมองเสื่อม แต่ละชนิด หมายความว่าก่อนที่คนไทยจะมีสิทธิ์ใช้ยาเหล่านั้น จำเป็นต้องยืนยันโรคความเสื่อมของ ระบบประสาทไปถึงระดับพยาธิสภาพเสียก่อน และตรวจยืนยันได้ในระยะที่ไม่มีอาการหรืออาการน้อยด้วย ตัวชี้วัดชีวภาพที่มีประสิทธิภาพสูง แม่นยำเมื่อใช้กับคนไทย มีความปลอดภัย ราคาถูก ทุกคนสามารถ เข้าถึงได้อย่างเสมอภาค จะมีความจำเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อวันนั้นมาถึง

ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เล็งเห็นถึง ความสำคัญของการตรวจโปรตีนผิดปกติเพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดชีวภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาท จึง ดำเนินโครงการวิจัย “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคสมองเสื่อม: การวิจัยและพัฒนาครบวงจร” ในปี พ.ศ. 2564 โครงการ “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคสมองเสื่อม: การพัฒนาตัวชี้วัดระดับโมเลกุล” ใน ปีพ.ศ. 2565 และโครงการ “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคสมองเสื่อม: สู่การใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในเวช ปฏิบัติ” ในปีพ.ศ. 2566 โดยมุ่งเน้นการศึกษาค้นหาวิธีตรวจที่เหมาะสมกับคนไทย ซึ่งครอบคลุมเรื่อง ประสิทธิภาพความแม่นยำ ความปลอดภัย ความเสมอภาคในการเข้าถึง ราคา ไปจนถึงศักยภาพในการใช้ ประโยชน์ด้านอื่น ๆ เช่นการวิจัยตอบคำถามเรื่องกลไกการเกิดโรค ฯลฯ

โครงการนี้แบ่งออกเป็นโครงการย่อย ๆ จำนวน 5 โครงการ ดังนี้

- 1) **โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ** เป็นโครงการต่อยอดจากปีก่อน ๆ ที่สามารถพัฒนา เทคโนโลยี Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) ด้วยการใช้สารตั้งต้นที่ผลิตขึ้น เอง และสามารถตรวจวินิจฉัยโรค Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) ได้อย่างแม่นยำเท่า ห้องปฏิบัติการมาตรฐาน (ลดต้นทุนถึงร้อยละ 97) ในโครงการนี้ผู้วิจัยในเทคนิคนี้มาเปิดบริการ รับ ตัวอย่าง CSF ที่สงสัย CJD มาจากทั่วประเทศ โดยมีการบริการอยู่สองรูปแบบ รูปแบบแรกคือคิด ค่าบริการตามปกติ (6,500 บาท) ซึ่งให้การบริการมาแล้ว 60 คน สามารถออกผลภายใน 7 วัน รูปแบบที่สองคือการจัดตั้งศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ เปิดให้บริการ RT-QuIC โดยไม่เสีย ค่าใช้จ่าย ร่วมกับเก็บข้อมูลทางระบาดวิทยา ข้อมูลทางคลินิก และข้อมูลเรื่องการทำเนิโรค พร้อม

กับให้คำแนะนำแก่ครอบครัวโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ จากการดำเนินการในปีแรก มีผู้เข้าร่วม 19 คน เบื้องต้นพบว่า ผู้ที่ตรวจ RT-QuIC ได้ผลบวก มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับโรค sporadic CJD และยังไม่พบความผิดปกติที่บ่งถึงโรคพรีออนรูปแบบอื่น

**ความสำคัญของโครงการนี้** การให้บริการในรูปแบบศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ มีในประเทศรายได้สูงหลายประเทศทั่วโลก แต่โครงการนี้ทำให้มีในประเทศไทยเป็นแห่งแรกของภูมิภาคอาเซียน และแห่งที่สองในบรรดาประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง (หลังจากจีน) ทั้งนี้ การเฝ้าระวังโรคพรีออนมีความสำคัญ เพราะอาจเกิดการอุบัติใหม่ของโรคพรีออนชนิดอื่น อาทิเช่นโรคควัวบ้าที่เคยระบาดที่สหราชอาณาจักรเมื่อพ.ศ. 2538 ทำให้เกิดการสูญเสียชีวิต ความหวาดกลัวของประชาชน ความเสียหายทางเศรษฐกิจ ที่ประมาณค่าไม่ได้ และการดำเนินศูนย์เฝ้าระวังการยังทำให้มีข้อมูลทางระบาดวิทยา ข้อมูลตัวชี้วัดชีวภาพ รวมถึงการดำเนินโรค ซึ่งมีความจำเป็นอย่างมากในการออกแบบการศึกษาเพื่อพัฒนารักษาโรคพรีออน ซึ่งเริ่มมีการศึกษาในมนุษย์บ้างแล้ว ณ ขณะนี้

- 2) การตรวจหา  $\alpha$ -synuclein ที่ม้วนพับผิดปกติจากพลาสมา น้ำล้างจมูก และเยื่อหุ้มสมองด้วยวิธี RT-QuIC เพื่อวินิจฉัยโรคในกลุ่ม synucleinopathies เป็นโครงการพัฒนาวิธีการตรวจโรคในกลุ่ม synucleinopathies (อาทิเช่นโรคพาร์กินสัน) ด้วยวิธี RT-QuIC โดยใช้ตัวอย่างเลือด น้ำล้างจมูก และเยื่อหุ้มสมอง ซึ่งสามารถเก็บได้ง่ายกว่า CSF สำหรับโครงการนี้ในปีที่สาม ผู้วิจัยได้ทดสอบ เปรียบเทียบวิธีทำ  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC โปรโตคอลต่าง ๆ กับ CSF ของผู้ป่วยที่มีอาการและผู้ป่วยควบคุม จำนวน 26 ตัวอย่าง พบโปรโตคอลที่ได้ผลดีที่สุด โดยพบว่ามีความสอดคล้องกับการวินิจฉัยโดยผู้เชี่ยวชาญอย่างมาก อย่างไรก็ตาม โปรโตคอลนั้นยังเป็นโปรโตคอลที่ต้องอาศัยโปรตีนสารตั้งต้นสำเร็จรูป ซึ่งมาด้วยราคาสูง

**ความสำคัญของโครงการนี้** คือการตรวจโรคในกลุ่มพาร์กินสันได้จากสิ่งส่งตรวจที่เก็บง่าย จะทำให้สามารถยืนยันการวินิจฉัยในผู้ที่มีอาการแล้วและทำนายว่าใครจะเป็นโรคพาร์กินสันได้แม่นยำมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีเริ่มอาการที่เป็นสัญญาณเตือนของโรคพาร์กินสัน ซึ่งถือเป็นระยะที่อาจมีการรักษา เพื่อป้องกันโรคได้ สำหรับการดำเนินการในลำดับถัดไป ผู้วิจัยจะผลิตโปรตีนสารตั้งต้นรูปแบบเดียวกันขึ้นมาด้วยตนเองและทดสอบกับตัวอย่างเดิม เพื่อลดต้นทุนการตรวจโรค

- 3) โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริซันปัญญา เป็นโครงการที่ศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมตั้งแต่ก่อนเกิดอาการ โดยเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เริ่มเก็บข้อมูลอาสาสมัครอายุมากกว่า 35 ปีในทุกๆระยะ ตั้งแต่ระยะที่ไม่มีอาการ ระยะบกพร่องทางปริซันปัญญาเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) และระยะสมองเสื่อม และติดตามอาสาสมัครทุก 1-2 ปี เพื่อพยายามหาตัวชี้วัดชีวภาพ หรือตัวแปรชนิดอื่น ๆ ที่สามารถทำนายได้ว่าใครบ้างจะเกิดภาวะสมองเสื่อม ความเสี่ยงสูงเท่าใด ใช้เวลาเท่าใด ฯลฯ โดยผู้วิจัยตั้งสมมติฐานไว้ว่า ระดับ phosphorylated tau 217 (p-tau217) ในเลือด ร่วมกับคะแนนการตรวจแบบทดสอบทางปริซันปัญญาจะสามารถทำนายการเกิดสมองเสื่อมได้ดี สำหรับโครงการนี้ใน 6 เดือนแรกผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างเลือด เก็บข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลโรคประจำตัว ข้อมูลปัจจัยเสี่ยง อาการ และแบบทดสอบทางปริซันปัญญา ในอาสาสมัคร 144 คน โดยที่ยังไม่มีข้อมูลการติดตาม อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้รายงาน

ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัคร และข้อมูลแบบ cross-sectional ในส่วนของเนื้อหาของรายงานฉบับนี้ พบว่าพอเป็นตัวแทนของประชากรคนกรุงเทพมหานครได้ดี อาสาสมัครร้อยละ 56 ปังจัยเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อมที่แก้ไขได้อย่างน้อย 2 อย่าง โดยปังจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดคือการออกกำลังกายน้อย (physical inactivity) พบถึงร้อยละ 63

**ความสำคัญของโครงการนี้** ภาวะสมองเสื่อมไม่ว่าจะเกิดจากโรคความเสื่อมของระบบประสาทหรือโรคอื่น ๆ โดยทั่วไปไม่สามารถรักษาได้ การลดภาระทางเศรษฐกิจและสังคมสามารถทำได้ด้วยการป้องกันเท่านั้น ซึ่งมีหลากหลายวิธีการ ตั้งแต่การลดปังจัยเสี่ยงต่าง ๆ ซึ่งอาจทำได้ยากพอสมควร เพราะอาศัยความอดสาหะของผู้ป่วย ไปจนถึงการใช้ยา DMT ซึ่งในปัจจุบันยังราคาสูงมาก ฉะนั้นนโยบายสาธารณะสุขควรมีวิธีในการคัดเลือกกลุ่มเป้าหมาย ดำเนินวิธีการต่าง ๆ ในคนที่มีความเสี่ยงสูงและไม่ลงทุนกับคนที่ความเสี่ยงต่ำและไม่น่าเกิดสมองเสื่อมด้วยตนเองอยู่แล้ว ยุทธศาสตร์ที่อาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ หรือตัวแปรชนิดอื่น ๆ ในการทำนายว่าใครจะเกิดสมองเสื่อมจึงมีความสำคัญในการดำเนินนโยบายที่มีประสิทธิภาพคุ้มราคา นอกจากนี้ โครงการนี้แสดงให้เห็นว่าปังจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดคือการออกกำลังกายน้อย นโยบายสุขภาพป้องกันสมองเสื่อมจึงควรเน้นเรื่องนี้ เช่น เพิ่มพื้นที่สาธารณะเพื่อออกกำลังกาย เพิ่มการเข้าถึงการออกกำลังกายและสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับผู้สูงอายุ ฯลฯ ในลำดับถัดไปผู้วิจัยจะรวบรวมอาสาสมัครอย่างต่อเนื่อง รวมถึงเริ่มตรวจตัวชี้วัดชีวภาพอื่น ๆ ได้แก่ positron emission tomography (PET)

- 4) **ตรวจหาโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยโรคน้ำเกินในโพรงสมองในผู้สูงอายุ (normal pressure hydrocephalus, NPH) เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสาຍาระบาย NPH** เป็นโรคที่มีนิยามที่หละหลวม ผู้ป่วยมักมีอาการเดินช้าก้าวสั้น ไม่มีสมาธิ นึกอะไรไม่ค่อยออก กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ และภาพวินิจฉัยสมองพบโพรงสมองโต ผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับการประเมินว่าควรผ่าตัดฝังสาຍาระบายน้ำหรือไม่ โดยการทดลองเจาะระบายน้ำไขสันหลัง หากอาการดีขึ้น ศัลยแพทย์มักจะผ่าตัด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยหลายคนกลับไม่ตอบสนอง หรือตอบสนองอยู่ไม่นาน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีโรคความเสื่อมของระบบประสาทซ้อนอยู่ ผู้วิจัยจึงวางกรอบแนวทางในการตรวจ CSF เพื่อหาโปรตีนดังกล่าวก่อนผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด ร่วมกับแนวทางการวัดผลการตอบสนองด้วยการตรวจที่มีมาตรฐาน คือ การตรวจพลศาสตร์ของ CSF ด้วย infusion test , วิเคราะห์การเดินด้วยแอปพลิเคชัน Kinovea, การวิเคราะห์ภาคเอ็มอาร์ไอระบบดิจิตอล, ประเมินพุทธิปัญญาแบบดิจิตอล โดยร่วมมือกับภาควิชาและศูนย์ความเป็นเลิศ 6 แห่งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งนี้เพื่อหาตัวชี้วัดชีวภาพที่จะเป็นตัวทำนายผลการผ่าตัดให้แม่นยำมากขึ้น ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลอาสาสมัครได้แล้วจำนวน 13 คน จากการวิเคราะห์พบว่า ปังจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองหลังระบายน้ำได้แก่ตัวชี้วัดชีวภาพของ AD ใน CSF แสดงให้เห็นว่า พยาธิสภาพของ AD อาจมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดความผิดปกติแบบ NPH

**ความสำคัญของโครงการนี้** โรค NPH เป็นโรคที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ เป็นโรคที่วินิจฉัยยาก ผู้ป่วยหลายคนได้รับการผ่าตัดโดยไม่ตอบสนองต่อการรักษา การศึกษานี้ช่วยให้แพทย์ผู้ป่วยมีข้อมูลมากขึ้นในการตัดสินใจว่าควรผ่าตัดหรือไม่ โดยหากพบตัวชี้วัดชีวภาพของ AD ในน้ำไขสันหลัง อาจต้องพิจารณาให้ดี ว่าควรดำเนินการผ่าตัดหรือไม่

- 5) **โครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ neurofilament light chain ในเลือดคนไทย** เป็นโครงการที่มีเป้าหมายในการหาค่าปกติของระดับ neurofilament light chain (NFL) ในเลือด อ้างอิงจากคนไทยที่มีสุขภาพแข็งแรง เพื่อใช้ตัวชี้วัดชีวภาพนี้ในการวินิจฉัยแยกโรค ทั้งนี้ ค่าปกติของตัวชี้วัดชีวภาพนี้เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้นอย่างชัดเจน จึงจำเป็นต้องมีค่ามาตรฐานในแต่ละช่วงอายุ ซึ่งสำหรับโครงการนี้ ผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างเลือดของคนไทยที่มีสุขภาพแข็งแรงและวัดระดับ NFL แล้ว 233 คน และลองหาค่าอ้างอิงตามช่วงอายุในเบื้องต้นโดยใช้สถิติแบบ non-parametric สองวิธี พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับค่าอ้างอิงที่มีการรายงานจากต่างประเทศ

**ความสำคัญของโครงการนี้** ตัวชี้วัดชีวภาพนี้เป็นดรชนีที่บ่งบอกถึงอัตราการเสียหายและกั้นตรายต่อเซลล์ประสาทที่ได้รับการศึกษาและอ้างอิงมากที่สุด ในขณะที่มีการศึกษาโรคต่าง ๆ ในมนุษย์ 216 ศึกษาในฐานข้อมูล PubMed ที่ใช้ตัวชี้วัดนี้ ทำให้มีที่ใช้ในการวินิจฉัยแยกโรค แยกสาเหตุของอาการทางระบบประสาทต่าง ๆ ว่าเกิดขึ้นจากโรคของระบบประสาทหรือสาเหตุอื่น ๆ เช่น ความเครียด ซึมเศร้า หรือ ยาที่ออกฤทธิ์กดประสาท โดยผู้วิจัยได้เผยแพร่ผลการศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพนี้ในวารสารนานาชาติไปแล้วสองบทความในปี 2566 ที่ผ่านมา ในลำดับถัดไปผู้วิจัยจะรวบรวมอาสาสมัครอย่างต่อเนื่องโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงอายุน้อยกว่า 40 และมากกว่า 80 ที่ยังมีจำนวนตัวอย่างไม่มาก

ในการดำเนินงานในปีที่สาม ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ได้ดำเนินการตามแผนที่วางไว้และได้ผลการศึกษาเป็นที่น่าพอใจ กล่าวคือ สามารถเปิดบริการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติได้เป็นที่แรกในภูมิภาค และสามารถเก็บรวบรวมอาสาสมัครจากคลินิกความจำประเมินตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau จากเลือดพบว่ามีค่าความแม่นยำสูง แนวโน้มทดแทน PET หรือ CSF ได้ เผยแพร่องค์ความรู้ในวารสารนานาชาติและงานประชุมนานาชาติมากมาย และสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ในชีวิตจริง เริ่มดำเนินการเก็บตัวอย่างในการศึกษาสำคัญที่จะติดตามอาสาสมัครระยะยาว สำหรับการดำเนินการในปีถัดไป ผู้วิจัยจะดำเนินการพัฒนาการตรวจทางห้องปฏิบัติการวิธีต่าง ๆ เพื่อเป็นตัวชี้วัดชีวภาพ ตามรายการที่ได้กล่าวข้างต้นและกล่าวโดยละเอียดในส่วนเนื้อหาของรายงานฉบับนี้ ร่วมกับดำเนินการรวบรวมอาสาสมัครและการเก็บตัวอย่างส่งตรวจต่อไปเพื่อ ทดสอบประสิทธิภาพในการเป็นตัวชี้วัดชีวภาพในการทำนายภาวะสมองเสื่อม ทั้งนี้ เพื่อหาตัวชี้วัดชีวภาพที่เหมาะสมกับคนไทย แม่นยำ ปลอดภัย ทุกคนสามารถเข้าถึงได้อย่างเสมอภาค และมีศักยภาพในการใช้ประโยชน์ด้านอื่น เช่น ตอบคำถามเรื่องกลไกการเกิดโรค ฯลฯ ต่อไป

สารบัญ

หน้าที่

กิตติกรรมประกาศ	I
บทคัดย่อ	II
Abstract	IV
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร (Executive Summary)	VI
สารบัญ	XI
สารบัญตาราง	XVI
I. หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง	1
ii. บททบทวนวรรณกรรม	3
iii. โครงการที่ 1 โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ	13
iv. โครงการที่ 2 พัฒนาการตรวจหา $\alpha$ -Synuclein ที่มีวนพับผิดปกติจากพลาสมา น้ำล้างจมูก และเยื่อบุต่อมรับกลิ่นด้วยวิธี Rt-Quic เพื่อวินิจฉัยโรคในกลุ่ม Synucleinopathies	24
v. โครงการที่ 3 โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริซันปัญหา	36
vi. โครงการที่ 4 โครงการตรวจหาโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วย Normal Pressure Hydrocephalus เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Ventriculoperitoneal Shunt	70
vii. โครงการที่ 5 โครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ Neurofilament Light Chain ในเลือดคนไทย	78
ix. เอกสารอ้างอิง	88
X. ภาคผนวก	101
บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ (Public Summary)	101
การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ในสื่อสารมวลชน (รายการข่าว สารคดี เว็บไซต์ หรือนิตยสารที่เป็นที่รู้จักกว้างขวาง)	110
Xi. ผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์ของโครงการ	123

## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่		หน้าที
1	แนวทางในการนำข้อมูลที่ได้จากการวิจัยไปใช้ในการพัฒนาการให้บริการตัวชี้วัดชีวภาพในเวชปฏิบัติของประเทศไทย และส่งผลถึงการกำหนดนโยบายสาธารณสุขต่อไป	3
2	(A) แบบจำลองการเปลี่ยนแปลงตามการเวลาของพยาธิสภาพ (pathological cascade) ดัดแปลงมาจาก (59) (B) การติดตามเปลี่ยนแปลงของ biomarker ต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ที่ก่อโรค AD เทียบกับปีที่คาดว่าจะมีอาการ สังเกตได้ว่าการสะสมของโปรตีนกว่า 20 ปีก่อนมีอาการและเริ่มสูญเสียเซลล์ประสาทกว่า 10 ปีก่อนมีอาการ ดัดแปลงมาจาก Bateman และคณะ (57)	7
3	แอปพลิเคชันของศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในส่วนของศูนย์เฝ้าระวังโรคพร็ออนแห่งชาติ	14
4	แสดงฮิสโตแกรมของอายุผู้ป่วยที่ส่งตรวจ RT-QuIC แยกตามผลตรวจและเพศ	18
5	รายละเอียดของอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพร็ออนแห่งชาติแบ่งเป็นกลุ่มอาการที่เป็นลักษณะเด่นของโรคพร็ออน (A) และกลุ่มอาการที่พบได้ในโรคพร็ออนแต่ก็พบได้ในโรคอื่น ๆ เช่นกัน (B)	19
6	รายละเอียดผลการตรวจ diffusion-weighted MRI ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพร็ออนแห่งชาติ แบ่งเป็นความผิดปกติบริเวณเปลือกสมอง (A) ความผิดปกติบริเวณ subcortical (B)	20
7	ข้อมูลติดตามผู้ป่วยระยะยาวของโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพร็ออนแห่งชาติ ในช่วง 5 เดือนแรก โดยแสดงความรุนแรงของโรควัดจาก MRC prion scale (A) ค่าใช้จ่ายที่ต้องจ่ายเพิ่มรวมกับ รายได้ที่ลดลง (B) และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแล โดยวัดจากคะแนนอรรถประโยชน์ของ แบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย (C)	21
8	แสดงการสรุปผลการศึกษา pilot study $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ที่คณะผู้วิจัยทำจากตัวอย่าง CSF ในคลังตัวอย่างชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาท เปรียบเทียบชนิดของซับสเตรทและโปรโตคอลที่ใช้ (A) และผลการตรวจ RT-QuIC จาก CSF ด้วยซับสเตรทสำเร็จรูปของ rPeptide และโปรโตคอลของ The National CJD Research & Surveillance Unit สหราชอาณาจักร แจกแจงตามการวินิจฉัย จากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ โดยหากได้ผลบวก 2-4 หลุมจะถือว่าได้ผลบวก (สีแดง) ได้ผลบวก 1 หลุมจะถือว่า inconclusive (สีเทา) และไม่ได้ผลบวกเลยจะถือว่าได้ผลลบ (ฟ้า)	32

## สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปภาพที่		หน้าที
9	แสดง kinetic curve ของปฏิกิริยา $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ในตัวอย่างควบคุมบวก ซึ่งเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐานปี ค.ศ. 2015 (A) และตัวอย่างควบคุมลบซึ่งเป็นผู้ป่วยอายุน้อยที่ไม่ได้เป็นโรคพาร์กินสัน (B)	34
10	แสดงขั้นตอนการคำนวณความเข้มข้นและปริมาณโปรตีน Tau-441 ผ่านกระบวนการเตรียมตัวอย่างก่อนฉีดเข้าสู่ LC-MS โดยยกตัวอย่างเป็นความเข้มข้นเริ่มต้นที่ 500 ng/mL ซึ่งเท่ากับปริมาณโปรตีนที่ 10 ng	43
11	Total Ion Chromatogram (TIC) และ targeted peptide m/z ของ Tau-441 ในตำแหน่ง A) กรดอะมิโนที่ 212-221 (TPSLPTPPTR) และ B) กรดอะมิโนที่ 212-224 (TPSLPTPPTREPK) ด้วยปริมาณโปรตีนเริ่มต้น 2 ng ที่ฉีดเข้า LC-MS โดยจะพบว่าเปปไทด์ B) จะมี intensity มากกว่า (แสดงโดยโปรแกรม PEAKVIEW)	46
12	Product ion ที่เกิดขึ้นจากการแตกตัวด้วย collision induced dissociation (CID) ของเปปไทด์ TPSLPTPPTR (RT = 16.5 min) ในความเข้มข้นโปรตีนเริ่มต้นที่ 50 ng/mL (ปริมาณเปปไทด์ต่อการฉีด = 2 ng) รวมทั้งมีการเปรียบเทียบของ product ion ที่พบเทียบกับฐานข้อมูลดังแสดงเป็นกราฟฮิสโตแกรม (วิเคราะห์โดยโปรแกรม Skyline)	47
13	Product ion ที่เกิดขึ้นจากการแตกตัวด้วย collision induced dissociation (CID) ของเปปไทด์ TPSLPTPPTREPK (RT = 15.3 min) ในความเข้มข้นโปรตีนเริ่มต้นที่ 50 ng/mL (ปริมาณเปปไทด์ต่อการฉีด = 2 ng) รวมทั้งมีการเปรียบเทียบของ product ion ที่พบเทียบกับฐานข้อมูลดังแสดงเป็นกราฟฮิสโตแกรม (วิเคราะห์โดยโปรแกรม Skyline)	48
14	แสดง chromatogram ของ precursor ion จากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Skyline ของ A) peptide T205, B) peptide T217 และ C) peptide T217 with miscleavage ที่ปริมาณเปปไทด์ 0.1 ng ต่อการฉีด	50
15	แสดง chromatogram ของ precursor ion จากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Skyline ของ A) peptide T205, B) peptide T217 และ C) peptide T217 with miscleavage ที่ปริมาณเปปไทด์ 1 ng ต่อการฉีด	51
16	ระดับตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 (A) และ p-tau181 (B) ของอาสาสมัคร 132 คนที่ได้รับ การยืนยันพยาธิสภาพ AD พบว่ากลุ่ม AD และกลุ่มไม่เป็น AD และการวินิจฉัยโดยผู้เชี่ยวชาญโดยไม่อาศัยตัวชี้วัดชีวภาพในเลือด (C) ซึ่งความแม่นยำในการวินิจฉัยพยาธิสภาพ ของ AD เปรียบเทียบกับความเสี่ยงพื้นฐาน แสดงใน receiver operating characteristic curve (D)	55

## สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปภาพที่		หน้าที่
17	แสดงความคืบหน้าของการรวบรวมอาสาสมัครและเก็บข้อมูลในโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปรีชานปัญญา ตั้งแต่เริ่มเก็บข้อมูล (24 ส.ค. 2566 – 14 มี.ค. 2567) โดยแสดงจำนวนอาสาสมัคร (A) และสัดส่วนของขนาดที่ตั้งเป้าไว้ (B)	56
18	แสดงการกระจายตัวของอายุของอาสาสมัคร 144 คนแรก (A) แยกตามแต่ละกลุ่ม (B-C)	58
19	แสดงคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร โดยวัดจากคะแนนอรรถประโยชน์ของแบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย แบ่งตามกลุ่ม (A) และ ค่าใช้จ่ายรวม (ทางตรง ทางอ้อม และรายได้ที่สูญเสีย) อันเกิดจากอาการทางปรีชานปัญญา (B)	59
20	แสดงคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร โดยวัดจากคะแนนแปลง (0-100) ของ WHOQOL-BREF ฉบับภาษาไทย ในแต่ละส่วน แบ่งตามกลุ่ม (A) และ ค่าใช้จ่ายรวม (ทางตรง ทางอ้อม และรายได้ที่สูญเสีย) อันเกิดจากอาการทางปรีชานปัญญา (B)	60
21	แสดงความชุกของแต่ละปัจจัยเสี่ยงในอาสาสมัครทั้งหมด 144 คน (A) และอาสาสมัครที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อม 124 คน (B)	62
22	แสดงการกระจายตัวของอาสาสมัครทั้ง 144 คน ตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงภาวะสมองเสื่อมที่สามารถปรับแก้ได้ที่แต่ละคนมี (A) และการกระจายตัวของอาสาสมัครที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อม 124 คน (B)	63
23	แสดงระดับ p-tau217 และ neurofilament light chain ในเลือดของอาสาสมัครจำนวน 65 คน พร้อมเส้น linear regression แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพดังกล่าว (A) และระดับ p-tau217 และระดับ lactoferrin ในน้ำลายของอาสาสมัครจำนวน 104 คน พร้อมเส้น linear regression (B)	64
24	แสดงระดับ p-tau217 ในเลือดของอาสาสมัครแต่ละคนแบ่งตามระยะของโรคทางปรีชาน ปัญญา (A) และความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน Global CDR (B) โดยมีเส้นแนวนอนสีเทาแสดงถึงค่าอ้างอิงของระดับ p-tau217 ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งค่าอ้างอิงดังกล่าวได้จากกลุ่มตัวอย่างจากคลินิกความจำที่ได้รับการตรวจพยาธิสภาพ (A-B) และความสัมพันธ์ระหว่างระดับ p-tau217 ในเลือดกับคะแนนแบบทดสอบ MoCA (C) และ MMSE (D) โดยมีเส้น linear regression แสดงถึงความสัมพันธ์ (C-D)	65

## สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปภาพที่		หน้าที
25	การกระจายตัวของอาสาสมัคร 95 คนแรกที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อมและตรวจระดับ p-tau217 ในเลือดแล้ว โดยแบ่งตามความเสี่ยงและความเป็นไปได้ในการป้องกันโดยสีเหลืองแสดงถึงกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและยังสามารถป้องกันได้มากด้วยการมุ่งเน้นการแก้ไขปัจจัยเสี่ยง (ร้อยละ 9.5) สีเหลืองหม่นแสดงถึงแสดงถึงกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงแต่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่ปรับแก้ได้น้อย และสีกรมท่าแสดงถึงกลุ่มมีความเสี่ยงต่ำและไม่มีปัจจัยเสี่ยงให้แก้ไข (ร้อยละ 8.4)	66
26	แผนภาพสรุป ตัวอย่าง (ร่าง) แนวทางการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมที่จะได้รับยา disease modifying therapy โดยใช้ตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในเลือด	69
27	มุมมองของเข้าและข้อเท็จที่เปลี่ยนไปหลังจากการทดลองระบายน้ำของอาสาสมัครแต่ละคนร่วมกับค่าตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ ซึ่งแสดงโดยสีของเส้นแต่ละเส้น	76
28	ระดับ NFL ในเลือดและอายุของอาสาสมัครแต่ละคน ร่วมกับเส้นที่แสดงถึงค่าอ้างอิงในแต่ละอายุ โดยวิเคราะห์โดยใช้วิธี quantile regression ตามแบบการวิเคราะห์ของ Bornhorst JA และคณะ (2022)	81
29	ระดับ NFL ในเลือดของอาสาสมัครแต่ละคนแบ่งตามช่วงอายุ (ทุก 10 ปี)	82

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้าที
1	โปรตีนที่เกิดการมันพับตัวผิดปกติในโรคความเสื่อมของระบบประสาทแต่ละโรค (51-55)	6
2	การศึกษาการตรวจระดับโปรตีน phosphorylated tau จากเลือดเพื่อเป็นตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์	8
3	แบบเก็บข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ	15
4	ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เปิดบริการ RT-QuIC ในช่วง 24 เดือนแรก	17
5	แสดงสถานพยาบาลที่ส่งตัวอย่างมาตรวจ RT-QuIC	17
6	ข้อมูลของตัวอย่างที่เข้าโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติแบ่งตามผล RT-QuIC	18
7	สรุปผลการศึกษาในโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติตามวัตถุประสงค์ของโครงการแต่ละข้อ	22
8	ลำดับเบสและลำดับอะมีโนของ insert sequence ของ rec-hum $\alpha$ SN ตามแบบ Rocky Mountain Laboratories	25
9	ลำดับเบสและลำดับอะมีโนของ insert sequence ตามแบบ Amprion Inc. ของ rec-hum $\alpha$ SN	28
10	ลำดับอะมีโนของ rec-hum $\alpha$ SN ที่มาจากรายละเอียดในการขายของบริษัท rPeptide	30
11	เปรียบเทียบรายละเอียดการผลิต $\alpha$ -synuclein และทำ RT-QuIC ด้วยวิธีต่าง ๆ	30
12	การสังเกตและการวัดของโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปรีซานปัญญา	39
13	ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้ง 132 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยระดับพยาธิสภาพคนจากคลินิกความจำ	52
14	ข้อมูลการวินิจฉัยทางคลินิกที่ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อนตรวจตัวชี้วัดชีวภาพ	53
15	ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้ง 144 คน ในโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปรีซานปัญญา	57
16	เกณฑ์ที่ใช้ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงภาวะสมองเสื่อมในโครงการนี้ รวมถึงความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) และผลกระทบในประชากรทั้งหมด (PAF) ของแต่ละปัจจัยเสี่ยง	61
17	สรุปผลการศึกษาในโครงการศึกษาการเกิดและการดำเนินของโรคทางปรีซานปัญญาตามวัตถุประสงค์ของโครงการแต่ละข้อ	67
18	การสังเกตและการวัดของโครงการตรวจหาตัวชี้วัดชีวภาพในผู้ป่วย NPH	71
19	ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้งหมด 13 คน	74
20	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ และการเดินที่ดีขึ้น ซึ่งวัดจากมุมของเข่าและข้อเท้าที่ลดลงหลังจากทดลองระบายน้ำ	75
21	ค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในเลือดของอาสาสมัครคนไทยแบ่งตามช่วงอายุ	83
22	สรุปผลการดำเนินงานตั้งแต่ปีพ.ศ. 2564-2566 และแผนการดำเนินการในอนาคต	85

## I. หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง

การเพิ่มขึ้นของประชากรผู้สูงอายุเป็นการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างสังคมที่สำคัญที่สุดในศตวรรษที่ 21 องค์การอนามัยโลกได้คาดคะเนไว้ว่าประชากรที่มีอายุมากกว่า 60 ปีจะเพิ่มเป็นทวีคูณ (1) ในขณะเดียวกันมีการคาดการณ์ถึงจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม (dementia) พบว่ามีโอกาสเพิ่มขึ้นถึงสามเท่า (2) โดยเฉพาะในประเทศกำลังพัฒนาที่ประชากรมีความเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อมมากกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว (3, 4) การดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมนั้นมีความซับซ้อนและมีค่าใช้จ่ายสูง ซึ่งเป็นภาระอันใหญ่หลวงที่ระบบสาธารณสุขจะต้องเผชิญในอนาคต โดยค่าใช้จ่ายของการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมทั่วโลกในแต่ละปีสูงถึง 35 ล้านล้านบาท (3) ทั้งนี้ แม้ว่าจะไม่สามารถรักษาภาวะสมองเสื่อมได้ แต่สามารถป้องกันได้ทั้งโดยอาศัยยาและไม่อาศัยยา ดังที่จะกล่าวต่อไป เทคโนโลยีทางการแพทย์ที่สามารถระบุความเสี่ยง หรือวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุของสมองเสื่อมในระยะต้น ๆ ได้ จึงเป็นสิ่งที่ไม่สามารถขาดไม่ได้ ในการดำเนินนโยบายป้องกันเหล่านี้จากการสืบค้นข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม ร้อยละ 60-70 เป็นจากโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease, AD) และมีอีกส่วนหนึ่งเป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative diseases) อื่น ๆ (5, 6) และนอกเหนือจากภาวะสมองเสื่อม การที่มีประชากรผู้สูงอายุที่มากขึ้นจะทำให้โรคความเสื่อมของระบบประสาทอื่น ๆ เช่นโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease, PD) พุงทะยานเพิ่มขึ้นด้วย (7) โดยในปัจจุบันแพทย์ยังขาดเครื่องมือในการช่วยวินิจฉัยโรคเหล่านี้เนื่องจากลักษณะทางคลินิกไม่สามารถใช้วินิจฉัยพยาธิสภาพได้อย่างแม่นยำ (8) จึงไม่มั่นใจและไม่กล้าวินิจฉัย ผู้ป่วยต้องอยู่กับความกังวลและความไม่แน่นอน ซึ่งบั่นทอนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยตั้งแต่ในระยะก่อนสมองเสื่อม (9) ในทางกลับกัน การวินิจฉัยที่แม่นยำสามารถนำมาขยายผลในระดับผู้ป่วยและครอบครัว กล่าวคือ มีผลต่อการรักษาตามอาการ การดูแล ใฝ่ระวังอุบัติเหตุ และการพยากรณ์โรค โดยมีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าการส่งตรวจภาพถ่ายคอมพิวเตอร์โพซิตรอน (positron emission tomography, PET) เพื่อวินิจฉัย AD ในผู้ป่วยที่มีภาวะปริฐานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) หรือสมองเสื่อมส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษามากกว่าร้อยละ 60 (10)

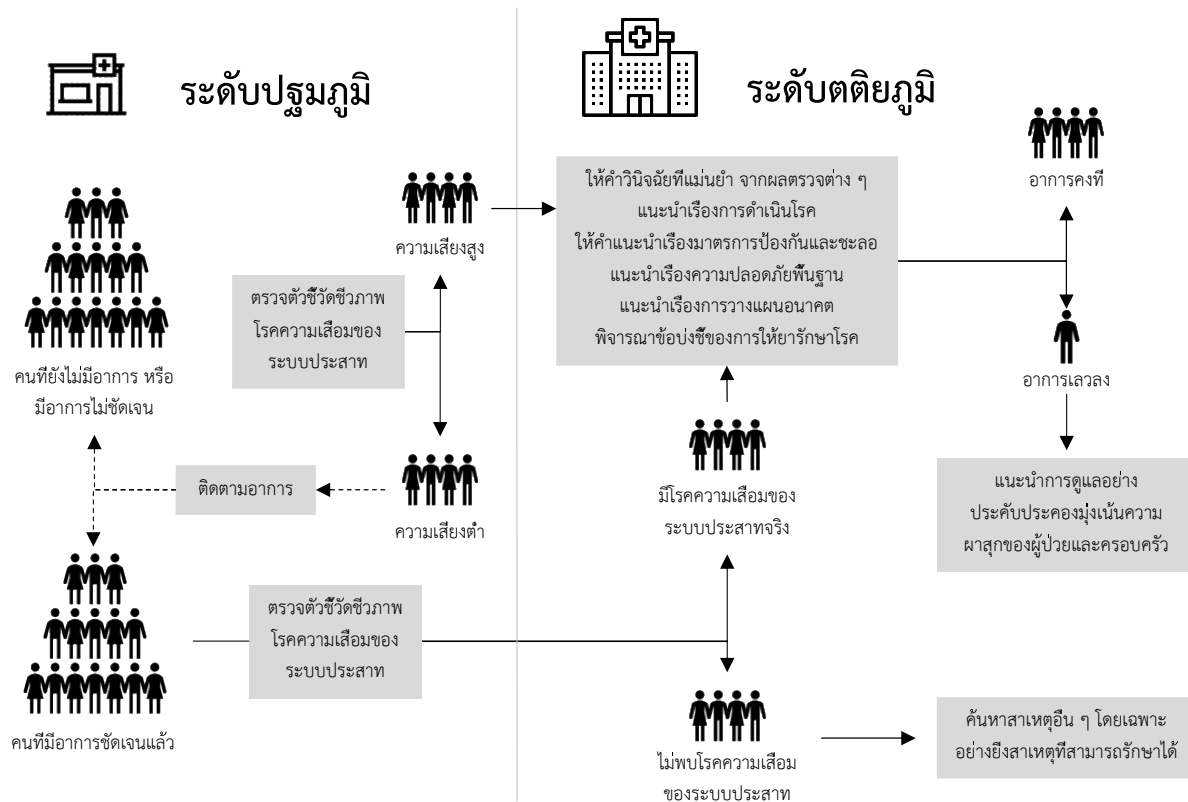
ในระดับระบบสุขภาพของชุมชน ตัวชี้วัดทางชีวภาพจากเลือดสามารถช่วยแพทย์ปฐมภูมิคัดกรองผู้ป่วย MCI ที่มีสาเหตุจาก AD และต้องได้รับการดูแลจากผู้เชี่ยวชาญ แยกออกจากภาวะ MCI จากสาเหตุอื่นที่จะไม่พัฒนาเป็นภาวะสมองเสื่อม (11) ช่วยลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและครอบครัว และโรงพยาบาลที่ส่งตัว ลดภาระของแพทย์เฉพาะทางที่อาจมีไม่เพียงพออยู่แล้ว และช่วยคัดเลือกผู้ป่วย AD เพื่อให้ได้รับการดูแลที่เหมาะสม เนื่องจากการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้มีความซับซ้อน ต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพ ต้องอาศัยทีมที่พร้อมจะช่วยเหลือในหลายๆ ปัญหา (12, 13) การส่งไปหาสถานพยาบาลที่มีศักยภาพตั้งแต่เนิ่น ๆ ทำให้มีการวางแผนการดูแลที่ครอบคลุม ลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในความคลุมเครือ ย่อมส่งผลดีต่อผลลัพธ์ (outcome) ที่มีคุณค่าต่อผู้ป่วยและครอบครัว

ในระดับระบบสุขภาพของประเทศ การวินิจฉัยโรคความเสื่อมของระบบประสาทมีความจำเป็นและเร่งด่วนเช่นกัน ความจำเป็นแรกคือเรื่องป้องกันและเตรียมตัวรับมือการอุบัติการณ์ที่จะเพิ่มขึ้น (7, 14) จากการวิเคราะห์ของผู้เชี่ยวชาญที่ถูกแต่งตั้งเป็นกรรมาธิการของวารสาร *Lancet* เรื่องการป้องกันภาวะสมองเสื่อมฉบับปี 2020 พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ปรับแก้ได้ทั้ง 12 ข้อ มีส่วนร่วมในการเกิดภาวะสมองเสื่อมถึงร้อยละ 40 (3) ซึ่งเท่ากับประหยัดค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้มหาศาล แต่การลดปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ต้องอาศัยทรัพยากร

และโครงสร้างพื้นฐานอยู่พอสมควร การลงทุนแบบใดและเท่าไรจะเป็นประโยชน์มากที่สุดและมีประสิทธิภาพคุ้มค่าเป็นคำถามที่สำคัญมากในการวางแผนยุทธศาสตร์ชาติ และข้อมูลเรื่องอุบัติการณ์ของผู้ป่วยเหล่านี้ที่แม่นยำย่อมจำเป็นอย่างยิ่งในการวางแผนดังกล่าว การมีตัวชี้วัดชีวภาพที่มีราคาถูกและทำนายโรคได้ก่อนเกิดเป็นกว่าสิบปี (15, 16) จึงมีประโยชน์ในแง่นี้ รวมถึงในเรื่องการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ซับซ้อนดังที่ได้กล่าวข้างต้น และต้องอาศัยความร่วมมือในแง่ของทรัพยากรบุคคล เครื่องมือ สถานที่และโครงสร้างพื้นฐาน ซึ่งล้วนใช้เวลาในการสร้าง จึงต้องอาศัยการวางแผนตั้งแต่เนิ่น ๆ (12, 13, 17-20) และข้อมูลเหล่านี้จึงมีประโยชน์ในการทำงานเดียวกัน

ในแง่ของการรักษา การวินิจฉัยอย่างแม่นยำถึงระดับพยาธิวิทยาเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่สามารถยับยั้งหรือชะลอการดำเนินโรค เนื่องจากขณะนี้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคความเสื่อมของระบบประสาทได้เพิ่มพูนอย่างมาก ในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาประกาศรับรองยา aducanumab เพื่อใช้รักษา AD ซึ่งเป็นยาชนิดแรกที่ถูกรับรองเพื่อใช้เพื่อรักษาที่สาเหตุของโรค (21) รวมถึงผลการศึกษาล่าสุดของยา lecanemab และ donanemab ว่าลดการเสื่อมถอยของปริมาตรสมองจาก AD ได้มากกว่า aducanumab เสียอีก (22-24) จึงทำให้ lecanemab (LEQEMBI®) เป็นยาแรกที่ได้รับการรับรองแบบเต็มรูปจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 6 กรกฎาคม พ.ศ. 2566 ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ที่สาเหตุของโรค และมีความเป็นไปได้ที่อย่างอื่น ๆ ที่มีประสิทธิภาพมากกว่าปลอดภัยกว่า และราคาถูกกว่าจะถูกรับรองในอนาคตอันใกล้ (25) เมื่อเวลานั้นมาถึง การรักษานั้นจะมีผลต่อผู้ป่วยและครอบครัวเป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตาม ข้อบ่งชี้ของยาดังกล่าวจะยอมบังคับให้มีการวินิจฉัยในระดับพยาธิวิทยา หากประเทศไทยไม่เตรียมการตรวจที่แม่นยำและราคาถูกเช่นการตรวจเลือดเอาไว้ หรือไม่มีข้อมูลเรื่องระดับตัวชี้วัดชีวภาพในคนไทยในโรคต่าง ๆ ผู้ป่วยมากมายที่ต้องการรักษาจะต้องมารอตรวจ PET อย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ (26, 27) การตรวจดังกล่าวจะต้องใช้เงินมหาศาล และความจำกัดย่อมทำให้การรักษาล่าช้าและผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ซึ่งแม้แต่ในประเทศสหรัฐอเมริกา ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นก็เป็นเรื่องที่ท้าทายสำหรับระบบโครงสร้างพื้นฐานอย่างมาก (26) ในทางกลับกัน หากใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดเช่น phosphorylated tau (p-tau) เป็นตัวคัดกรอง เลือผู้ป่วยที่มีผลบวกเพื่อส่ง PET ต่อ ในประชากรที่มีความชุกของพยาธิสภาพ AD ร้อยละ 20 (ซึ่งเป็นความชุกจริง ๆ จากการศึกษามulticenter ทั่วโลก (28)) จะลดค่าใช้จ่ายได้มากถึงร้อยละ 60 (29, 30)

กล่าวโดยสรุป การสร้างองค์ความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรครวมไปถึงการพัฒนาเทคนิคในการช่วยวินิจฉัยโรคในระยะแรกของโรคที่ยังไม่มีอาการ จะทำให้ทราบข้อมูลว่าผู้ใดจะมีผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมในอนาคตหรือเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมที่พัฒนาความรุนแรงอย่างรวดเร็ว ทั้งนี้ แนวทางในการนำองค์ความรู้เหล่านี้มาพัฒนาการบริการได้แก่ ใช้วินิจฉัยและคัดกรองในคนที่ยังมีอาการน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระดับปฐมภูมิ ทำให้เพิ่มคุณภาพชีวิตในระดับบุคคล (31) รวมถึงการช่วยเหลือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในระดับตติยภูมิในการวินิจฉัยการพยากรณ์โรค ส่งผลให้ดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละคนได้อย่างเหมาะสม (รูปภาพที่ 1) ปรับปรุงระบบบริการทางการแพทย์ และจะเป็นข้อมูลสำคัญในการวางแผนงบประมาณเพื่อความมั่นคงของประเทศ ยังสอดคล้องและรองรับกับแนวทางการรักษาที่อาจเป็นไปได้ในอนาคต จึงมีความจำเป็นและเร่งด่วนเป็นอย่างยิ่ง



รูปภาพที่ 1 แนวทางในการนำข้อมูลที่ได้จากการวิจัยไปใช้ในการพัฒนาการให้บริการตัวชี้วัดชีวภาพในเวชปฏิบัติของประเทศไทย และส่งผลถึงการกำหนดนโยบายสาธารณสุขต่อไป

## II. บทบทวนวรรณกรรม

การม้วนพับตัวของโปรตีน (Protein Folding) นั้นมีความสำคัญอย่างมากต่อการทำงานของโปรตีน โดยโปรตีนที่มีการม้วนพับผิดปกติ (Misfolded protein) นอกจากจะกระทบกับการทำงาน ยังทำให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์จากการเหนี่ยวนำโปรตีนปกติให้เกิดความผิดปกติตามเป็นลูกโซ่ได้ คุณสมบัติที่ผิดปกติในลักษณะนี้ของโปรตีนบางชนิดเรียกว่า คุณสมบัติคล้ายพรีออน (Prion-like) และมักพบการเกาะตัวกันเองของโปรตีนเหล่านี้เป็นโครงสร้างจตุรภูมิ (Quaternary structure) เสถียรภาพสูงที่เรียกว่า aggregates (32-35) นอกจากนี้ aggregates ที่มีขนาดใหญ่ถึงระดับหนึ่งจะแตกตัวเป็น aggregate เล็ก ๆ ที่เรียกว่า seeds ซึ่งมีความสามารถในการเหนี่ยวนำโปรตีนปกติให้เกิดการม้วนพับตัวผิดปกติได้อย่างรวดเร็วจนเกิดการสะสมของโปรตีนที่ผิดปกติเหล่านี้ในเซลล์ประสาทมากขึ้นตามลำดับ (36) นอกจากนี้กลไกการรักษาสมดุลของโปรตีนของเซลล์ (proteostasis) ยังสามารถผลักโปรตีนดังกล่าวสู่นอกเซลล์ หรือส่งให้เซลล์ประสาทข้างเคียงผ่านทางซินแนปส์ (37, 38) ส่งผลทำให้เซลล์ประสาทรวมถึงสายใยในการเชื่อมโยง (connectivity) สูญเสียการทำงานและตายอย่างต่อเนื่อง จนผู้ป่วยแสดงอาการของโรคความเสื่อมของระบบประสาทและเกิดภาวะสมองเสื่อมในที่สุด (39-41)

โรคพรีออนเป็นโรคต้นแบบของกลไกดังกล่าว เกิดจากการม้วนพับผิดปกติของ prion protein (PrP) ส่วนใหญ่มักเกิดจากความเสื่อมตามวัย เช่นโรค sCJD ซึ่งมักเกิดเฉพาะในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายในหนึ่งปี (42, 43) การตรวจหาโปรตีน PrP ที่ม้วนพับผิดปกติด้วยวิธี Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) นับเป็นวิธีที่แม่นยำที่สุดในการวินิจฉัยโรคนี้ มีความไวร้อยละ 90 และความจำเพาะร้อยละ 98.5 (44-

46) สำหรับในประเทศไทย คณะผู้วิจัยได้เปิดตรวจ PrP RT-QuIC ตั้งแต่พ.ศ. 2565 โดยการศึกษาความแม่นยำของการตรวจไม่แตกต่างจากที่รายงานในต่างประเทศ (47) อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยโรคพรีออนตั้งแต่ระยะที่ยังไม่มีอาการยังเป็นเรื่องที่ทำหายอย่างมาก เพราะเป็นโรคที่อุบัติการณ์ต่ำ (1-2 คนต่อล้านประชากรต่อปี) และไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจน จึงไม่สามารถคัดกรองอาสาสมัครที่ยังไม่มีอาการมาศึกษาได้ อีกทั้งการวินิจฉัยโรคนี้มักล่าช้า ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเมื่อมีอาการชัดเจนแล้ว โดยมีการศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพในระยะก่อนมีอาการเพียงในโรคพรีออนที่เกิดจากการกลายพันธุ์แบบยีนเด่นของ PrP ซึ่งก็ยังไม่พบตัวชี้วัดชีวภาพที่แม่นยำนัก (48, 49) ในทางกลับกัน โรคความเสื่อมของระบบประสาทอื่น ๆ เช่น AD หรือ PD มีอาการทางคลินิกและพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกับโรคพรีออนและมักพบลักษณะการส่งผ่านโปรตีนที่ม้วนพับผิดปกติสู่เซลล์ข้างเคียงเหมือนโรคพรีออน แต่โปรตีนต้นเหตุที่ม้วนพับผิดปกตินั้นเป็นคนละชนิด (41, 50) และพบการกระจายในบริเวณของสมองต่างกัน (51-55) (**ตารางที่ 1**) นอกจากนี้ระยะเวลาดำเนินโรคในโรคความเสื่อมของระบบประสาทอื่น ๆ นั้นยังใช้เวลานานหลายสิบปี (56-61) ซึ่งนานกว่าในโรคพรีออนมาก (**รูปภาพที่ 2**) รวมถึงมีอุบัติการณ์สูงกว่าโรคพรีออนมาก จึงมีแนวคิดว่าหากสามารถตรวจพบหรือจำแนกความผิดปกติของโปรตีนเหล่านี้ในระยะเริ่มต้นของโรค จะสามารถคัดกรองผู้ที่เป็นโรคตั้งแต่ระยะที่ไม่มีอาการ นำเข้าสู่กระบวนการรักษาและป้องกันการดำเนินโรค และลดภาระทางเศรษฐกิจและสังคมที่เกิดจากโรคได้ในที่สุด

ใน AD พบการม้วนพับที่ผิดปกติของโปรตีนสองชนิด คือ Amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) และ tau โดยมีข้อสันนิษฐานว่ากลไกของโรคเริ่มจากการม้วนพับที่ผิดปกติของโปรตีน  $A\beta$  จากนั้นการสะสมของโปรตีนชนิดนี้ร่วมกับปัจจัยบางประการส่งผลให้เกิดการปรับแต่งโปรตีน tau เช่น hyperphosphorylation จนทำให้ tau ม้วนพับผิดปกติและกระจายไปสู่ส่วนต่าง ๆ ของสมอง แล้วจึงเกิดการตายของเซลล์ประสาทที่มี aggregates ของ tau (62-64) วิธีการตรวจวินิจฉัย AD ที่เป็นมาตรฐานดั้งเดิมมีอยู่สองวิธี คือ 1) การใช้ PET เพื่อดูการสะสมของ  $A\beta$  และ tau aggregates และ 2) การตรวจวัดระดับโปรตีนทั้งสองชนิดในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) (65-73) อย่างไรก็ตาม ในช่วง 5-6 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพเหล่านี้จากเลือดมากมายกว่า 100 การศึกษา และโปรตีนในเลือดที่เป็นแม่นยำที่สุดได้แก่ phosphorylated tau (p-tau) แสดงตัวอย่างการศึกษาใน**ตารางที่ 2** โดยเฉพาะอย่างยิ่ง p-tau217 (หมายถึงมี phosphorylation ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 217) ซึ่งมีการศึกษาในช่วง 1 ปีที่ผ่านมายืนยันว่ามีความแม่นยำไม่ต่างจากการตรวจน้ำไขสันหลัง (74-77) ในปัจจุบัน การตรวจระดับ p-tau217 ในเลือดจึงกำลังเป็นมาตรฐานการวินิจฉัยใหม่ของ AD (78) ทั้งนี้ ระดับ p-tau217 ในเลือดไม่เพียงแต่สามารถวินิจฉัยพยาธิสภาพของ AD ในเลือดได้อย่างแม่นยำ แต่ยังสามารถพยากรณ์โรคได้ ทั้งให้อาสาสมัครที่ยังไม่มีอาการ (79-81) หรือมีอาการแล้วแต่ยังไม่มียาสมองเสื่อม (82)

ทั้งนี้ การใช้เลือดวินิจฉัย AD แม้จะมี p-tau217 ซึ่งให้ความแม่นยำสูงมากแล้ว ยังอาจได้ผลก้ำกึ่งในบางครั้ง ประมาณร้อยละ 20 ในผู้ป่วยเหล่านั้น ยังต้องยืนยันการวินิจฉัยด้วย PET (75, 83) เมื่อเทียบกับการตรวจด้วย PET ทั้งหมดแล้ว นับว่าลดค่าใช้จ่ายได้มหาศาล เช่น หากต้องการตรวจคนไทยอายุ 65-75 จำนวน 1,000 คน และคิดค่าตรวจเลือดคนละ 6,000 บาท เทียบกับ PET คนละ 26,000 การคัดกรองด้วยการตรวจเลือดก่อนและตรวจ PET แค่ในคนที่ได้ผลเลือดก้ำกึ่งจะทำให้ประหยัดเงินได้ร้อยละ 57 (11.2 ล้าน vs 26 ล้าน) ทั้งนี้ยังไม่ได้คำนึงถึงค่าเดินทางของอาสาสมัคร และระยะเวลาที่ใช้ (ซึ่งในประเทศไทยมีเพียงศูนย์เดียว ผู้ป่วยจะต้องเดินทางมาแม้จะอยู่ไกลแค่ไหนก็ตาม) (29, 30) และความเป็นไปได้ที่ศูนย์แพทย์จะสามารถรองรับจำนวนคน

มาก ๆ ในขณะที่การตรวจเลือด มีต้นทุนโครงสร้างพื้นฐานต่ำกว่ามาก ๆ อีกทั้งอุปกรณ์หลายอย่าง เป็นอุปกรณ์ที่สถานพยาบาลมีอยู่แล้ว

การศึกษาในประเทศไทยยังมีน้อยมากที่ประเมินอาสาสมัครโดยใช้ตัวชี้วัดชีวภาพเหล่านี้ การศึกษาทางระบาดวิทยาของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม 454 คน มีเพียง 57 คน (ร้อยละ 13) ที่ได้รับการตรวจตัวชี้วัดเหล่านี้ อีก 397 คน เป็นการตรวจวินิจฉัยจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (84) จึงทำให้มี bias พอสมควร เนื่องจากการวินิจฉัยโดยปราศจากตัวชี้วัดเหล่านี้ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ติดตามผู้ป่วยจนเสียชีวิตจะให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องเพียงสามในสี่ (ความไวร้อยละ 70-87 ความจำเพาะร้อยละ 44-70) (8) ในทางกลับกัน คณะผู้วิจัยได้ศึกษาผู้ป่วยในคลินิกแพทย์เฉพาะทางในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ตติยภูมิ) ที่มีอาการน้อย กล่าวคือยังไม่เป็นสมองเสื่อมหรือเป็นสมองเสื่อมเพียงระยะต้น ๆ โดยมีเวลาติดตามสั้น ๆ พบว่าแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสามารถวินิจฉัยถูกต้องเพียงร้อยละ 31 (ความไวร้อยละ 65 ความจำเพาะร้อยละ 75) (85) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาประโยชน์ของการตรวจเลือดเพื่อวินิจฉัย AD ในระดับชุมชนในประเทศไทย

สำหรับ PD หรือโรคอื่น ๆ ที่เกิดจากการม้วนพับผิดปกติของโปรตีน  $\alpha$ -synuclein และสะสมเป็น aggregates ในเซลล์ประสาท (Lewy body diseases) เริ่มเกิดการสะสมพยาธิสภาพดังกล่าวที่อวัยวะรอบนอกต่าง ๆ อาทิ เช่น ต่อมไทรอยด์หรือในปมประสาทลำไส้ โดยตรวจพบในตัวอย่างชิ้นเนื้อที่เก็บมาก่อนที่ผู้ป่วยมีอาการของ PD ถึง 20 ปี (86-93) ในโรคกลุ่มนี้ การตรวจหา  $\alpha$ -synuclein ที่ม้วนพับผิดปกติจากน้ำไขสันหลังด้วย RT-QuIC มีความแม่นยำสูงมากในการวินิจฉัยโรค กล่าวคือมีความไวร้อยละ 76-100 และความจำเพาะร้อยละ 96-100 (94-98) ซึ่งสูงกว่าการวินิจฉัยโดยอาศัยลักษณะทางคลินิกอย่างชัดเจน (99, 100) ในปี ค.ศ. 2024 คณะผู้เชี่ยวชาญได้กำหนดค่านิยามทางชีววิทยาของโรคในกลุ่ม Lewy body diseases เพื่อใช้ในงานวิจัย (คล้าย ๆ ของ AD ในปี 2018) โดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพนี้ กล่าวคือ ผู้มีน้ำไขสันหลังตรวจ  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ได้ผลบวก จะนับว่าเป็นโรคแม้จะมีหรือไม่มีอาการก็ตาม (101) ในขณะที่การตรวจในสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ เช่น เยื่ออุตารับกลับ พบว่ามีความไวร้อยละ 45-81 และความจำเพาะร้อยละ 90-92 (102-104) ชิ้นเนื้อผิวหนัง พบว่ามีความไวร้อยละ 89-93 และความจำเพาะร้อยละ 92-98 (105, 106) และสำหรับในเลือด ยังเป็นการศึกษาในขั้นเบื้องต้น โดยมีสองการศึกษาที่พบว่าหากนำตัวอย่างพลาสมาไปผ่านกระบวนการเตรียมแยกส่วนที่เหมาะสม สามารถแยกผู้ป่วย PD ออกจากผู้ป่วยควบคุมได้อย่างชัดเจน (107, 108) โดยสรุป การตรวจการม้วนพับผิดปกติของโปรตีน  $\alpha$ -synuclein จากน้ำไขสันหลัง เป็นตัวชี้วัดชีวภาพของโรคในกลุ่มนี้ได้ดี ซึ่งมีการศึกษาพิสูจน์มาแล้วหลายการศึกษา รวมอาสาสมัครเกือบ 2,000 คน แต่การตรวจ RT-QuIC จากสิ่งส่งตรวจนอกเหนือจากน้ำไขสันหลัง ยังต้องมีการศึกษายืนยันอีกพอสมควร

นอกเหนือไปจากโปรตีนที่ม้วนพับผิดปกติแล้ว การตรวจวัดโปรตีนบางชนิดที่สามารถบ่งบอกถึงการตายของเซลล์ประสาทก็เป็นวิธีที่มีศักยภาพในการนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้อาการและความรุนแรงของโรคทางสมองชนิดต่าง ๆ ได้ เช่นการตรวจหา neurofilament light chain (NFL) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ถูกขับออกมาสู่ CSF และเลือดเมื่อเกิดความเสียหายต่อเซลล์ประสาทด้วยสาเหตุต่าง ๆ (109, 110) ทำให้การตรวจ NFL สามารถนำมาใช้ช่วยวินิจฉัยโรคความเสื่อมของระบบประสาท หรือโรคทางสมองชนิดอื่น ๆ ที่ยังไม่มีการพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพที่จำเพาะเจาะจง โดยอาศัยหลักการที่ว่า โรคแต่ละโรค แม้จะมีอาการที่คล้ายกัน แต่มีความเสียหายต่อสมองแตกต่างกัน (111, 112) เช่น สำหรับกลุ่มอาการเคลื่อนไหวผิดปกติคล้าย PD พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม PD จะมีระดับ NFL ต่ำใกล้เคียงคนปกติ แตกต่างจากกลุ่มพาร์กินสันเทียม (ได้แก่ PSP, CBD และ MSA) ซึ่งจะมี

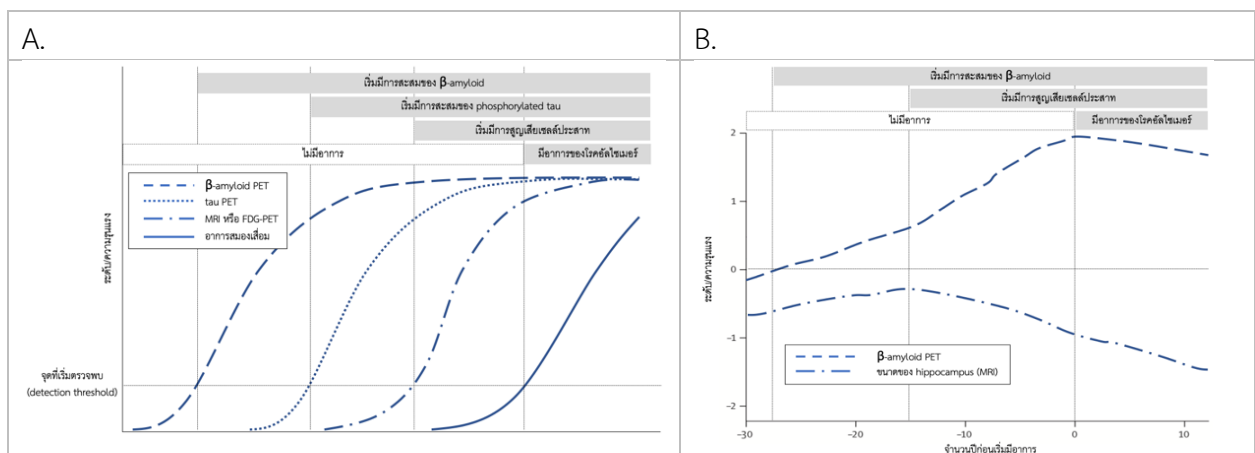
ระดับสูง และสามารถชี้แยกโรคดังกล่าวได้แม่นยำ (AUC = 0.81-0.91) (113) ในขณะที่ผู้ป่วยวัยกลางคนที่มาด้วยการพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง อาจเกิดจากโรคสมองเสื่อมชนิด behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) หรือเป็นโรคทางจิตเวช การศึกษาพบว่า การวัดระดับ NFL ในเลือด สามารถแยกโรคทั้งสองจากกันด้วยความแม่นยำ (ความไวร้อยละ 72 จำเพาะ 85) (114) จึงมีความเป็นไปได้อย่างยิ่งที่จะนำ NFL มาใช้ประโยชน์ทางคลินิกในกรณีทั่ว ๆ ไป จึงมีความเป็นไปได้อย่างยิ่งที่จะนำ NFL มาใช้ประโยชน์ทางคลินิกในกรณีทั่ว ๆ ไป ความท้าทายของการใช้ประโยชน์จาก NFL คือค่าอ้างอิงในคนปกติ ที่เปลี่ยนแปลงตามวัยและการทำงานของไต (115) ทั้งนี้ ผู้วิจัยหลาย ๆ คน ได้พยายามทำการศึกษาดังกล่าว ด้วยวิธีต่าง ๆ (116-119) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลว่าวิธีใดเหมาะสมที่สุด และยังมีเพียงข้อมูลในคนผิวขาว และยังมีในคนไทย ซึ่งด้วยสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกัน ทำให้การเจริญวัยของสมองไม่เท่ากัน มีความเป็นไปได้อย่างยิ่งว่า ค่าอ้างอิงดังกล่าวจะไม่สามารถใช้ได้กับคนไทย

**ตารางที่ 1** โปรตีนที่เกิดการมันพับตัวผิดปกติในโรคความเสื่อมของระบบประสาทแต่ละโรค (51-55)

โปรตีนที่มันพับผิดปกติ	โรคความเสื่อมของระบบประสาท	วงจรประสาทที่ได้รับผลกระทบ	อาการเด่น
Prion protein	Creutzfeldt-Jakob disease	default mode network	หลากหลาย
$\beta$ -amyloid*	Cerebral amyloid angiopathy	Cerebral microvasculature	หลากหลาย
$\beta$ -amyloid	Alzheimer's disease	default mode network	จดจำไม่ได้ หลงลืม
tau	Alzheimer's disease	Episodic memory subnetwork of the default mode network	จดจำไม่ได้ หลงลืม
tau	Alzheimer's disease (logopenic variant of PPA)	Verbal working memory subnetwork of the default mode network	นึกคำไม่ออก สื่อสารลำบาก
tau*	Progressive supranuclear palsy	Cerebellothalamic network	เคลื่อนไหวช้า คอแข็ง มองขึ้นไม่ได้
tau*	Corticobasal degeneration	premotor and basal ganglion network	เคลื่อนไหวช้า
TDP-43 หรือ tau	Frontotemporal lobar degeneration	Salience network	พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง
TDP-43 หรือ tau	Frontotemporal lobar degeneration (Nonfluent variant of PPA)	Speech production network	ออกเสียงคำและใช้ไวยากรณ์ผิดปกติ สื่อสารลำบาก
TDP-43	Frontotemporal lobar degeneration (semantic PPA)	Semantic network	เรียกสิ่งของผิด

โปรตีนที่ม้วนพับผิดปกติ	โรคความเสื่อมของระบบประสาท	วงจรประสาทที่ได้รับผลกระทบ	อาการเด่น
TDP-43	Amyotrophic lateral sclerosis	pyramidal pathway	แขนขาอ่อนแรงกล้ามเนื้อลีบ
$\alpha$ -synuclein	Parkinson's diseases	Basal ganglion thalamocortical circuit	มือสั่น เคลื่อนไหวช้า
$\alpha$ -synuclein	Dementia with Lewy bodies	Basal ganglion thalamocortical circuit	เห็นภาพหลอน เคลื่อนไหวช้า สับสนเป็น ๆ หาย ๆ
$\alpha$ -synuclein	idiopathic REM behavior disorders	Sublaterodorsal nucleus/magnocellular reticular formation	ละเมอในระยะ REM (ออกท่าทางตามความฝัน)
$\alpha$ -synuclein*	Multiple system atrophy	Olivopontocerebellar circuit or cerebello-thalamo-cortical or striato-thalamo-cortical network	ระบบประสาทอัตโนมัติแปรปรวน เดินเซ เคลื่อนไหวช้า

ตัวย่อ: PPA, primary progressive aphasia; REM, rapid eye movement; TDP-43, Transactive response DNA binding protein of 43 kDa. \*สะสมในเซลล์ชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เซลล์ประสาทเป็นหลัก



รูปภาพที่ 2 (A) แบบจำลองการเปลี่ยนแปลงตามการเวลาของพยาธิสภาพ (pathological cascade) ดัดแปลงมาจาก (59) (B) การติดตามเปลี่ยนแปลงของ biomarker ต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ที่ก่อโรค AD เทียบกับปีที่คาดว่าจะมีอาการ สังเกตได้ว่าการสะสมของโปรตีนกว่า 20 ปี ก่อนมีอาการและเริ่มสูญเสียเซลล์ประสาทกว่า 10 ปีก่อนมีอาการ ดัดแปลงมาจาก Bateman และคณะ (57)

**ตารางที่ 2** การศึกษาการตรวจระดับโปรตีน phosphorylated tau จากเลือดเพื่อเป็นตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ตารางนี้มาจาก Karikari, T.K., et. al. Nat Rev Neurol 18, 400–418 (2022).

Study	Cohort	P-tau biomarker	AUC/main findings	Meaning
Shekar et al., (2016)	AD continuum (n=113; controls, MCI, AD)	P-tau181 (serum)	AD vs. CU = 81.2% MCI vs. CU = 63.4%	Serum p-tau181 ↑ in AD compared with MCI and CU
Tatebe et al., (2017)	Cohort 1 (n=35; AD vs. controls) Cohort 2 (n=42; Down syndrome vs. controls)	P-tau181 (plasma)	AD vs. controls = 78.6%	Plasma p-tau181 ↑ in AD and Down syndrome vs. controls
Yang et al., (2018)	AD continuum (n=73; control, MCI, AD) 73 subjects.	P-tau181 (plasma)	MCI due to AD vs. CU (85.5%)	Plasma p-tau181 ↑ in MCI- AD vs. CU
Mielke et al., (2018)	AD continuum (n=269)	P-tau181 (plasma)	N/A	Plasma p-tau181 ↑ in Aβ+ AD vs. CU and MCI
Karikari et al., (2020)	Cohort 1 – biomarker defined AD vs. controls (n=37); cohorts 2 and 3 – AD continuum vs. non-AD (n=226 and 763); cohort 4 (n=105; primary care clinic)	P-tau181 (plasma and serum)	Cohort 1: Aβ+ AD vs. Aβ- controls: 90.1% for plasma, 95.9% for serum). Cohort 2: Aβ+ AD vs. Aβ- non-AD (100%), Aβ- CU (93.9%), Aβ- MCI (87.5%), Aβ+ MCI (84.9%). Cohort 3: Aβ+ AD vs. Aβ- non-AD (81.9% - 92.1%), Aβ- CU (90.2%), Aβ- MCI (86.5%). Cohort 4: AD vs. CU young adults (100%), CU elderly (84.4%), MCI 55.0%	Plasma and serum p-tau181 ↑ in biomarker-positive AD compared with CU and MCI In primary care patients given preliminary diagnoses, p-tau181 ↑ in MCI and AD vs. CU
Benussi et al., (2020)	AD vs. FTLD and normal elderly controls (n= 417)	P-tau181 (serum)	Aβ+ AD vs. all FTLD sub-classes: 93.0% Aβ+ AD vs. mild FTLD: 90.7%	Serum p-tau181 ↑ in AD vs. FTLD and normal controls
O'Connor, et al., (2020)	Familial AD (n=70; presymptomatic and symptomatic APP and PSEN1 mutation carriers vs. non-carrier controls)	P-tau181 (plasma)	Symptomatic vs. non-carriers = 93.0% Presymptomatic carriers vs. non- carriers = 86.0%	Plasma p-tau181 ↑ in familial AD compared with non-carriers
Lantero Rodriguez et al., (2020)	Neuropathology cohort (AD, non-AD and controls followed for up to 8 years before death; n = 115)	P-tau181 (plasma)	P-tau in plasma sampled 8 years prior to death accurately discriminated definite AD from definite: non-AD (97.4%), controls (92.1%), and mixed AD (57.3%). Similar performance at 4 and 2 years before death.	Plasma p-tau181 ↑ in definite AD vs. controls and non-AD
Thijssen et al., (2020)	AD vs. non-AD dementias including a subset with neuropathological diagnosis (n=362)	P-tau181 (plasma)	Clinical: AD vs. FTLD (89.4%) Neuropathology: AD vs. FTLD-tau and FTLD-TDP (87.8%)	Plasma p-tau181 ↑ in AD vs. non-AD

Study	Cohort	P-tau biomarker	AUC/main findings	Meaning
Suarez - Calvet et al., (2020)	Preclinical AD (n= 381)	P-tau181 (plasma)	Preclinical AD vs. CU A $\beta$ - (72.9%)	Plasma p-tau181 $\uparrow$ in preclinical AD vs. normal controls
Chong et al., (2021)	AD continuum and vascular dementia (n=200)	P-tau181 (plasma)	A $\beta$ + AD vs. A $\beta$ - vascular dementia (84.4%), A $\beta$ - AD (90.6%). Plasma p- tau181/A $\beta$ 42 had improved performance than p-tau181 alone.	Plasma p-tau181 and p- tau181/A $\beta$ 42 $\uparrow$ in AD dementia and preclinical AD with high vascular burden vs. CU and vascular dementia only.
Simren et al., (2021)	AD continuum; without CSF or PET biomarker data (n=309)	P-tau181 (plasma)	AD vs. CU (91.0%), MCI (75%). MCI converters vs. CU (87.0%)	Plasma p-tau181 $\uparrow$ in clinically diagnosed AD dementia and MCI vs. controls
Keshavan et al., (2021)	Preclinical AD (n=502)	P-tau181 (plasma)	Preclinical AD vs. CU A $\beta$ - (70.7%)	Plasma p-tau181 $\uparrow$ in preclinical AD vs. normal controls
Karikari, et al., (2020)	AD continuum (n=1177; control, MCI, AD from the ADNI longitudinal cohort)	P-tau181 (plasma)	A $\beta$ + AD vs. A $\beta$ - CU (85.3%), A $\beta$ + CU (85.5%), A $\beta$ - MCI (83.8%)	Plasma p-tau181 undergoes stepwise $\uparrow$ in AD, being higher in A $\beta$ + than A $\beta$ - cases in the same diagnostic stage and peaking in A $\beta$ + AD
Janelidze et al., (2020)	Cohort 1: AD continuum (n=182). Cohort 2: AD continuum (n=344) Cohort 3: neuropathology (n=63)	P-tau181 (plasma)	Cohort 1: AD vs. non-AD (94.0%) Cohort 3: AD vs. non-AD (85.4%)	Plasma p-tau181 $\uparrow$ in AD vs. non-AD
Thijssen et al., (2020)	AD vs. non-AD dementias including a subset with neuropathological diagnosis (n=362)	P-tau181 (plasma)	Clinical: AD vs. FTLT (89.4%) Neuropathology: AD vs. FTLT-tau and FTLT-TDP (87.8%)	Plasma p-tau181 $\uparrow$ in AD vs. non-AD
Suarez - Calvet et al., (2020)	Preclinical AD (n= 381)	P-tau181 (plasma)	Preclinical AD vs. CU A $\beta$ - (72.9%)	Plasma p-tau181 $\uparrow$ in preclinical AD vs. normal controls
Chong et al., (2021)	AD continuum and vascular dementia (n=200)	P-tau181 (plasma)	A $\beta$ + AD vs. A $\beta$ - vascular dementia (84.4%), A $\beta$ - AD (90.6%). Plasma p- tau181/A $\beta$ 42 had improved performance than p-tau181 alone.	Plasma p-tau181 and p- tau181/A $\beta$ 42 $\uparrow$ in AD dementia and preclinical AD with high vascular burden vs. CU and vascular dementia only.
Simren et al., (2021)	AD continuum; without CSF or PET biomarker data (n=309)	P-tau181 (plasma)	AD vs. CU (91.0%), MCI (75%). MCI converters vs. CU (87.0%)	Plasma p-tau181 $\uparrow$ in clinically diagnosed AD dementia and MCI vs. controls
Keshavan et al., (2021)	Preclinical AD (n=502)	P-tau181 (plasma)	Preclinical AD vs. CU A $\beta$ - (70.7%)	Plasma p-tau181 $\uparrow$ in preclinical AD vs. normal controls

Study	Cohort	P-tau biomarker	AUC/main findings	Meaning
Palmqvist et al., (2021)	Sporadic AD continuum (n = 699), familial AD (n = 622), and an autopsy- verified cohort (n = 81)	P-tau181 and p-tau217 (plasma)	P-tau181: autopsy verified AD vs. non-AD (85.0%), preclinical AD vs. Aβ <sup>-</sup> CU (78.0%). P-tau217: autopsy verified AD vs. non-AD (96.0%), preclinical AD vs. CU (90.0%), Aβ <sup>+</sup> AD vs. CU (98.0%), Aβ <sup>-</sup> MCI (97%), Aβ <sup>+</sup> AD vs. non-AD (up to 97%)	Plasma p-tau181 and p- tau217 ↑ in biomarker- and autopsy-diagnosed AD vs. controls and non-ADs
Brickmann et al., (2021)	AD continuum without CSF or PET biomarker information (n = 300); autopsy cohort (n=113)	P-tau181 and p-tau217 (plasma)	P-tau181: clinical AD vs. controls (60.0%), neuropathology confirmed AD vs. non-AD (77.0%) P-tau217: clinical AD vs. controls (63.0%), neuropathology confirmed AD vs. non-AD (83.0%)	Plasma p-tau181 and p- tau217 ↑ in clinically- and autopsy-diagnosed AD (beginning from the preclinical stage) vs. controls and non-ADs
Ashton et al., (2021)	Biochemically defined AD vs. controls (n = 38), AD continuum (n = 313), and neuropathology (n = 190)	P-tau181 and p-tau231 (plasma)	P-tau231: preclinical vs. Aβ <sup>-</sup> CU (83%), Aβ <sup>+</sup> AD vs. Aβ <sup>-</sup> CU (92.0%), Aβ <sup>+</sup> AD vs. Aβ <sup>-</sup> MCI (88.0%). Aβ <sup>+</sup> AD vs. Aβ <sup>-</sup> non-AD (93%). P-tau181: preclinical vs. Aβ <sup>-</sup> CU (77%), Aβ <sup>+</sup> AD vs. Aβ <sup>-</sup> CU (94.0%), Aβ <sup>+</sup> AD vs. Aβ <sup>-</sup> MCI (86.0%). Aβ <sup>+</sup> AD vs. Aβ <sup>-</sup> non-AD (94%)	Plasma p-tau181 and p- tau231 ↑ in biomarker- and autopsy-diagnosed AD (beginning from the preclinical stage) vs. controls and non-ADs
Lord et al., (2021)	AD continuum (n=1153; CU, MCI, AD from the ADNI longitudinal cohort)	P-tau181 (plasma)	Plasma p-tau181 only associated with loci within the APOE ε4 genomic region at genome-wide significance. rs60872856 on chromosome 2 as a candidate locus	Plasma p-tau181 concentrations associate with APOE ε4 and related loci
Zettergren et al., (2021)	AD continuum (n=818; CU, MCI, AD from the ADNI longitudinal cohort)	P-tau181 (plasma)	Plasma p-tau181 was associated with APOE ε4 polygenic risk score in all diagnostic groups but with non-APOE ε4 polygenic risk scores only in MCI	Plasma p-tau181 is associated with AD polygenic risk scores. Associations with APOE ε4 polygenic risk scores was regardless of diagnosis and Aβ status. For non-APOE ε4 polygenic risk scores, associations were limited to Aβ <sup>+</sup> MCI
Alcolea et al., (2021)	Clinico-biologically defined cohort of CU, MCI, AD dementia, and non-AD tauopathies (n = 150)	P-tau181 (plasma)	Plasma p-tau181 alone was as good as its combination with plasma IP-MS Aβ composite and NFL to differentiate A+T+ cases from A-T- controls (AUC=81%)	Plasma p-tau181 ↑ according to AT positivity in the AT(N) framework.

Study	Cohort	P-tau biomarker	AUC/main findings	Meaning
Lleo et al., (2021)	Adults with Down syndrome (n=83 AD dementia, n=43 prodromal, n=240 asymptomatic), and age-matched euploid controls (n=44)	P-tau181 (plasma)	Asymptomatic vs. AD dementia (92%), prodromal (80%)	Plasma p-tau181 ↑ in adults with concomitant AD and Down syndrome
Bejanin et al., (2021)	Adults with Down syndrome including those with (n=97) and without (n=367) the APOE ε4 allele	P-tau181 (plasma)	Down syndrome patients with the APOE ε4 allele showed earlier age- related increases in plasma p-tau181, Aβ-PET and neurodegeneration compared with non-carriers	The APOE ε4 is associated with earlier plasma p- tau181 and other biomarker ↑ in adults with Down syndrome
Mielke et al., (2021)	Non-demented individuals including CU (n=177) and MCI (n=23)	P-tau181, p- tau217 and p- tau231 (plasma)	No different in plasma p-tau performances for Aβ-PET and tau- PET abnormalities.	Plasma p-tau181, p-tau217 and p-tau231 biomarkers may be interchangeable for biological evaluation of AD.
Chatterjee et al., (2021)	Longitudinal study of Aβ+ and Aβ- CU elderly adults (up to 100 at baseline)	P-tau181 and p-tau231 (plasma)	P-tau181 and p-tau231 were equally increased in Aβ+ CU vs. Aβ- CU at baseline, with longitudinal increases over 1 year that correlated with cognition.	Plasma p-tau181, and p- tau231 are useful for preclinical evaluation for AD

ขณะนี้มียาที่ถูกขึ้นทะเบียนเพื่อใช้ในการยับยั้งหรือชะลอการดำเนินโรคสำหรับ AD เพียงสองชนิด ในระยะเวลาเพียง 2 ปีที่ผ่านมา แม้ว่ายังไม่ได้เป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย อันเนื่องมาจากมาจากประสิทธิภาพของยาดังกล่าวยังไม่ชัดเจน แต่มียาอีกหลายชนิดอยู่ใน pipeline และอีกหลายชนิดที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ซึ่งส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้งกลไกที่เป็นส่วนสำคัญของพยาธิกำเนิดของโรค ได้แก่การมันว่นพับที่ผิดปกติของโปรตีน การก่อตัวของโปรตีนเหล่านั้นเป็น aggregates (35) การอักเสบ ภาวะชราภาพของเซลล์ (cellular senescence) การพร่องกลไกการสลายไมโทคอนเดรีย (mitophagy) การพร่องกลไกการรักษาสมดุลโปรตีน (proteostasis) เมทาบอลิซึมที่ผิดปกติ ฯลฯ และผู้ที่สนใจสามารถอ่านเพิ่มเติมได้จากเอกสารอ้างอิง (120, 121)

อย่างไรก็ดีในระยะเวลาอีกไม่กี่ปีต่อไปนี้ที่ยังไม่มียาดังกล่าวในประเทศไทย การทราบการวินิจฉัยสามารถเป็นแรงจูงใจที่สำคัญ ที่นำไปสู่การปรับเปลี่ยนการใช้ชีวิตและพฤติกรรมดูแลสุขภาพ ที่สามารถช่วยป้องกันภาวะสมองเสื่อมได้ถึงร้อยละ 30-40 (3) ส่วนในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการแล้ว การทราบการวินิจฉัยย่อมทำให้การรักษาแตกต่างจากเดิม โดยมีการศึกษาขนาดใหญ่ที่แสดงให้เห็นว่า การทราบการวินิจฉัย AD นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการดูแลรักษาผู้ป่วยถึงร้อยละ 60 กล่าวคือ มีการเปลี่ยนแปลงการให้ยาตามอาการ การแนะนำเรื่องความปลอดภัยของผู้ป่วย การวางแผนในอนาคต ฯลฯ โดยการศึกษาดังกล่าวสิ้นสุดในช่วงพ.ศ. 2561 สามปีก่อนมีการขึ้นทะเบียนยาชะลอการดำเนินโรค (10)

### III. โครงการที่ 1 โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรียนแห่งชาติ

#### เป้าหมายและวัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่มีอาการดำเนินอย่างรวดเร็ว เข้าถึงการตรวจทางชีวเคมีได้อย่างเท่าเทียมทุกระดับเศรษฐฐานะ เป็นประโยชน์ต่อกระบวนการรักษา คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว
2. เพื่อช่วยเหลือ แนะนำ และอำนวยความสะดวกแก่แพทย์ในการวินิจฉัยโรคพรียน
3. เพื่อเก็บข้อมูลทางระบาดวิทยาเชิงลึกของโรคพรียนในประเทศไทย
4. เพื่อเฝ้าระวังการระบาดของโรคพรียน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงของระบาดวิทยา

#### ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

##### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

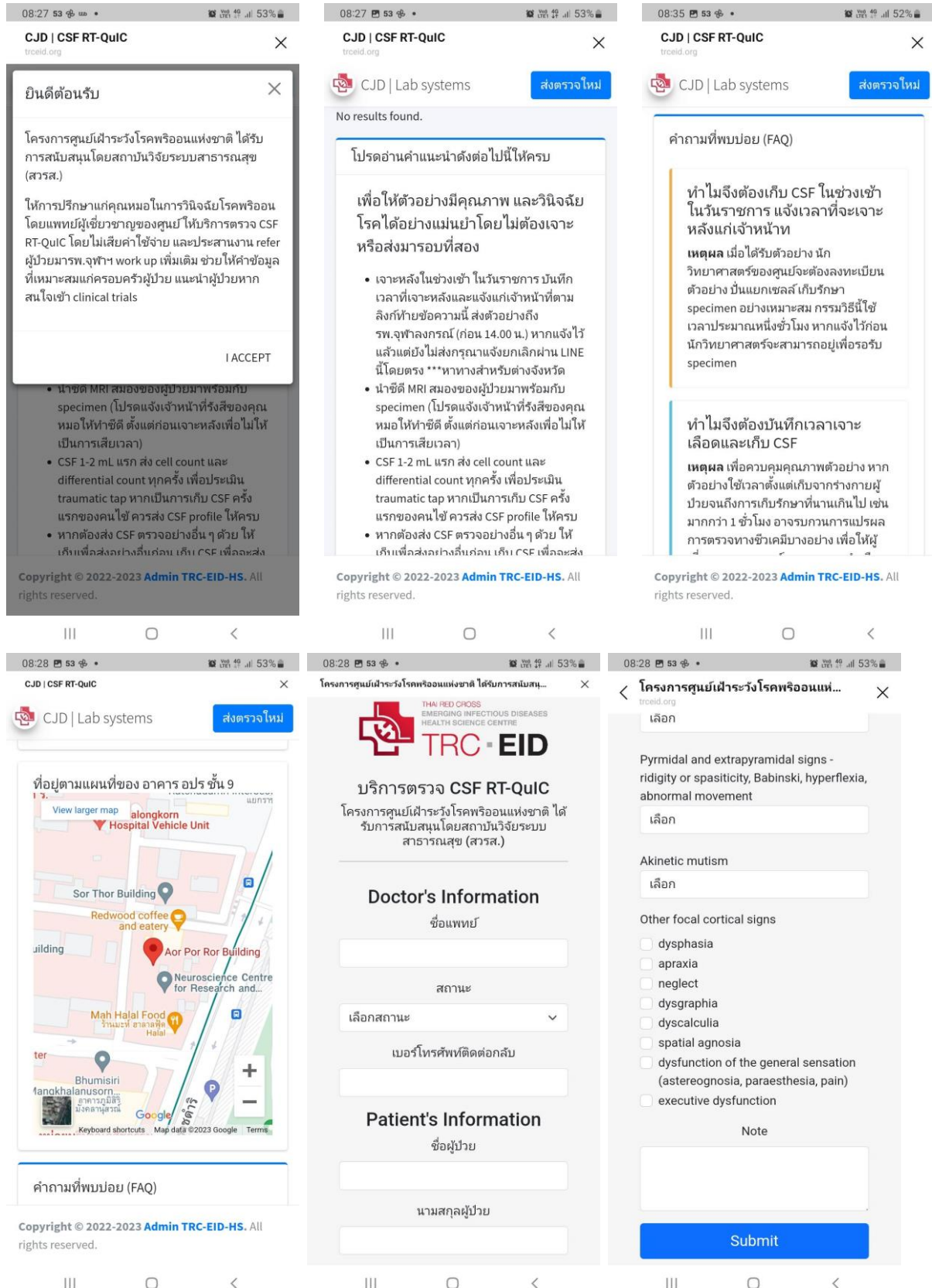
ผู้ป่วยในประเทศไทยที่มีอาการสมองเสื่อมที่ดำเนินอย่างรวดเร็วและลักษณะทางคลินิกต่าง ๆ เข้าได้กับโรคพรียน (possible prion disease)

##### รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study)

##### การสรรหาอาสาสมัคร

ผู้วิจัยประชาสัมพันธ์โครงการในงานประชุมของแพทยอายุรกรรมประสาท เมื่อแพทย์อายุรกรรมประสาทมีผู้ป่วยที่สงสัย แพทย์สามารถติดต่อได้อย่างสะดวกผ่านแอปพลิเคชัน LINE (<https://trceid.org/cjd/>) ซึ่งมี user interface ที่ใช้งานง่าย ควบคู่กับการเก็บข้อมูลที่สำคัญในการเฝ้าระวังโรค (รูปภาพที่ 3)



รูปภาพที่ 3 แอปพลิเคชันของศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในส่วนของศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ

เกณฑ์การคัดเข้า

แพทย์อายุรกรรมประสาทสงสัยโรคพรีออนและต้องการส่งตรวจ Prion RT-QuIC

การประมวลผล

ข้อมูลเกี่ยวกับอาสาสมัครต่าง ๆ จะถูกรวบรวมระบบข้อมูลโดยแพทย์เจ้าของไข้ โทรซักถามจากเจ้าหน้าที่ของโครงการวิจัย และแพทย์อ่านผลการตรวจ MRI จากแผ่นซีดีที่ส่งมาพร้อมตัวอย่างตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แบบเก็บข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ

หน้าที่	ข้อมูลที่ต้องกรอก/ติดตาม	ผู้เก็บข้อมูล
1 - ระบุตัวผู้ป่วย	เลขประจำตัวประชาชนผู้ป่วย	แพทย์เจ้าของไข้
2 - ข้อมูลเบื้องต้น	ชื่อ-นามสกุล อายุ เพศ เชื้อชาติ ของผู้ป่วย โรงพยาบาล และเลขโรงพยาบาลของผู้ป่วย เบอร์โทรศัพท์ญาติ 2 คน ชื่อแพทย์ผู้ให้ข้อมูล เบอร์โทรศัพท์แพทย์เพื่อติดต่อ และ LINE ID ชื่อแพทย์อายุรกรรมประสาท และเบอร์โทรศัพท์แพทย์เพื่อติดต่อ อีเมลและเบอร์ติดต่อเพื่อแจ้งผล	แพทย์เจ้าของไข้
3 - ข้อมูลปัจจัยเสี่ยง	อาชีพในอดีต เป็นบุคลากรทางการแพทย์หรือเป็นนักวิทยาศาสตร์หรือเจ้าหน้าที่ที่ต้องสัมผัสเนื้อสมอง ประวัติภาวะสมองเสื่อมในครอบครัว ประวัติการผ่าตัดสมอง ผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา ประวัติได้รับการรักษาด้วยการฉีด growth hormone ประวัติการเดินทางไปสหราชอาณาจักรในช่วงที่มีการระบาดของโรควัวบ้า ประวัติการเดินทางไปสหภาพยุโรปในช่วงที่มีการระบาดของโรควัวบ้า ปัจจัยทางสังคมอื่น ๆ	เจ้าหน้าที่ของศูนย์ติดต่อผู้ดูแลหลักทางโทรศัพท์
4 - อาการ	อาการแรก และระยะเวลาที่มีอาการ วันที่ที่มาตรวจพบแพทย์วันแรก อาการที่นับเป็นลักษณะของ sCJD ได้แก่: rapidly progressive cognitive impairment, myoclonus, visual disturbance, cerebellar dysfunction, extrapyramidal or pyramidal signs, akinetic mutism และ focal cortical signs คะแนน modified Rankin Scale	แพทย์เจ้าของไข้
5 - การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม	การเจาะน้ำไขสันหลังมี traumatic tap หรือไม่ ผลตรวจน้ำไขสันหลังเบื้องต้น (ตรวจนับ/แยกเซลล์ ระดับโปรตีนระดับกลูโคส) ผลคลื่นไฟฟ้าสมอง (ถ้ามี) วันที่ที่ทำ MRI	แพทย์เจ้าของไข้

หน้าที่	ข้อมูลที่ต้องกรอก/ติดตาม	ผู้เก็บข้อมูล
	ผล MRI ที่ได้มาจาก CD	แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เรื่องที่ศูนย์ฯ
6 – ผลลัพธ์	แจ้งผลตัวชี้วัดชีวภาพอะไรแก่แพทย์และวันที่เท่าไร คะแนน MRC prion scale ก่อนกลับบ้าน และหลังกลับทุก 3 เดือน) แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทยของผู้ดูแล และครอบครัวก่อนและหลังทราบผล ค่าใช้จ่ายต่อเดือนที่เพิ่มขึ้นในการดูแลผู้ป่วย รายได้ที่สูญเสียไปในการดูแลผู้ป่วยวันที่เสียชีวิต	เจ้าหน้าที่ของศูนย์ ติดต่อผู้ดูแลหลัก ทางโทรศัพท์

ตัวย่อ: MRI, magnetic resonance imaging; sCJD, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลจะเริ่มเมื่อดำเนินโครงการมาถึง 6 เดือน เพื่อศึกษาระบาดวิทยา และมีการติดตามต่อไปทุก ๆ สามเดือนเพื่อเฝ้าระวังความเปลี่ยนแปลงที่อาจเป็นสัญญาณของการระบาดครั้งใหม่ โดยการวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้สถิติสำหรับพรรณนา (descriptive statistics) กล่าวคือ median and interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ และ proportion with confidence intervals using Wilson's method สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และผู้วิจัยจะใช้ข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม sCJD และกลุ่มที่ไม่ใช่ sCJD ตามแนวทางใน **รูปภาพที่ 4** และเปรียบเทียบลักษณะต่าง ๆ ของทั้งสองกลุ่มโดยอาศัย Mann Whitney U, Chi-square หรือ Fisher's exact tests ตามความเหมาะสม

#### ขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา (ถ้ามี)

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ จึงไม่มีสมมติฐานที่ชัดเจน การศึกษาส่วนใหญ่ใช้ขนาดร้อยละ 20 ของประชากรที่ต้องการศึกษา ซึ่งในการศึกษานี้ประชากรที่ต้องการศึกษาคือผู้ป่วยที่สงสัยโรคพรีออนในประเทศไทย

จากการรวมข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออน 5 แห่งพบว่า ผู้ที่สงสัยโรคพรีออนและถูกส่งตัวมา ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายว่าเป็นโรคพรีออนร้อยละ 59 (122) และอุบัติการณ์ของโรคพรีออนทั่วโลกที่มีการศึกษามีค่าใกล้เคียงกันที่ 1-2 คนต่อล้านประชากรต่อปี เท่ากับ เท่ากับ 69.95-139.9 คนหมายความว่าในหนึ่งปี จะมีผู้ป่วยที่สงสัยโรคพรีออน 139.9/0.59 คน เท่ากับ 237.1 คน

ขนาดของตัวอย่างในการศึกษาเชิงพรรณนานี้จึงควรมีขนาดร้อยละ 20 ของ 237.1 เท่ากับ **48 คน** อย่างไรก็ตาม โครงการนี้มีการให้ลักษณะเป็นบริการทางการแพทย์และเป็นการสำรวจเฝ้าระวังมากกว่าการวิจัยเพื่อเก็บข้อมูล จึงจำเป็นต้องรับเข้าโครงการให้ได้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้

#### ผลการศึกษา

##### สรุปภาพรวมการให้บริการ RT-QuIC

สถิติการดำเนินการตรวจในช่วงที่ผ่านมา 24 เดือน มีการส่งตัวอย่างเข้ามาแล้วทั้งสิ้น 79 ตัวอย่าง โดยในจำนวนทั้งหมดนี้ได้ผลเป็นบวก 37 ตัวอย่าง คิดเป็นได้ผลบวกร้อยละ 46

ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด (ตารางที่ 4) และสามารถรายงานผลกลับไปให้แพทย์ได้ภายในเวลาไม่ถึง 7 วัน (ร้อยละ 74.3 ได้ผลภายใน 7 วัน) โดยสถานพยาบาลที่ส่งตรวจ แสดงในตารางที่ 5

เมื่อพิจารณาจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย พบว่าช่วงอายุของผู้ป่วย 50-79 ปี จะพบการเกิดโรคมากที่สุด โดยอายุน้อยที่สุดที่เจอคือ 44 ปี และมากที่สุดคือ 91 ปี (รูปภาพที่ 4) พบว่าโรคนี้นั้นพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ซึ่งไม่สอดคล้องกับที่เคยรายงานในต่างประเทศ ที่พบว่าอุบัติการณ์เกิดโรคพบในทั้งสองเพศเท่ากัน ทั้งนี้อาจเป็นไปได้ว่าประเทศไทยมีจำนวนผู้สูงอายุเพศหญิงมากกว่าเพศชาย การรับตัวอย่างในขณะนี้ พบว่าส่วนมากผู้ป่วยโรค sCJD ที่ตรวจยืนยันด้วยวิธีการ RT-QuIC กระจุกตัวอยู่แค่ภายในเขตกรุงเทพมหานครเป็นส่วน ทั้งนี้แพทย์ทั่วประเทศสามารถส่งตรวจ RT-QuIC ได้ แต่มักจะเป็นแพทย์อายุรกรรมประสาทเท่านั้นที่มีความเชี่ยวชาญพอที่จะส่งสัยโรคนี้นี้และทราบว่าจะควรส่งตรวจอะไร อาจแสดงถึงความเหลื่อมล้ำในการเข้าถึงบริการทางสาธารณสุขระหว่างภูมิภาค

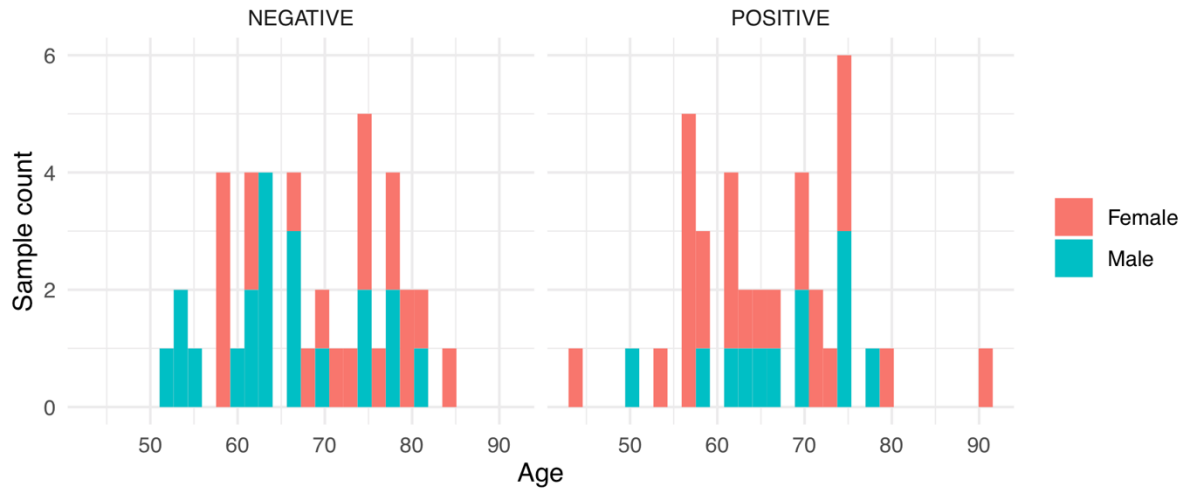
ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่เปิดบริการ RT-QuIC ในช่วง 24 เดือนแรก

	ผลลบ (N=42)	ผลบวก (N=37)	รวม (N=79)
เพศหญิง (ร้อยละ)	21 (50.0)	25 (67.6)	46 (58.2)
อายุ, ปี	67.0 (61.0, 75.0)	65.0 (58.0, 73.0)	67.0 (60.3, 74.8)
ระยะเวลารอผล, วัน	6.00 (3.0, 11.0)	4.00 (3.0, 7.0)	5.00 (3.0, 7.8)
2 <sup>nd</sup> generation RT-QuIC (ร้อยละ)	30 (71.4)	28 (75.7)	58 (73.4)
ผู้ส่งตัวอย่าง (ร้อยละ)			
กรุงเทพมหานคร	26 (61.9)	26 (70.3)	52 (65.8)
บริการแล็บเอกชน	11 (26.2)	5 (13.5)	16 (20.3)
ต่างจังหวัดและต่างประเทศ	5 (11.9)	6 (16.2)	11 (13.9)

แสดงค่ามัธยฐาน (interquartile range) หรือจำนวนตัวอย่าง (ร้อยละ) ตามแถวที่ระบุ

ตารางที่ 5 แสดงสถานพยาบาลที่ส่งตัวอย่างมาตรวจ RT-QuIC

กรุงเทพมหานคร (N=52)	ต่างจังหวัดและต่างประเทศ (N=11)
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, N=19	โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่, N=3
โรงพยาบาลสถาบันประสาทวิทยา, N=15	โรงพยาบาลมหาวิทาลัยนเรศวร, N=1
โรงพยาบาลรามธิบดี, N=8	โรงพยาบาลนครปฐม, N=1
โรงพยาบาล MedPark, N=2	โรงพยาบาลพิจิตร, N=1
โรงพยาบาลพญาไท 1, N=1	โรงพยาบาลสงขลา, N=1
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า, N=1	โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า, N=1
โรงพยาบาลพระราม 9, N=1	โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ, N=1
โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช, N=1	ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, N=1
โรงพยาบาลราชวิถี, N=1	Cardinal Santos Medical Center, The Philippines, N=1
โรงพยาบาลรามคำแหง, N=1	
โรงพยาบาลวชิรพยาบาล, N=1	
โรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชารุณย์, N=1	



รูปภาพที่ 4 แสดงฮิสโตแกรมของอายุผู้ป่วยที่ส่งตรวจ RT-QuIC แยกตามผลตรวจและเพศ

โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ

หลังเปิดบริการนาน 18 เดือน (ตั้งแต่ มีนาคม พ.ศ. 2565) ผู้วิจัยได้เปิดโครงการศูนย์เฝ้าระวังฯ ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2566 ตามรายละเอียดข้างต้นเพื่อศึกษาระบาดวิทยาของโรคในไทย ในระยะเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา มีแพทย์ส่งข้อมูลทางคลินิกและตัวอย่างผู้ป่วยมา 19 คน และพบว่าผล RT-QuIC เป็นบวก 8 คน โดยสรุปข้อมูลของผู้เข้าร่วมโครงการทั้งหมดตามตารางที่ 6

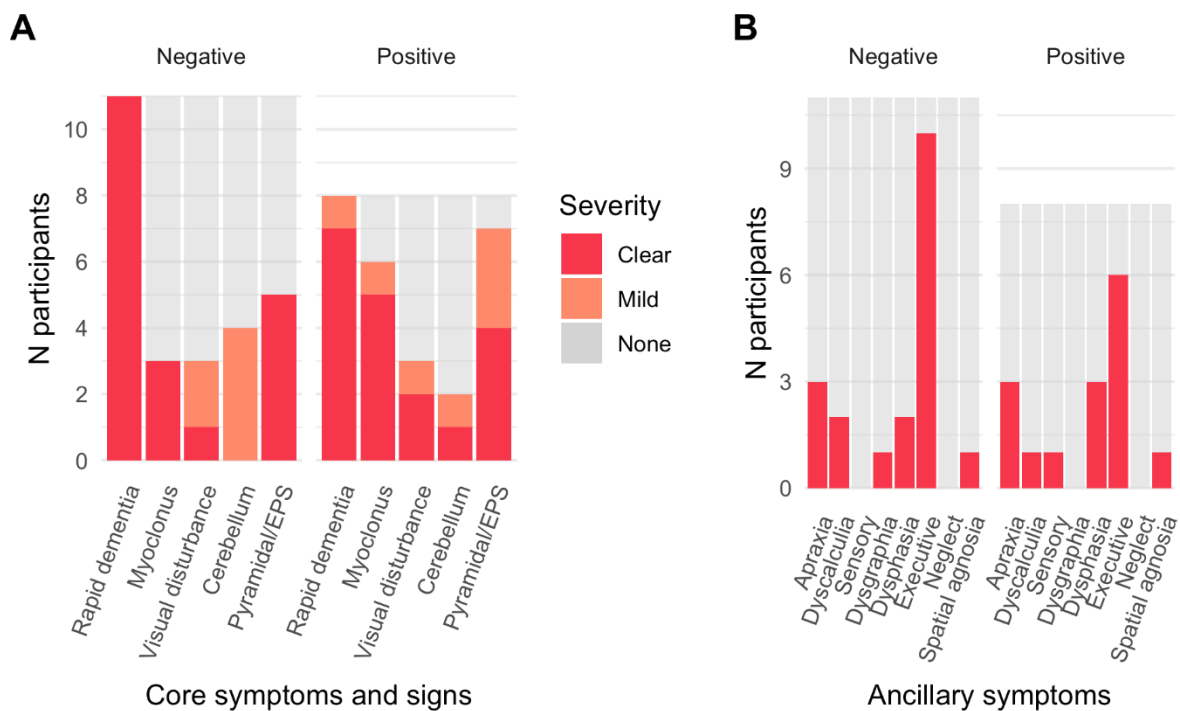
ตารางที่ 6 ข้อมูลของตัวอย่างที่เข้าโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติแบ่งตามผล RT-QuIC

	ผลลบ (N=11)	ผลบวก (N=8)	รวม (N=19)
เพศหญิง (ร้อยละ)	6 (54.5)	4 (50.0)	10 (52.6)
อายุ, ปี	69.0 (64.0, 75.5)	69.0 (62.0,74.25)	69.0 (62.5, 75.0)
ระยะเวลาที่มีอาการ, วัน	92 (47, 166)	43 (26, 52.25)	56 (30, 106)
ประวัติครอบครัวของโรคสมองเสื่อม	3 (27.3)	5 (62.5)	8 (42.1)
ประวัติผ่าตัดสมอง	0 (0)	1 (12.5)	1 (5.3)
ประวัติปลูกถ่ายกระจกตา	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ประวัติได้รับ growth hormone	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ประวัติสัมผัสโปรตีนวัวบ้า	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ผล MRI ตามเกณฑ์ UCSF 2017			
MRI definitely CJD	1 (9.1)	7 (87.5)	8 (42.1)
MRI probably CJD	3 (27.3)	0 (0)	3 (15.8)
MRI definitely not CJD: normal	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (26.3)
MRI definitely not CJD: other abnormality	2 (18.2)	0 (0)	2 (10.5)
ไม่ได้ทำ MRI	1 (9.1)	0 (0)	1 (5.3)
ผล electroencephalogram (EEG)			
Abnormal without PSWCs	4 (36.4)	1 (12.5)	5 (26.3)
generalised PSWCs	0 (0)	1 (12.5)	1 (5.3)

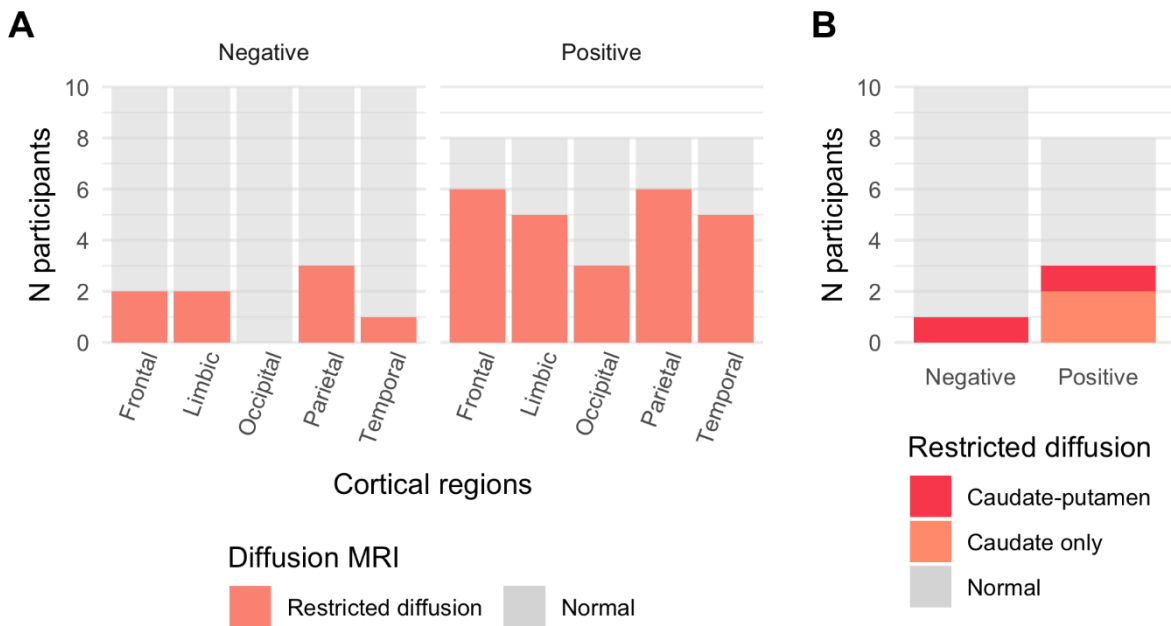
	ผลลบ (N=11)	ผลบวก (N=8)	รวม (N=19)
lateralised PSWCs	0 (0)	2 (25.0)	2 (10.5)
Normal	2 (18.2)	0 (0)	2 (10.5)
ไม่ได้ทำ EEG	5 (45.5)	4 (50.0)	9 (47.4)
EEG มี PSWCs/EEG ที่ทำได้ทำ	0/6 (0)	3/4 (75)	3/10 (30)

แสดงค่ามัธยฐาน (interquartile range) หรือจำนวนตัวอย่าง (ร้อยละ) ตามแถวที่ระบุ

เมื่อพิจารณารายละเอียดของอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าไม่แตกต่างกับที่คณะผู้วิจัยได้รายงานในวรรณกรรม และไม่แตกต่างจากในต่างประเทศมากนัก โดยในผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทั้ง 19 คน ทุกคนมีอาการสมองเสื่อมที่ดำเนินอย่างรวดเร็ว แสดงว่าแพทย์เลือกผู้ป่วยเข้าโครงการได้อย่างเหมาะสม เนื่องจากอาการดังกล่าวเป็นอาการที่ต้องมีในผู้ป่วย sporadic CJD (รูปภาพที่ 5) รวมถึงผลอ่าน MRI ซึ่งพบความผิดปกติที่ parietal lobe บ่อยที่สุด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย RT-QuIC positive 8 คนแรกของโครงการนี้มีความผิดปกติของ subcortical structures เพียง 3/8 คน ซึ่งแตกต่างที่จากที่ผู้วิจัยได้รายงานในไทยว่ามีมากกว่าครึ่ง (47) และแตกต่างจากในต่างประเทศที่พบมากถึงร้อยละ 70-75 (123, 124) ทั้งนี้ ยังต้องรวบรวมอาสาสมัครเพิ่มเติม เพื่อยืนยันข้อสังเกตนี้ (รูปภาพที่ 6)

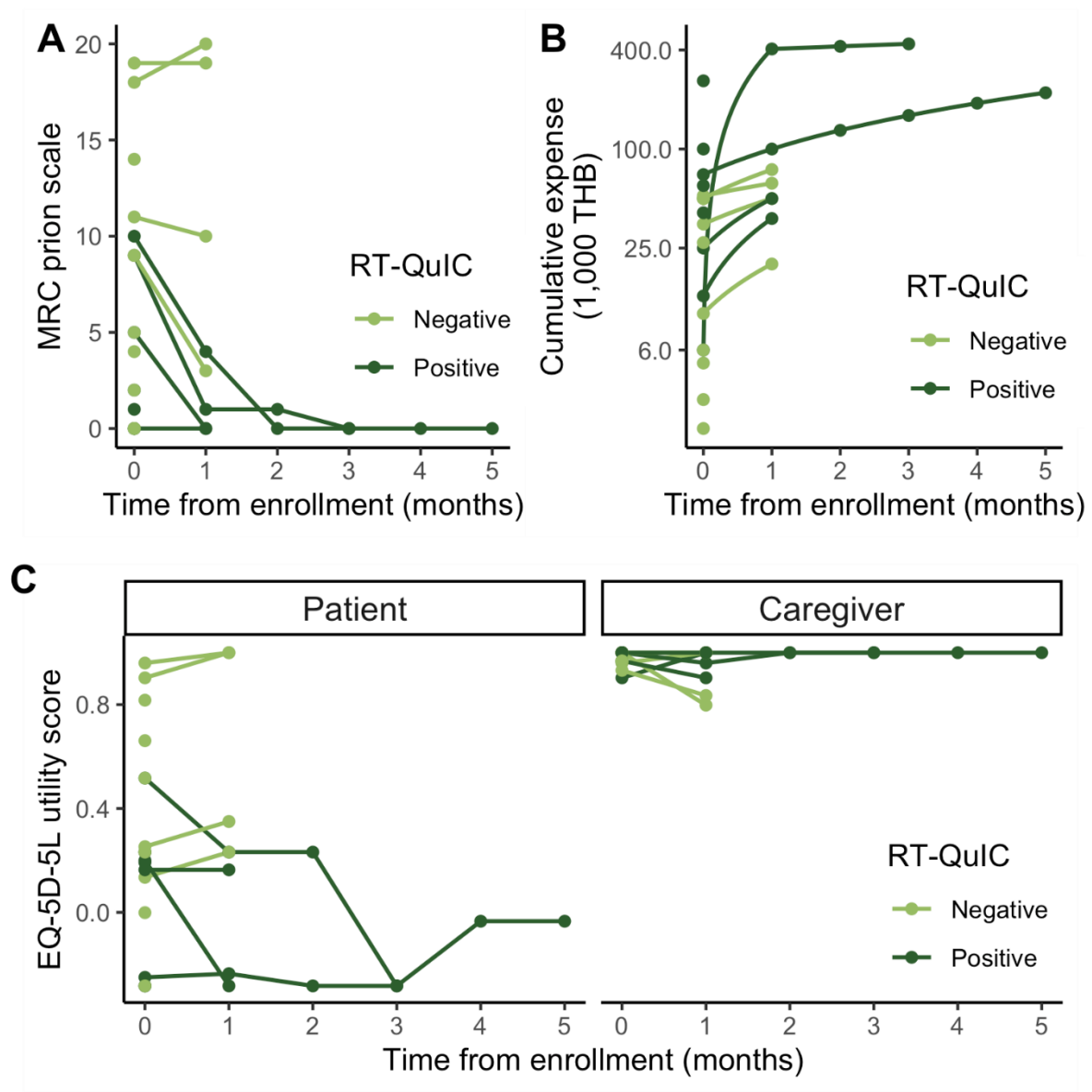


รูปภาพที่ 5 รายละเอียดของอาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ แบ่งเป็นกลุ่มอาการที่เป็นลักษณะเด่นของโรคพรีออน (A) และกลุ่มอาการที่พบได้ในโรคพรีออน แต่ก็พบได้ในโรคอื่น ๆ เช่นกัน (B)



**รูปภาพที่ 6** รายละเอียดผลการตรวจ diffusion-weighted MRI ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ แบ่งเป็นความผิดปกติบริเวณเปลือกสมอง (A) ความผิดปกติบริเวณ subcortical (B)

เนื่องจากผู้วิจัยเพิ่งเริ่มรวบรวมผู้ป่วยในโครงการได้ 6 เดือน ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ยังไม่มากนัก ข้อมูลติดตามผู้ป่วยระยะยาวยังมีจำกัด โดยได้ติดตามผู้ป่วยนานเกินสามเดือนเพียงสองท่านเท่านั้น ผู้ป่วยทั้งสองได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค sCJD และได้ผล RT-QuIC เป็นบวกทั้งคู่ และล้วนมีอาการทรุดลงอย่างรวดเร็ว ครอบครัวต้องเสียเงินมากกว่า 100,000 บาทภายในสองเดือนและเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งนี้เมื่อพิจารณาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแล โดยวัดจากคะแนนอรรถประโยชน์ของแบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย (125) พบว่า ผู้ป่วยที่ RT-QuIC เป็นบวกมีคะแนนต่ำกว่าผู้ที่ได้ RT-QuIC เป็นลบชัดเจน แสดงถึงความรุนแรงและดำเนินโรคอย่างรวดเร็วของโรคพรีออน ในทางกลับกัน คุณภาพชีวิตของผู้ดูแลมีแนวโน้มที่ดีกว่าในกลุ่ม RT-QuIC เป็นบวก (**รูปภาพที่ 7**) อาจแสดงถึงประโยชน์จากการได้รับคำวินิจฉัยอย่างแน่นอนจากการเข้าร่วมโครงการ (RT-QuIC มีความจำเพาะร้อยละ 98.5-100) และสามารถพาผู้ป่วยกลับบ้านไปรับการดูแลแบบประคับประคองแบบผู้ป่วยระยะสุดท้าย ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ผล RT-QuIC เป็นลบมักจะยังไม่ทราบการวินิจฉัย ยังมีความเป็นไปได้หลายโรค แม้แต่โรคพรีออน (RT-QuIC มีความจำเพาะร้อยละ 90 สำหรับ sCJD และต่ำกว่านั้นสำหรับโรคพรีออนอื่น ๆ) ทำให้ผู้ดูแลยังมีความกังวลใจและยังไม่สามารถพาผู้ป่วยกลับบ้านได้



รูปภาพที่ 7 ข้อมูลติดตามผู้ป่วยระยะยาวของโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรอนแห่งชาติในช่วง 5 เดือนแรก โดยแสดงความรุนแรงของโรควัดจาก MRC prion scale (A) ค่าใช้จ่ายที่ต้องจ่ายเพิ่มรวมกับรายได้ที่ลดลง (B) และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแล โดยวัดจากคะแนนอรรถประโยชน์ของแบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย (C)

ตารางที่ 7 สรุปผลการศึกษาในโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติตามวัตถุประสงค์ของโครงการแต่ละข้อ

วัตถุประสงค์ของโครงการ	ผลการศึกษา	
	Output	Outcomes
เพื่อให้ผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่มีอาการดำเนินอย่างรวดเร็ว เข้าถึงการตรวจทางชีวเคมีได้อย่างเท่าเทียมทุกระดับเศรษฐฐานะ เป็นประโยชน์ต่อกระบวนการรักษา คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว	มีผู้ป่วยได้รับการตรวจโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายแล้ว 19 คน	ทำให้ได้รับการวินิจฉัยและแนะนำอย่างเหมาะสม รวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ดูแลมีแนวโน้มดีกว่าผู้ที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย
เพื่อช่วยเหลือ แนะนำ และอำนวยความสะดวกแก่แพทย์ในการวินิจฉัยโรคพรีออน	แพทย์ส่งตัวอย่างมาตรวจได้รับผลรวดเร็วภายในไม่กี่วัน (median = 5 วัน, IQR 3-7.8 ) ไม่ว่าจะเข้าโครงการ หรือไม่เข้า (ผู้ป่วยชำระค่าใช้จ่ายเอง)	แพทย์วางแผนการรักษาได้รวดเร็ว ลดเวลาและค่าใช้จ่ายในกระบวนการวินิจฉัย
เพื่อเก็บข้อมูลทางระบาดวิทยาเชิงลึกของโรคพรีออนในประเทศไทย	ในผู้ป่วย 19 คนแรกที่มีโครงการ ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลทางระบาดวิทยาตามที่ได้นำเสนอ	แนวทางในการศึกษาลักษณะทางคลินิกและเฝ้าระวังการระบาดของโรคพรีออน
เพื่อเฝ้าระวังการระบาดของโรคพรีออน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงของระบาดวิทยา	ในผู้ป่วย 19 คนแรกที่มีโครงการ พิจารณาจากลักษณะพื้นฐาน (อายุ) ปัจจัยเสี่ยง ประวัติเรื่องอาการ และผล MRI พบว่ายังไม่มีลักษณะที่บ่งชี้ถึงการระบาด ผู้ป่วยทุกคนยังเข้าได้กับ sporadic prion disease	แนวทางในการศึกษาลักษณะทางคลินิกและเฝ้าระวังการระบาดของโรคพรีออน

### กรอบระยะเวลาของการดำเนินการ

เนื่องจากโครงการนี้เป็นโครงการในรูปแบบการเฝ้าระวังโรค จึงจำเป็นต้องดำเนินการไปเรื่อย ๆ อย่างไม่มีกำหนด ตราบใดที่ความเสี่ยงและภัยคุกคามการระบาดของโรคพรีออนยังมีอยู่ (126) ทั้งนี้ กรอบเวลาอาจถูกกำหนดด้วยแหล่งทุนสามารถหาได้ หรืออาจต้องปรับรูปแบบมาเก็บค่าบริการในอนาคต หากมีความจำเป็น

### สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

การดำเนินงานของปีนี้ สำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี มีการตอบรับส่งตัวอย่างจากแพทย์ทั่วภูมิภาคทั้งสิ้น 20 โรงพยาบาล จากทุกภูมิภาคของประเทศและ จากต่างประเทศอีก 1 แห่ง Cardinal Santos Medical Center ประเทศฟิลิปปินส์ อีกทั้งยังมีบริษัท Logistic ที่ทำการส่งตัวอย่างจากโรงพยาบาลทั่วประเทศเข้ามาตรวจอีกด้วย รวมการตรวจสะสมของ Prion RT-QuIC ทั้งสิ้น 79 ตัวอย่าง พบเป็นตัวอย่างบวกสะสม 37 ตัวอย่าง

แม้ RT-QuIC จะมีความซับซ้อนในเชิงเทคนิคและมีเพียงไม่กี่แห่งในโลกที่สามารถทำได้ หากจะกล่าวถึงในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิกที่สามารถออกผลตรวจ RT-QuIC ได้จะมีเพียงแค่ ญี่ปุ่น ออสเตรเลีย และจีน เท่านั้น การตรวจ RT-QuIC ถือว่ามีความสำคัญต่อผู้ป่วยและครอบครัวมาก ภายในศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สามารถผลิตโปรตีนซับสเตรทเองได้ในวิธีการที่ทำให้ราคาย่อมเยารวกว่าในต่างประเทศ โดยที่สามารถออกผลตรวจได้ไม่ต่างกัน และมีต้นทุนต่อตัวอย่าง ไม่ถึง 1,000 บาทต่อตัวอย่าง หรือต่ำกว่านั้นมากจนถึง 200 บาทหากจำนวนตัวอย่างมากขึ้นและมีการออกผลพร้อมกัน สามารถประหยัดค่าตรวจและค่าขนส่งตัวอย่างไปตรวจที่ต่างประเทศที่ต้องใช้ต้นทุนหลายหมื่นบาทต่อตัวอย่าง หรือหากจะสั่งซื้อ Substrate มาเพื่อเปิดบริการในประเทศไทย จะต้องสูญเสียงบประมาณไม่ต่ำกว่า 1.25 ล้านบาทต่อปี ปัจจุบันทางโครงการยังเริ่มเฝ้าติดตามอาการทางคลินิกของคนไข้จำนวน 18 ราย และมีการวิเคราะห์ข้อมูลประเภท Biomarker ต่าง ๆ เพื่อเป็นประโยชน์ในการศึกษาข้อมูลเชิงการระบาด และการศึกษาโรค CJD อย่างเป็นระบบ ซึ่งถือเป็นการศึกษาติดตามการเฝ้าระวังครั้งแรกในประเทศไทย ซึ่งข้อมูลเบื้องต้นยังพบว่าผู้ป่วยทุกคนยังเข้าได้กับ sporadic prion disease โดยผลการศึกษาพบว่าลักษณะทางระบาดวิทยาในแง่ของอายุเพศ อาการทางคลินิก ผล MRI ยังไม่ต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมาในประเทศอื่น (127, 128)

สำหรับการดำเนินการต่อไป ผู้วิจัยจะปรับปรุงระบบแอปพลิเคชัน แก๊วจุดบกพร่องต่าง ๆ ที่พบจากการทดลองใช้ที่ผ่านมา และเมื่อระบบพร้อมใช้งานอย่างเต็มรูปแบบ ผู้วิจัยจะดำเนินการประชาสัมพันธ์ในการประชุมวิชาการต่าง ๆ ทั้งนี้ โครงการนี้ในระยะที่ผ่านมายังไม่เคยได้รับการประชาสัมพันธ์ โดยตัวอย่างที่เก็บได้มาจากการติดต่อของแพทย์มาที่ศูนย์โดยตรง ถึงกระนั้น ยังทำให้ได้ข้อมูลอย่างละเอียดผู้ป่วยโรคพรีออนถึง 8 คนในเวลา 6 เดือน เท่ากับ 1 ใน 5 ของผู้ป่วยโรคพรีออนทั้งหมดในประเทศไทย

ทั้งนี้การศึกษาที่ควรทำเพิ่มเติมคือความร่วมมือกับหลาย ๆ ศูนย์ในระดับนานาชาติ เนื่องจากโรคพรีออนเป็นโรคที่พบไม่บ่อย อุบัติการณ์ในประเทศไทยเพียงปีละ 70-100 คน การศึกษาเพื่อให้ได้ข้อมูลสำคัญ โดยเฉพาะ การดำเนินโรค ระยะโรค และอัตราการเปลี่ยนแปลง (natural history) โดยหวังว่า หากมีข้อมูลมากพอ เราจะสามารถออกแบบการศึกษาทดลองยาได้อย่างเหมาะสม เพื่อประโยชน์ในการค้นคว้ายารักษา ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้มีความร่วมมือกับ Broad Institute of MIT and Harvard ซึ่งพยายามรวบรวมคณะนักวิจัยจากทั่วโลก เพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าว และมีโครงการที่เข้าร่วมได้แก่ NHSR-8597: Natural history of symptomatic prion disease (deceased subjects) รวมถึงการเริ่มสรรหาอาสาสมัครทดสอบประสิทธิภาพยาในกลุ่ม antisense oligonucleotide และยาอื่น ๆ (129) โดยผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะมีการศึกษายารักษาโรคนี้ในประเทศไทย

#### IV. โครงการที่ 2 พัฒนาการตรวจหา $\alpha$ -synuclein ที่ม้วนพับผิดปกติจากพลาสมา น้ำล้างจมูก และ เยื่อบุต่อมรับกลิ่นด้วยวิธี RT-QuIC เพื่อวินิจฉัยโรคในกลุ่ม synucleinopathies

##### เป้าหมายและวัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาการใช้  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ในการตรวจโรค ในกลุ่ม synucleinopathies จากตัวอย่างน้ำไขสันหลัง เพื่อให้มีขีดความสามารถในการตรวจโรคที่เทียบเท่าการตรวจโรคด้วยเทคนิคนี้เช่นเดียวกับต่างประเทศ และหากในอนาคตมีงานวิจัยรองรับการตรวจกับตัวอย่างที่สามารถเก็บได้ง่ายและปลอดภัยเช่น เลือด หรือตัวอย่างที่ศึกษาทางทฤษฎีและสามารถเก็บได้อย่างง่ายดายเช่น น้ำล้างจมูก และเยื่อบุต่อมรับกลิ่น เป็นตัวชี้วัดชีวภาพของโรคในกลุ่ม synucleinopathies ก็จะสามารถดำเนินการได้ทันที

##### ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

###### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยต้องทดสอบประสิทธิภาพของชุดตรวจวินิจฉัยในเบื้องต้น จึงต้องการศึกษาจากประชากรที่เป็น PD (หนึ่งในโรคกลุ่ม synucleinopathy) และประชากรที่ไม่เป็น synucleinopathy โดยผู้วิจัยจะศึกษาจากตัวอย่าง CSF ที่สะสมอยู่ในคลังตัวอย่างชีวภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาท โดยเกณฑ์การคัดเลือก ดังนี้

- 1) กลุ่ม synucleinopathy เลือกตัวอย่างจากอาสาสมัครที่เป็น PD เนื่องจากพบบ่อยและมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกที่ชัดเจน
  - a) เกณฑ์การคัดเลือก
    - i) ได้รับการวินิจฉัย PD โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติและเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐานของ Movement Disorders Society (MDS) ปีค.ศ. 2015 (130)
    - ii) ได้รับการวินิจฉัยดังกล่าวมาแล้วไม่ต่ำกว่า 2 ปี
  - b) เกณฑ์การคัดออก
    - i) ไม่ยินยอมให้ใช้ตัวอย่างในการวิจัย
- 2) กลุ่มควบคุมลบ เลือกจากตัวอย่างที่ไม่น่ามี synucleinopathy
  - a) เกณฑ์การคัดเลือก
    - i) อายุไม่น้อยกว่า 30 ปี
    - ii) ไม่มีอาการของ PD
    - iii) ไม่มีประวัติ PD หรือโรคทางระบบประสาทในกลุ่มพาร์กินสันในครอบครัว
  - b) เกณฑ์การคัดออก
    - i) ไม่ยินยอมให้ใช้ตัวอย่างในการวิจัย

รูปแบบการศึกษา

การตรวจ  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC

คณะผู้วิจัยได้ทดลองใช้โปรตีนซับสเตรททั้งหมด 3 ประเภท โดยทั้งหมดเป็นโปรตีน full-length  $\alpha$ -synuclein โดยทำการสังเคราะห์ตามแบบ Rocky Mountain Laboratories (RML) the National Institute of Allergy and Infectious Diseases ประเทศสหรัฐอเมริกา (131), Amprion Inc. (132) และทำการสั่งซื้อ Commercial Substrate จากบริษัท rPeptide (94)

การออกแบบโปรตีนซับสเตรท human  $\alpha$ -synuclein (rec-hum $\alpha$ SN) แบบ RML

สั่งทำ plasmid vector ให้มีสารพันธุกรรมของการสร้างโปรตีน  $\alpha$ -synuclein ของมนุษย์ human  $\alpha$ -synuclein sequence (Accession No. NM\_000345.3) amino acid residues 1–140 (wild type) มีรายละเอียดของลำดับเบสและลำดับอะมิโนดังตารางที่ 8 โดย Ligation เข้าสู่ตำแหน่ง *NdeI* และ *XhoI* ใน plasmid ของ pET28a โดย His-tag จะติดทางฝั่ง N-terminal ก่อนนำเข้าสู่แบคทีเรีย BL21(DE3) *Escherichia coli* ในการนี้ได้สั่งทำกับบริษัท Genscript

ตารางที่ 8 ลำดับเบสและลำดับอะมิโนของ insert sequence ของ rec-hum $\alpha$ SN ตามแบบ Rocky Mountain Laboratories

Rocky Mountain Laboratory $\alpha$ -synuclein characteristic
Molecular weight: 16736.64
Theoretical pI: 5.45
Ext. coefficient: 5960
Abs 0.1% (=1 g/l): 0.36
<b>DNA Sequence</b>
ATGGATGTATTCATGAAAGGACTTTCAAAGGCCAAGGAGGGAGTTGTGGCTGCTGCTGAGAAAACCAAAC AGGGTGTGGCAGAAGCAGCAGGAAAGACAAAAGAGGGTGTCTCTATGTAGGCTCCAAAACCAAGGAGG GAGTGGTGCATGGTGTGGCAACAGTGGCTGAGAAGACCAAAGAGCAAGTGACAAATGTTGGAGGAGCAG TGGTGACGGGTGTGACAGCAGTAGCCCAGAAGACAGTGGAGGGAGCAGGGAGCATTGCAGCAGCCACTG GCTTTGTCAAAAAGGACCAGTTGGGCAAGAATGAAGAAGGAGCCCCACAGGAAGGAATTCTGGAAGATAT GCCTGTGGATCCTGACAATGAGGCTTATGAAATGCCTTCTGAGGAAGGGTATCAAGACTACGAACCTGAA GCCTAA
<b>Amino Sequence:</b>
MGSSHHHHHSSGLLVPRGSHMDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAAEAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVH GVATVAEKTKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEAPQEGILEDMPVDPDN EAYEMPSEEGYQDYEPEA-

การผลิต rec-hum $\alpha$ SN ตามแบบ RML

1. การเตรียม mini-culture

ปลุกแบคทีเรียที่มี DNA pET28- $\alpha$ -syn เริ่มต้นโดยการเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย Luria-Bertani (LB) ปริมาตร 5 มิลลิลิตร แล้วผสม antibiotics ให้ได้ความเข้มข้น 50  $\mu$ g/mL kanamycin และให้เขย่ารอบหมุน 225 rpm ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 4-5 ชั่วโมง

2. การเตรียม main culture

ปลุกแบคทีเรียจากหลอดเลี้ยงเชื้อที่ได้จากการปลุก mini-culture ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ในอาหารเลี้ยงเชื้อ LB ปริมาตร 250 mL ทำการผสม antibiotics ให้ได้ความเข้มข้น 50  $\mu$ g/mL kanamycin และผสม Overnight Express™ Autoinduction System 1 - Novagen (Cat. No. 71300) การปลุกให้เขย่ารอบหมุน 225 rpm ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลาข้ามคืน ในบางวรรณกรรมสามารถใช้ 0.1mM isopropyl b-D-1-thiogalactopyranoside (IPTG) ใส่แทนในช่วง OD<sub>600nm</sub> มีค่า 0.3–0.4 ได้

3. การเก็บเซลล์ *E. coli*

ปั่นเก็บเซลล์แบคทีเรียจากอาหารเลี้ยงเชื้อ ที่ 3273xg อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 10 นาที

4. การแตกผนังเซลล์และดึงโปรตีนออกจากเซลล์

ก. การแตกของผนังเซลล์: โดยแช่เซลล์ใน osmotic shock buffer (40% sucrose, 30 mM Tris, pH 7.2) โดยมีอัตราการผสมที่ 25 มิลลิลิตรของ buffer ต่อ ปริมาตร cell culture 250 มิลลิลิตร (25 ml osmotic shock buffer: 250 mL cell culture) ใช้ serological pipette 25mL ดูดขึ้นลง บ่มส่วนผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นปั่นตกด้วยแรง 9000xg อุณหภูมิ 20 °C เป็นเวลา 20 นาที เก็บ pellet ไว้

ข. ดึงโปรตีนออกจากเซลล์: เติมน้ำเย็นปริมาตร 10 มิลลิลิตรลงเพื่อผสมเซลล์แบคทีเรียในน้ำเย็น ใช้ serological pipette 25mL ดูดขึ้นลง และแช่หลอดบนน้ำแข็งเพื่อให้สามารถแยกโปรตีนออกจาก periplasmic space ทำการแบ่งส่วนผสมลงในหลอดขนาด 50 มิลลิลิตรเป็นจำนวน 2 หลอด

ค. เติมน้ำละลายเกลือ MgCl<sub>2</sub> ที่มีความเข้มข้นปริมาตร 20  $\mu$ L ลงในแต่ละสารละลาย 20 มิลลิลิตรข้างต้น แล้วบ่มส่วนด้วยการเขย่าเบา ๆ บนน้ำแข็งเป็นเวลา 3 นาที ทำการปั่นตกด้วยแรง 9000xg อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 30 นาที เก็บส่วน supernatant ไว้ (ในขั้นตอนนี้โปรตีน  $\alpha$ -syn อยู่ในน้ำแล้ว ไม่ได้อยู่ภายใน *E. coli* อีกต่อไป)

ง. นำ supernatant ที่ได้มาใส่ปิเก็ตเจอร์ขนาด 100 มิลลิลิตร ที่มี magnetic stirrer ทำการปรับระดับ pH ให้เป็น 3.5 โดยทำการเติมกรด HCl ความเข้มข้น 1 M ปริมาตร 800  $\mu$ L ลงในส่วนผสม แล้วหยดกรดลงอีกประมาณ 35  $\mu$ L จากนั้นจะเริ่มเห็นตะกอนสีขาวตกลงมา จากนั้นให้ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องบน magnetic stirrer อีก 10 นาที ทำการปั่นตกด้วยแรงหมุน 9000xg อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 30 นาที

จ. ปรับ pH ให้เป็นกลาง: นำ supernatant ข้างต้นที่ได้มาใส่ปิเก็ตเจอร์ขนาด 100 มิลลิลิตรที่มี magnetic stirrer ทำการปรับระดับ pH ให้เป็น 7.5 โดยทำการเติมกรด NaOH ความเข้มข้น 1 M ปริมาตร 800  $\mu$ L ลงในส่วนผสมแล้วหยดเบสลงอีกประมาณ 25  $\mu$ L ทำการกรองส่วนผสมทั้งหมดด้วย filter 0.45  $\mu$ m เมื่อถึงขั้นนี้ crude extract สามารถเก็บพักที่ อุณหภูมิ 4 °C ได้

5. แยกโปรตีน  $\alpha$ -syn ด้วยเครื่อง FPLC แบบ RML
  - ก. ใช้ Akta pure 150 โหลดตัวอย่างผ่าน nickel column ขนาด 5 mL (HisTrap FF) ผ่านเครื่อง FPLC และล้างด้วย Buffer 20 mM Tris, pH 7.5 จากนั้นจึงล้างต่อด้วย 50 mM Imidazole, 20 mM Tris, pH 7.5 ซึ่งระหว่างนั้นจะมี peak หลุดออกมาซึ่งถือว่าเป็น contaminated peak จึง ไม่ต้องทำการเก็บ จากนั้นจึงตั้งค่า gradient ให้ imidazole ครบ 500 mM แล้วจึงทำการเก็บ peak ในช่วงความเข้มข้น imidazole 150-375 (สามารถพัก eluant ได้ที่อุณหภูมิ 4 °C)
  - ข. นำ peak ที่เก็บได้ไหลลงสู่ Q-HP column ขนาด 5 mL (Hi Trap Q HP) แล้วทำการล้างด้วย 20 mM Tris, pH 7.5 จากนั้นจึงล้างคอลัมน์ต่อด้วย 100 mM NaCl, 20 mM Tris, pH 7.5 แล้วจึงทำเก็บ Peak ในช่วง NaCl ความเข้มข้น 300-350 mM
  - ค. ทำการกรองผ่านฟิลเตอร์ขนาดรู 0.22 micron แล้วนำไปทำ dialysis โดยใช้ 3 kDa MWCO ในถึงน้ำที่อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลาข้ามคืน (40mM sodium phosphate buffer pH 8) เช้าวันรุ่งขึ้นเปลี่ยนถึง Dialysis ใหม่เป็นเวลา 4 ชั่วโมง
  - ง. จัดเก็บโปรตีน โดยเวลานำออกมาใช้ให้แบ่งไว้โดยได้หลอดละ 500  $\mu$ L ที่ความเข้มข้น 1 mg/mL ต่อหลอด ที่อุณหภูมิ -80 °C

การออกแบบโปรตีนซัสเตรท human  $\alpha$ -synuclein (*rec-hum $\alpha$ SN*) แบบ Amprion Inc.

สั่งทำ plasmid vector ให้มีสารพันธุกรรมของการสร้างโปรตีน  $\alpha$ -synuclein ของมนุษย์ human  $\alpha$ -synuclein sequence (Accession No. NM\_000345.3) amino acid residues 1–140 (wild type) มีรายละเอียดของลำดับเบสและลำดับอะมิโนดังตารางที่ 9 โดย Ligation เข้าสู่ตำแหน่ง *Nde*I และ *Hind*III ใน plasmid ของ pET-21b(+) โดย His-tag จะติดทางฝั่ง C-terminal ก่อนนำเข้าสู่แบคทีเรีย BL21(DE3) *Escherichia coli* ในการนี้ได้สั่งทำกับบริษัท Genscript

ตารางที่ 9 ลำดับเบสและลำดับอะมิโนของ insert sequence ตามแบบ Amprion Inc. ของ rec-hum $\alpha$ SN

Amprion Inc. $\alpha$ -synuclein characteristic
Molecular weight: 15851.67 Theoretical pI: 5.12 Ext. coefficient: 5960 Abs 0.1% (=1 g/l): 0.38
DNA Sequence ATGGATGTATTCATGAAAGGACTTTCAAAGGCCAAGGAGGGAGTTGTGGCTGCTGCTGAGAAAACCAAAC AGGGTGTGGCAGAAGCAGCAGGAAAGACAAAAGAGGGTGTCTCTATGTAGGCTCCAAAACCAAGGAGG GAGTGGTGCATGGTGTGGCAACAGTGGCTGAGAAGACCAAAGAGCAAGTGACAAATGTTGGAGGAGCAG TGGTGACGGGTGTGACAGCAGTAGCCCAGAAGACAGTGGAGGGAGCAGGGAGCATTGCAGCAGCCACTG GCTTTGTCAAAAAGGACCAGTTGGGCAAGAATGAAGAAGGAGCCCCACAGGAAGGAATTCTGGAAGATAT GCCTGTGGATCCTGACAATGAGGCTTATGAAATGCCTTCTGAGGAAGGGTATCAAGACTATGAACCTGAA GCCCTTGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCACTGA
Amino Sequence: MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAAEAGKTKEGVLVYGSKTKEGVVHGVATVAEKTKEQVTNVGGAVV TGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGILEDMVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEPALAA ALEHHHHHHH-

การผลิต rec-hum $\alpha$ SN ตามแบบ Amprion Inc.

1. การเตรียม mini-culture

ปลูกแบคทีเรียที่มี DNA pET21b(+)- $\alpha$ -syn เริ่มต้นโดยการเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย Luria-Bertani (LB) ปริมาตร 50 มิลลิลิตร แล้วผสม antibiotics ให้ได้ความเข้มข้น 100  $\mu$ g/mL Carbenicillin และให้เขย่ารอบหมุน 200 rpm ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลาข้ามคืน

2. การเตรียม main culture

ปลูกแบคทีเรียเริ่มต้นจากเชื้อที่ได้จากการปลูก mini-culture ปริมาตร 50 มิลลิลิตร ในอาหารเลี้ยงเชื้อ LB ปริมาตร 500 mL ทำการผสม antibiotics ให้ได้ความเข้มข้น 100  $\mu$ g/mL Carbenicillin ใน flask ขนาด 2 ลิตร ใช้เขย่ารอบหมุน 200 rpm ที่อุณหภูมิ 37 °C จนกระทั่งเมื่อ OD<sub>600nm</sub> มีค่า 0.6–0.7 ให้ใส่ ปริมาตร 52.5  $\mu$ L ของสาร 1M isopropyl b-D-1-thiogalactopyranoside (IPTG) หลังการเติม IPTG การปลูกใช้เขย่ารอบหมุน 150 rpm ที่อุณหภูมิ 25 °C เป็นเวลา 6 ชั่วโมง

3. การเก็บเซลล์ *E. coli*

ปั่นเก็บเซลล์แบคทีเรียจากอาหารเลี้ยงเชื้อ ที่ 3000xg อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นทำการล้าง ตะกอนแบคทีเรียด้วยบัฟเฟอร์ที่ประกอบไปด้วยส่วนผสม 10 mM Tris, pH 7.5, 100 mM NaCl และ 1 mM EDTA ด้วยอัตราส่วน 15 mL buffer ต่อ 1 ลิตร *E. coli* culture โดยที่ตะกอนเซลล์สามารถเก็บไว้ที่ -80 °C เป็นเวลา 1 ปี

4. การแตกผนังเซลล์และดึงโปรตีนออกจากเซลล์
  - ก. การแตกของผนังเซลล์: นำตะกอนเซลล์ออกมาละลายจากที่อุณหภูมิ  $-80^{\circ}\text{C}$  ในสารละลาย Lysis Buffer ปริมาตร 20 mL ซึ่ง Lysis Buffer ประกอบไปด้วย 50 mM Phosphate buffer, pH 8.0, 300 mM NaCl, 10 mM Imidazole, 0.1 EDTA, 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) และ 0.1 mM Tris(2 carboxyethyl)phosphine (TCEP) สำหรับ TCEP จะใส่ก่อนใช้
  - ข. ดึงโปรตีนออกจากเซลล์: ทำการ Sonicate ส่วนผสมข้างต้นที่ 60% intensity บนน้ำแข็ง เป็นเวลา 5 นาที ( 30-s pulse on, 30-s pulse off)
  - ค. นำส่วนผสมที่ผ่านจาก Sonicate แล้วไปปั่นด้วยแรงเหวี่ยง  $12,000 \times g$  เป็นเวลา 15 นาที ที่อุณหภูมิ  $4^{\circ}\text{C}$  ก่อนนำน้ำใสส่วนบนไปปั่นซ้ำด้วยเครื่อง Ultracentrifuge ที่แรงเหวี่ยง  $100,000 \times g$  เป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิ  $4^{\circ}\text{C}$  จากนั้นนำน้ำใสที่ผ่านการปั่นด้วยเครื่อง Ultracentrifuge ไปกรองผ่าน ตัวกรอง Syringe ขนาด 0.22 micron
5. แยกโปรตีน  $\alpha$ -syn ด้วยเครื่อง FPLC (ดัดแปลงจากโปรโตคอลของบริษัท Amprion)
  - ก. ใช้ Akta pure 150 โหลดตัวอย่างผ่านคอลัมน์ที่นำมาใช้ในการทำบริสุทธิ์โปรตีน nickel column ขนาด 5 mL (HisTrap FF) ผ่านเครื่อง FPLC เริ่มต้นทำการล้างคอลัมน์ด้วย Elution Buffer (50 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.4, 250 mM Imidazole, 300 mM NaCl, 0.1mM TCEP) ปริมาตร 1 CV
  - ข. ล้างคอลัมน์อีกครั้งด้วย Equilibrium Buffer (50 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.4, 10 mM Imidazole, 300 mM NaCl, 0.1mM TCEP) ปริมาตร 5 CV
  - ค. โหลดส่วนน้ำใสของแบคทีเรียที่ผ่านการ Sonicate และปั่นตกแล้วผ่านเข้าไปในคอลัมน์ จากนั้นทำการล้างคอลัมน์ด้วย Washing Buffer (50 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.4, 20 mM Imidazole, 300 mM NaCl, 0.1mM TCEP) ปริมาตร 5 CV
  - ง. ทำกระบวนการ elution โดยใช้ Elution Buffer (50 mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.4, 250 mM Imidazole, 300 mM NaCl, 0.1mM TCEP) เก็บ Fraction ทั้งหมดบนน้ำแข็ง
  - จ. ตรวจสอบ Fraction ทั้งหมดด้วย SDS-PAGE ก่อนนำมา Pool รวมกันแล้วทำการ Dialysis ด้วย Buffer (10mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.4, 300 mM NaCl)
  - ฉ. ทำการกรองผ่านฟิลเตอร์ขนาดรู 0.22 micron ก่อนทำการจัดเก็บโปรตีน โดยเวลานำออกมาใช้ให้แบ่งไว้โดยได้หลอดละ 500  $\mu\text{L}$  ที่ความเข้มข้น 1 mg/mL ต่อหลอด ที่อุณหภูมิ  $-80^{\circ}\text{C}$

Human full-length  $\alpha$ -synuclein สำเร็จรูป

สั่งซื้อ recombinant human  $\alpha$ -synuclein (rec-hum $\alpha$ SN) แบบ Human Full-length จากบริษัท rPeptide (Cat.No. S-1001) ซึ่งมีคุณสมบัติตามตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ลำดับอะมิโนของ rec-hum $\alpha$ SN ที่มาจากรายละเอียดในการขายของบริษัท rPeptide

rPeptide $\alpha$ -synuclein characteristic
Molecular weight: 14460.16
Theoretical pI: 4.67
Ext. coefficient: 5960
Abs 0.1% (=1 g/l): 0.41
Amino Sequence: MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATVAEKTKEQVTNVGGAVV TGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEP EA

โปรโตคอลการตรวจ RT-QuIC ของ substrate ทั้ง 3 ชนิดมีความแตกต่างกันเล็กน้อย ตามตารางที่ 11

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบรายละเอียดการผลิต  $\alpha$ -synuclein และทำ RT-QuIC ด้วยวิธีต่าง ๆ

รายละเอียด	Rocky Mountain Laboratories	Amprion Inc.	Commercial recombinant rPeptide
Monomeric $\alpha$ -synuclein	0.1 mg/mL Human wild-type Recombinant $\alpha$ -syn (N-terminal His)	0.3 mg/mL Human wild-type Recombinant $\alpha$ -syn (C-terminal His)	0.1 mg/mL Human wild-type Recombinant $\alpha$ -syn
Expression System	<i>E.coli</i> BL21(DE3) 0.1 mM IPTG overnight	<i>E.coli</i> BL21(DE3) 0.1 mM IPTG for 6h	<i>E.coli</i>
Protein Purification Method	Cell break: 40% Sucrose Osmotic Shock Crude preparation: ปรับ pH 3.5 ปั่นทิ้ง ก่อนปรับเป็น pH 7.5 แล้วกรอง Column purification: Nickel column followed by Q-HP column (2-step purification)	Cell break: Sonicate ก่อนทำการปั่นตก Column purification: Nickel column	N/A
CSF Volume	15 % v/v	20 % v/v	15 % v/v
Reaction Volume	100 $\mu$ L	200 $\mu$ L	100 $\mu$ L
Reaction Time	48 h	150 h (6.5 d)	120 h

รายละเอียด	Rocky Mountain Laboratories	Amprion Inc.	Commercial recombinant rPeptide
Reaction Mixture	170 mM NaCl 40 mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , pH8 0.0015% SDS 10 μmol/L Th-T	100 mM PIPES, pH6.5, 500mM NaCl, 5 μmol/L Th-T	100 NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , pH8.2, 10 μmol/L Th-T
Beads (actual protocol)	6 เม็ด ของเม็ดแก้ว 0.8 mm silica, OPS	1 เม็ด ของ 3/32 นิ้ว Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub> Bead	37±3 mg ของเม็ดแก้ว 0.5 mm glass beads, Sigma
Beads (adapted protocol)	6 เม็ด ของเม็ดแก้ว 0.8 mm silica, OPS	6 เม็ด ของเม็ดแก้ว 0.8 mm silica, OPS	37±3 mg ของเม็ดแก้ว 0.8 mm silica, OPS
Temperature	42°C	37°C	30°C
Shaking	400 rpm double orbital shaking for 60 s and rest 60 s	800 rpm <u>orbital</u> shaking for 60 s and rest 29 mins	200 rpm double orbital shaking for 60 s and rest 14 mins
No. of replicates	4	4	4
Threshold (RFU)	10% plates maximum fluorescence	Initial 10 h incubation, plus 10 SD	Initial 10 h incubation, plus 10 SD

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นเพียง pilot study ยังไม่ได้มุ่งเน้นการประเมินความแม่นยำของชุดตรวจ ผู้วิจัยจะเปรียบเทียบสัดส่วนของตัวอย่างที่ได้ผลบวกของกลุ่ม case และกลุ่ม controls โดยอาศัย Chi-squared test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม โดยจะวิเคราะห์แยกชนิดของตัวอย่างซึ่งภาพขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

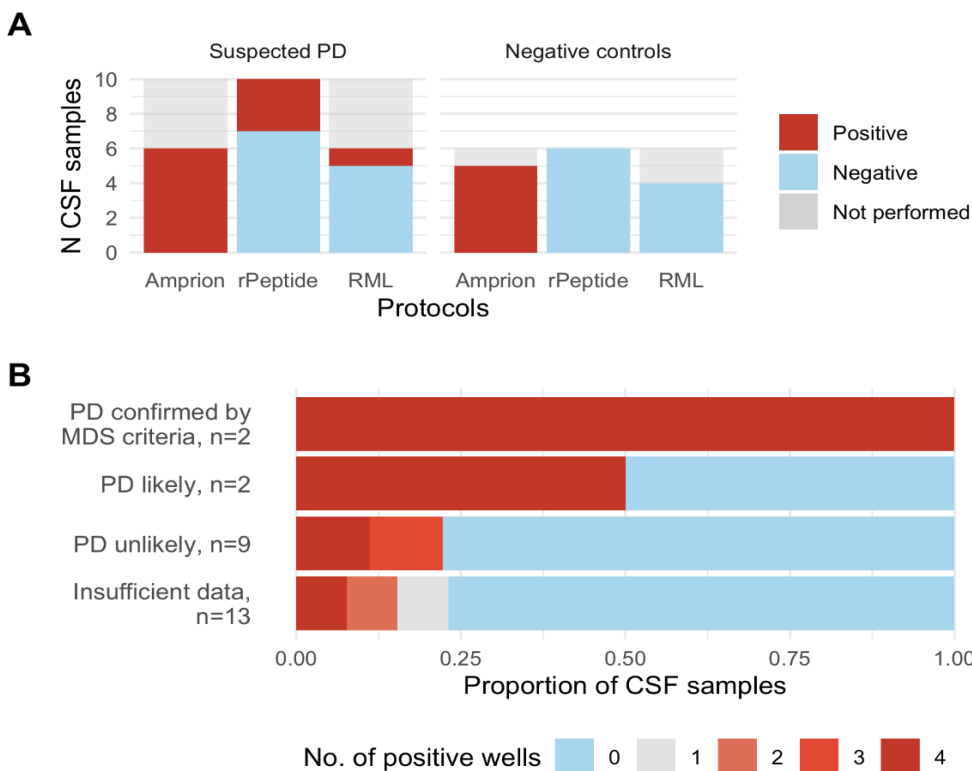
การศึกษานี้ยังอยู่ในขั้นพัฒนาชุดตรวจจึงนับเป็น pilot study ก่อน และยังไม่ใช้ขนาดตัวอย่างสำหรับการประเมินความแม่นยำของชุดตรวจวินิจฉัย การทำ pilot study อาจคำนวณตัวอย่างโดยตั้งสมมติฐานว่าสัดส่วนที่ได้ผลบวกในกลุ่ม case ต้องมากกว่า สัดส่วนที่ได้ผลบวกในกลุ่ม control ซึ่งหากอ้างอิงจากการศึกษาของในประเทศอิตาลี พบว่า CSF RT-QuIC มีความไว 0.95 และความจำเพาะ 0.94 เมื่อใช้การวินิจฉัยทางคลินิกเป็นมาตรฐานอ้างอิง (96) แปลว่า CSF ของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็น PD จะได้ผลบวกร้อยละ 95 และ CSF ของโรคอื่นจะได้ผลบวกร้อยละ 6 เมื่อนำสัดส่วนที่คาดของสองกลุ่มนี้มาคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยกำหนด power = 0.9 และ significant level = 0.05 จะพบว่าต้องใช้ กลุ่มตัวอย่างเพียงกลุ่มละ 3 คน อย่างไรก็ตาม ความแม่นยำของ RT-QuIC ในช่วงแรกที่พัฒนา อาจจะไม่สามารถเทียบเท่าของห้องปฏิบัติการผู้พัฒนาชุดตรวจ จึงอาจสมมติว่าความไวและความจำเพาะต่ำกว่า เหลืออย่างละ ร้อยละ 0.85 และคำนวณด้วยวิธีเดียวกัน จะทำให้ต้องใช้ตัวอย่างกลุ่มละ **7 คน**

#### กรอบระยะเวลาของการดำเนินการ

กรอบระยะเวลาของโครงการนี้ในการพัฒนาชุดตรวจ synuclein RT-QuIC ของโครงการนี้คือ 5 ปี นับตั้งแต่ เริ่มการศึกษา เดือนเมษายน พ.ศ. 2564 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2569

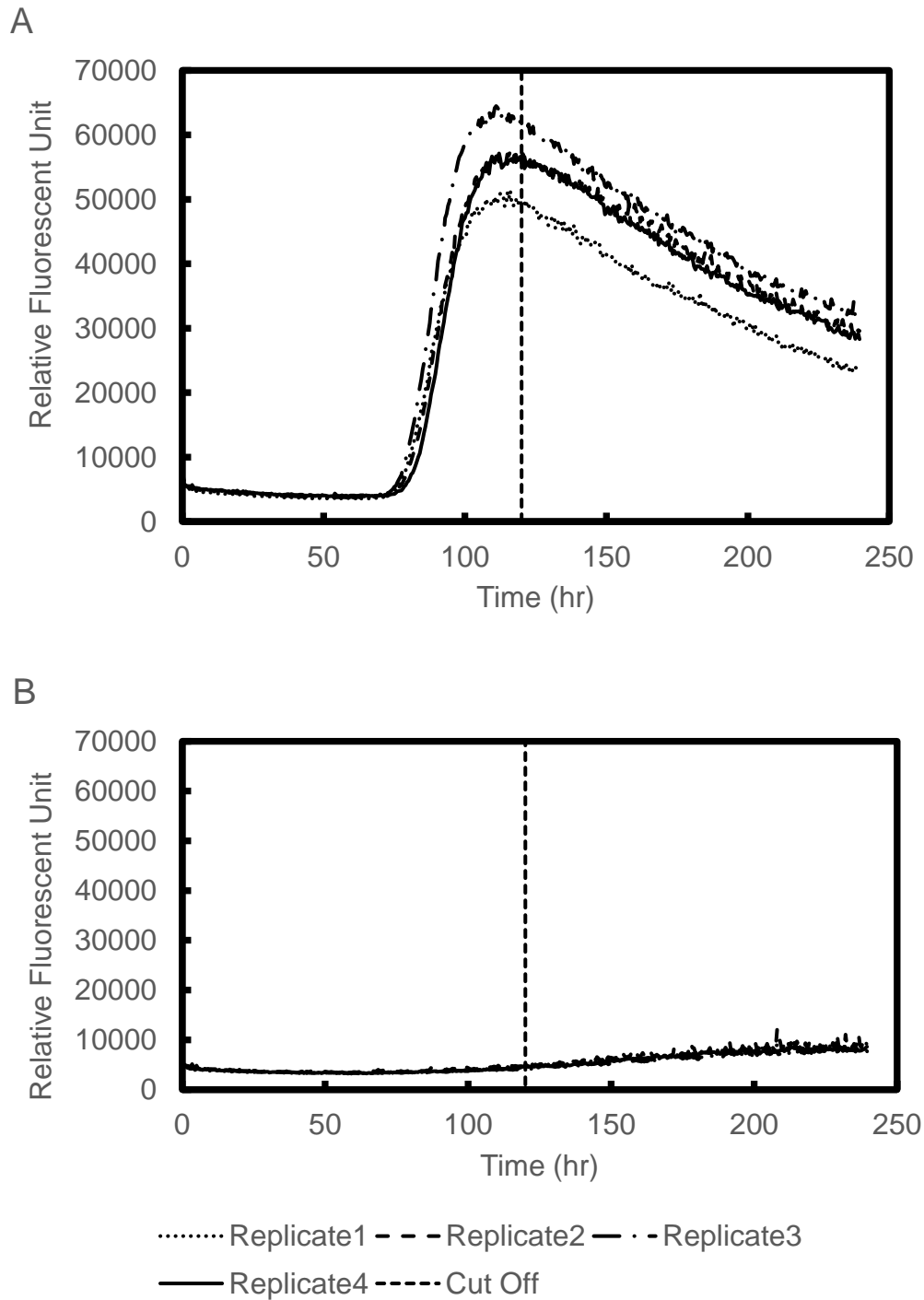
ผลการศึกษา

เมื่อผู้วิจัยได้ค้นตัวอย่าง CSF ในคลังตัวอย่างชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทเพื่อนำมาทำ pilot study นี้ พบว่ามีตัวอย่างซึ่งสามารถใช้เป็นกลุ่มควบคุมลบได้จำนวน 6 ตัวอย่าง แต่ไม่สามารถหาตัวอย่าง CSF ที่ตรงเกณฑ์ของกลุ่มควบคุมบวก (มีเพียงตัวอย่างเลือด) ทั้งนี้ ผู้วิจัยจึงใช้ตัวอย่างของผู้ป่วยที่สงสัยโรค PD แทนในลำดับแรก ผู้วิจัยพยายามทดสอบว่า การทำ  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ด้วยซับสเตรทและโปรโตคอลใด สามารถแยกระหว่างกลุ่มควบคุมลบ (ไม่ได้เป็น synucleinopathy อย่างชัดเจน) และกลุ่มที่สงสัย PD ได้ดีที่สุด ซึ่งได้ผลตาม**รูปภาพที่ 8A** กล่าวคือหากผู้วิจัยทำตามโปรโตคอลของบริษัท Amprion จะได้ผลเป็นบวกทุกตัวอย่าง ทั้งตัวอย่างที่สงสัย PD และตัวอย่างควบคุมลบ ทำให้ไม่สามารถใช้วินิจฉัยได้ ในทางกลับกัน โปรโตคอลของ RML และ NCJDRSU (ซึ่งใช้ซับสเตรทสำเร็จรูปที่สั่งมาจากบริษัท rPeptide) ให้ผลลบในทุกตัวอย่างควบคุมลบ แสดงถึงความจำเพาะเจาะจง แต่ผล RT-QuIC ในตัวอย่างที่สงสัย PD มีได้ผลบวกเพียง 1/6 (ความไวร้อยละ 16.7) และ 3/10 (ความไวร้อยละ 30) ตามลำดับ ความไวที่ได้ น้อยกว่าที่รายงานในวรรณกรรมมาก ๆ ซึ่งอาจแสดงถึงตัวอย่างที่ไม่ได้เลือกมาอย่างเคร่งครัด ทำให้มีตัวอย่างที่ไม่ใช่ PD จริง ๆ อยู่ด้วย อย่างไรก็ตาม การทำ pilot study ในขั้นตอนแรกนี้ แสดงให้เห็นว่าซับสเตรทที่น่าจะเหมาะสมที่สุดได้แก่ซับสเตรทสำเร็จรูปของ rPeptide ซึ่งสามารถแยกตัวอย่างลบออกจากตัวอย่างบวกได้ดี (**รูปภาพที่ 9**) จึงเป็นซับสเตรทที่ผู้วิจัยใช้ในการศึกษาในลำดับต่อ ๆ ไป



**รูปภาพที่ 8** แสดงการสรุปผลการศึกษา pilot study  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ที่คณะผู้วิจัยทำจากตัวอย่าง CSF ในคลังตัวอย่างชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาท เปรียบเทียบชนิดของซับสเตรทและโปรโตคอลที่ใช้ (A) และผลการตรวจ RT-QuIC จาก CSF ด้วยซับสเตรทสำเร็จรูปของ rPeptide และโปรโตคอลของ The National CJD Research & Surveillance Unit สหราชอาณาจักร (B) แจกแจงตามการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ โดยหากได้ผลบวก 2-4 หลุมจะถือว่าเป็นได้ผลบวก (สีแดง) ได้ผลบวก 1 หลุมจะถือว่าเป็น inconclusive (สีเทา) และไม่ได้ผลบวกเลยจะถือว่าเป็นได้ผลลบ (ฟ้า)

เมื่อสามารถเลือกซึบสเตรทและโปรโตคอลได้แล้ว ผู้วิจัยได้เพิ่มตัวอย่างที่เก็บได้จากโครงการตรวจหาตัวชี้วัดชีวภาพในผู้ป่วย NPH ซึ่งเป็นโรคที่มีอาการคล้ายกับ PD และอาสาสมัครหลายท่านเคยได้รับการวินิจฉัยเป็น PD มาก่อน เมื่อรวมผลกับตัวอย่างเดิมจะได้ทั้งสิ้น 26 ตัวอย่างที่สงสัย PD ซึ่งยังไม่สามารถนับเป็นตัวอย่างควบคุมบวกเพื่อคำนวณความไวได้ เพราะส่วนมากไม่ได้รับการวินิจฉัย PD โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติและเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐานของ MDS ปีค.ศ. 2015 (130) (เกณฑ์การตัดเข้า) ผู้วิจัยจึงนำประวัติในเวชระเบียนของผู้ป่วยทั้ง 26 คนนี้ให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติทบทวนแบบ blinded (กล่าวคือ แพทย์ท่านนั้นไม่ทราบผล RT-QuIC) พบว่าส่วนมากมีข้อมูลไม่เพียงพอให้การวินิจฉัย และมีเพียงสองคนที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย MDS ทั้งสองคนนั้นให้ผล RT-QuIC บวก โดยสัดส่วน MSD ที่เป็นบวก ลดหลั่นลงตามความมั่นใจในการวินิจฉัยทางคลินิก (**รูปภาพที่ 8B**) แสดงถึงความเป็นไปได้ที่  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ที่คณะผู้วิจัยทำ จะมีความแม่นยำเท่ากับที่รายงานในวรรณกรรม อย่างไรก็ตามด้วยจำนวนตัวอย่างที่เก็บได้ในปัจจุบัน (เมื่อตัดตัวอย่างที่มีข้อมูลทางคลินิกไม่พ้ออก 13 คน เหลือ 13 คน ซึ่งประกอบด้วย 9 คนได้รับคำวินิจฉัยว่าไม่น่าเป็น PD และ 4 คนที่น่าจะเป็น PD และยืนยัน PD) พบว่า สัดส่วนของการได้ผล  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC บวก ทดสอบด้วย Fisher's exact test ได้ค่า odds ratio 8.37 และ p-value = 0.2168 ซึ่งยังไม่มีความสำคัญ



รูปภาพที่ 9 แสดง kinetic curve ของปฏิกิริยา  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ในตัวอย่างควบคุมบวก ซึ่งเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐานปี ค.ศ. 2015 (A) และตัวอย่างควบคุมลบซึ่งเป็นผู้ป่วยอายุน้อยที่ไม่ได้เป็นโรคพาร์กินสัน (B)

## สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

สำหรับความคืบหน้าในช่วงปี 2566 นี้ ผู้วิจัยประสบความสำเร็จพอสมควรในการผลิต recombinant  $\alpha$ -synuclein สาย human full-length และมี 6xhistidine โดยได้พยายามทำตามโปรโตคอลที่ถูกตีพิมพ์จากต่างประเทศ ซึ่งเป็นวิธีการของ RML และวิธีการของบริษัท Amprion แม้โปรตีนที่ผลิตออกมาได้มีความบริสุทธิ์เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย SDS-PAGE แต่โปรตีนดังกล่าวยังให้ผล RT-QuIC ที่ไม่แม่นยำนัก อย่างไรก็ตาม คณะผู้วิจัยรับคำแนะนำให้ใช้โปรตีนสำเร็จรูปผ่านบริษัท rPeptide จากนั้นได้ดำเนินการตาม Protocol ของ NCJDRSU พบว่าสามารถตรวจได้แม่นยำมากขึ้น สอดคล้องกับการวินิจฉัยโดยผู้เชี่ยวชาญโดยเกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐาน แม้จากจำนวนตัวอย่างที่เก็บได้ ณ ขณะนี้ ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้ถือว่ายังไม่ประสบความสำเร็จ แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา ซึ่งพบว่า RT-QuIC สามารถแยกคนไข้โรค PD ได้ชัดเจน (94, 97, 98)

หากพิจารณาจากวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้ คือ เพื่อพัฒนาการใช้  $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ในการตรวจโรคในกลุ่ม synucleinopathies จากตัวอย่างน้ำไขสันหลัง พบว่าผลการศึกษาในปีนี้มีคุณภาพประมาทหนึ่ง กล่าวคือ output ของโครงการนี้ในปีนี้เป็นได้ protocol ที่ผลการแยกโรคพอใช้ (ความไวร้อยละ 75 และความจำเพาะร้อยละ 77) ซึ่งแม้จะยังไม่สามารถใช้ได้ทันที แต่ก็เป็นการทดสอบเทคโนโลยี RT-QuIC สำหรับ  $\alpha$ -synuclein ครั้งแรกในประเทศไทย เป็นเทคโนโลยีที่ได้รับการยอมรับว่าใช้วินิจฉัยโรคได้แต่ยังสามารถทำได้เพียงไม่กี่ที่ในโลก (101) จึงทำให้เกิด outcome ของโครงการนี้ได้แก่ แนวทางในการปรับปรุงโปรโตคอล และนำไปสู่ชุดตรวจที่ราคาถูกลง ได้ผลจริง ดังที่ผู้วิจัยได้ทำสำเร็จกับ PrP RT-QuIC และสำหรับในลำดับถัดไป ผู้วิจัยจะพยายามสังเคราะห์ซัสเตรตเองตามแบบ rPeptide เพื่อหวังว่าจะลดต้นทุนในการตรวจแบบเดียวกับที่ประสบความสำเร็จในตรวจตรวจโรคพรีออน ร่วมกับหาตัวอย่าง CSF จากผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัย synucleinopathy ชัดเจนกว่านี้ เพื่อให้มั่นใจว่าสามารถตรวจโรคกลุ่มนี้ได้อย่างแม่นยำใน CSF ทัดเทียมกับห้องปฏิบัติการอื่น ๆ รายงานในวรรณกรรม ทั้งนี้ เนื่องจากแพทย์ไม่นิยมตรวจน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทำให้หาตัวอย่างได้ยาก ผู้วิจัยจะพยายามติดต่อขอตัวอย่างจาก biorepository ที่ส่งเสริมให้นักวิจัยขอตัวอย่างไปใช้ศึกษา เช่น Parkinson's Progression Markers Initiative (<https://www.ppmi-info.org/access-data-specimens/request-specimens>) เพื่อให้ได้ตัวอย่างเพียงพอในการพัฒนาชุดตรวจให้แม่นยำและใช้ได้จริงในน้ำไขสันหลัง ก่อนที่จะตัดแปลงมาใช้ทดสอบในตัวอย่างเลือดและตัวอย่างที่สามารถเก็บได้ง่ายตัวอย่างอื่น ๆ ที่ผู้วิจัยได้เก็บรวบรวมไว้แล้วบางส่วน

## V. โครงการที่ 3 โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปรีชานปัญญา

### เป้าหมายและวัตถุประสงค์

การศึกษาเกี่ยวกับตัวชี้วัดชีวภาพหรือตัวแปรใดที่เกี่ยวข้อง เมื่อใช้แบบเดี่ยวหรือแบบผสมผสาน ที่สามารถทำนายการเสื่อมถอยของปรีชานปัญญาเมื่อติดตามผู้ป่วยระยะยาว และด้วยความแม่นยำเท่าใด จึงมีวัตถุประสงค์ดังนี้

1. เพื่อหาแนวทางในการทำนายการเสื่อมถอยของปรีชานปัญญาอย่างแม่นยำ โดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพและข้อมูลอื่น ๆ
2. เพื่อศึกษาการดำเนินโรคทั่วไป (natural history) ของโรคทางปรีชานปัญญา ในบริบทของประเทศไทย และปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการดำเนินโรสดังกล่าว
3. เพื่อก่อตั้งคลังข้อมูลและตัวอย่างทางชีวภาพคุณภาพสูงและสามารถใช้ศึกษาวิจัยต่อได้ในอนาคต
4. เพื่อศึกษาแนวทางการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในการทำนายพยาธิสภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาท ซึ่งจะมีความสำคัญเมื่อมียารักษาที่มีประสิทธิภาพ

### ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ต้องการศึกษาได้แก่คนไทยที่มีความเสี่ยงหรือมีโรคทางปรีชานปัญญา ไม่ว่าจะเป็น AD หรือโรคที่เกี่ยวข้อง โดยจะเก็บจากตัวอย่างคนไทยอายุ 35 ปีขึ้นไป ผ่านการประชาสัมพันธ์ต่าง ๆ ผู้ที่เข้ามาใช้บริการตรวจที่คลินิกสูงวัยสุขภาพดี หรือผู้ป่วยที่เข้ามาตรวจที่คลินิกความจำ

#### รูปแบบการศึกษา

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้า (Prospective cohort study)

#### การสรรหาอาสาสมัคร

1. ประชาสัมพันธ์ให้บุคคลทั่วไปที่สนใจ มีช่องทางติดต่อกับผู้ประสานงานโครงการวิจัย
2. ผู้วิจัยแจ้งให้แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยในคลินิกสูงวัยสุขภาพดี คลินิกความจำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมถึงนักจิตวิทยาคลินิก เกี่ยวกับโครงการนี้
3. เมื่อพบผู้ที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์คัดเข้าของโครงการนี้ แพทย์จะแจ้งผู้ประสานงานโครงการวิจัยให้ทราบ เพื่อทำนัดวันเวลาเพื่อมาเก็บข้อมูลที่ศูนย์ประสาทศาสตร์ ชั้น 11 ตึกส.ธ. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย

## เกณฑ์การคัดเข้า/คัดออก

แบ่งอาสาสมัครเป็นกลุ่มย่อย 4 cohort

## A. กลุ่มปริชานปัญญาปกติ (cognitively unimpaired)

## เกณฑ์การคัดเข้า

- อายุมากกว่า 35 ปี
- ได้รับการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องภาวะสมองเสื่อมแล้วที่ไม่มีอาการทางปริชานปัญญา รวมถึงต้องไม่เข้าเกณฑ์ของ MCI ตาม NIA-AA (133)
- สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชานปัญญา

## เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่น ตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดยาเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

## B. กลุ่มปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (MCI/subjective cognitive decline (SCD))

## เกณฑ์การคัดเข้า

- อายุมากกว่า 35 ปี
- ส่งตัวมาจากคลินิกความจำหรือคลินิกอายุรกรรมประสาท ด้วยเรื่องอาการทางปริชานปัญญา
- ไม่เข้าเกณฑ์ของภาวะสมองเสื่อมตาม NIA-AA (134)
- สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชานปัญญา

## เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่น ตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดยาเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

## C. กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เริ่มช้า (late onset dementia (LOD))

## เกณฑ์การคัดเข้า

- อายุมากกว่า 65 ปี
- ส่งตัวมาจากคลินิกความจำหรือคลินิกอายุรกรรมประสาท ด้วยเรื่องอาการทางปริชานปัญญา

- ตรวจ MMSE ได้คะแนนน้อยกว่า 26
- เข้าเกณฑ์ของภาวะสมองเสื่อมตาม NIA-AA (134)
- สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชาณปัญญา

เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่นตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดยาเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

D. กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เริ่มเร็ว (early onset dementia (LOD))

เกณฑ์การคัดเลือก

- อายุ 35-65 ปี
- ส่งตัวมาจากคลินิกความจำหรือคลินิกอายุรกรรมประสาท ด้วยเรื่องอาการทางปริชาณปัญญา
- ตรวจ MMSE ได้คะแนนน้อยกว่า 26
- เข้าเกณฑ์ของภาวะสมองเสื่อมตาม NIA-AA (134)
- สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชาณปัญญา

เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่นตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดยาเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

สำหรับเทคนิคในการสุ่มตัวอย่างจะใช้แบบเลือกทุกคน (consecutive sampling)

*การประมวลผล*

ตัวแปรต่าง ๆ และเครื่องมือที่ใช้วัดในโครงการนี้เป็นดังแสดงในตารางที่ 12 ทั้งนี้ แม้การวัดระดับตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ จะวัดด้วย commercial kits ตามคู่มือของบริษัทผู้ผลิต แต่ผู้วิจัยก็ศึกษาการวัดตัวชี้วัดด้วยวิธีของตนเองเช่นกัน โดยผู้วิจัยทดลองใช้อุปกรณ์ liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) ในการวัดโปรตีน tau ชนิดต่าง ๆ ในการศึกษา

ตารางที่ 12 การสังเกตและการวัดของโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปรีชานปัญญา

ตัวแปรในการวิจัยนี้	เครื่องมือวัด
<i>ตัวแปรอิสระ (หลัก)</i>	
ระดับ p-tau และ $A\beta$ ในเลือด	Simoa ด้วยเครื่อง SR-X Analyzer (Quanterix, Lexington, MA, USA) และ ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Germany)
APOE genotype	PCR + agarose gel electrophoresis
ผลการตรวจแบบทดสอบทางปรีชานปัญญาแรกรับ	โดยนักจิตวิทยาคลินิก โดยประกอบด้วย 1. Mini-Mental State Examination (MMSE) 2. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) 3. Clinical Dementia Rating (CDR) 4. Wechsler Memory Scale - Fourth Edition (WMS-IV); a. Visual Reproduction I and II (VR I and VR II) b. Logical Memory I and II (LM I and LM II) c. Verbal Paired Associates I and II (VPA I and VPA II) 5. Neuropsychiatric Inventory - Questionnaire (NPI-Q) 6. Thai Geriatric Depression Scale (TGDS) 7. General Anxiety Disorder - 7 (GAD-7) 8. The Barthel ADL Index 9. Chula ADL Index
ระดับการศึกษา	แบบสอบถาม
ระดับ p-tau และ $A\beta$ ใน CSF	ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Germany)
ผล PET scan	ตรวจที่ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ ด้วยสาร $^{18}F$ -Florbetaben, $^{18}F$ -PI-2620 และ $^{18}F$ -FDG
<i>ตัวแปรตาม (หลัก)</i>	
อัตราการดำเนินไปเป็นภาวะสมองเสื่อม	จากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องภาวะสมองเสื่อมประเมินตามเกณฑ์ ของ NIA-AA (134)
การเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจแบบทดสอบทางปรีชานปัญญาเมื่อติดตาม 2 และ 4 ปี	โดยนักจิตวิทยาคลินิกด้วยชุดตรวจเดิม
ระดับ p-tau และ $A\beta$ ใน CSF	ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Germany)
คุณภาพชีวิต	เครื่องชี้วัดคุณภาพชีวิตขององค์การอนามัยโลกชุดย่อ ฉบับภาษาไทย (WHOQOL-BREF-THAI) แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย
ผล PET scan	ศูนย์ไซโคลตรอนและเพทสแกนแห่งชาติ
<i>ตัวแปรที่ต้องควบคุม</i>	
อายุ	คำนวณจากวันเกิด
ดรรชนีมวลกาย	คำนวณจากน้ำหนักและส่วนสูง ซึ่งจะวัดในวันที่เก็บข้อมูล

ตัวแปรในการวิจัยนี้	เครื่องมือวัด
การทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate)	วัดค่า serum creatinine และคำนวณด้วยสมการ 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
โรคประจำตัว	<p>ซักถามโดยแพทย์ (มี/ไม่มี)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ความดันโลหิตสูง</li> <li>2. เบาหวาน</li> <li>3. ไขมันในเลือดสูง</li> <li>4. โรคหลอดเลือดต่าง ๆ</li> <li>5. โรคไต</li> <li>6. โรคตับ</li> <li>7. โรคในกลุ่มภูมิคุ้มกันแปรปรวน</li> <li>8. โรคมะเร็ง</li> <li>9. โรคจิตเวช</li> <li>10. โรคประจำตัวอื่น ๆ</li> </ol>
ปัจจัยทางสังคม	<p>รายได้ต่อครัวเรือน                      จำนวนสมาชิกในครัวเรือน                      ค่าใช้จ่ายต่อเดือนที่เพิ่มขึ้นในการดูแลผู้ป่วย                      รายได้ที่สูญเสียไปในการดูแลผู้ป่วย                      ระยะห่างของสถานที่อยู่จากตัวเมือง                      อาชีพ/สถานะการว่างอดีต/ปัจจุบัน                      อุบัติเหตุศีรษะกระทบกในอดีต                      โรคหุนหวกหูตึง                      รายละเอียดการดื่มแอลกอฮอล์ (ระยะเวลา ปริมาณ ความถี่)                      รายละเอียดการใช้ยาสูบ (ระยะเวลา ปริมาณ ความถี่)                      รายละเอียดการใช้ยาเสพติด (ระยะเวลา ปริมาณ ความถี่)</p>

ตัวย่อ: A $\beta$ , amyloid- $\beta$ ; CSF, cerebrospinal fluid; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; PCR, polymerase chain reaction; PET, positron emission tomography; p-tau, phosphorylated tau; Simoa, single molecule array.

### การพัฒนาการวิเคราะห์โปรตีน tau ด้วยวิธี LC-MS

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ในหลาย ๆ การศึกษาบ่งชี้ว่า การวิเคราะห์ตัวชี้วัดชีวภาพของโรคสมองเสื่อมนั้น ไม่ว่าจะเป็นในตัวอย่างน้ำไขสันหลัง หรือเลือดก็ตาม ด้วยวิธี LC-MS จะมีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคมากกว่า immunoassay ต่าง ๆ เสมอ อีกทั้งการใช้ MS เข้ามามีบทบาทในการเป็นตัววัดระดับนี้ยังสามารถวัดระดับ p-tau ที่ตำแหน่งอื่น ๆ ได้อีกด้วยในเวลาเดียวกัน กล่าวคือสามารถตรวจวัดเปปไทด์ที่สนใจได้ในคราวเดียวกัน (135-137) หากแต่วิธี LC-MS นั้นก็มีข้อเสียหลัก ๆ คือในการวิเคราะห์จะต้องมีการเตรียมตัวอย่างให้สะอาดก่อน ซึ่งจำเป็นต้องผ่านกระบวนการหลายขั้นตอนเพื่อให้ได้โปรตีนที่สนใจมีความบริสุทธิ์ที่สุด หรือปนเปื้อนโปรตีนที่ไม่เกี่ยวข้องให้น้อยที่สุด รวมถึงยังไม่มียุทธศาสตร์ในการเตรียมโปรตีนเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ LC-MS เนื่องจากคุณสมบัติของโปรตีนที่สนใจนั้นแตกต่างกัน และความสามารถของเครื่องมือในการวิเคราะห์ กล่าวคือ หากไม่มีการเตรียมตัวอย่างที่ดีนั้น การวิเคราะห์ตัวชี้วัดชีวภาพ ทางสมองในตัวอย่างชีวภาพที่มีความเข้มข้นในระดับ sub picogram นั้น แทบจะเป็นไปไม่ได้เลย อีกทั้งความสามารถในการวิเคราะห์ของเครื่องก็เป็นอีกหนึ่งความท้าทายหลักของงานวิจัยนี้ เนื่องจากความสะอาดของการเตรียมตัวอย่างทำให้โปรตีนต้องผ่านกระบวนการหลายขั้นตอน และกระบวนการเหล่านั้นก็มีส่วนที่จะทำให้เกิดการสูญเสียโปรตีนไปก่อนการวิเคราะห์ ด้วยเหตุนี้เองที่คอลัมน์ที่ใช้ในการวิเคราะห์จะต้องมีขนาดเล็กพร้อมกับการใช้ flow ต่ำ เพื่อให้มีความสามารถในการจับโปรตีนที่มีความเข้มข้นน้อยนี้ได้ หรือเรียกว่า nano column และคอลัมน์เหล่านี้ส่วนใหญ่มีเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 100  $\mu\text{m}$  และ pore size ไม่เกิน 100 angstroms ซึ่งจำกัดโปรตีนที่มีน้ำหนักไม่เกิน 3,000 Da เท่านั้น ดังนั้นจึงต้องใช้การตัดก่อนโปรตีนที่มีขนาดใหญ่ด้วยเอนไซม์ให้เป็นเปปไทด์ในการวิเคราะห์ หรือเรียกการศึกษาในลักษณะนี้ว่า bottom-up proteomics ซึ่งเป็นการศึกษาเปปไทด์สายสั้น ๆ ที่เกิดจากการตัดด้วยเอนไซม์ที่จำเพาะต่อตำแหน่งกรดอะมิโนนั้น ๆ

สำหรับการวิเคราะห์โปรตีน tau นี้ ทางทีมผู้วิจัยจะเน้นไปที่การศึกษา post-translational modification เพื่อการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ด้วยเหตุผลที่ว่า การเกิด hyperphosphorylation ในสายโปรตีน Tau จะทำให้โปรตีนเกิดการม้วนพับอย่างผิดปกติ จนเกิดเป็น neurofibrillary tangles แล้วตกตะกอนในสมองจนทำให้เกิดพยาธิสภาพในสมอง และโรคอัลไซเมอร์ในที่สุด และในปัจจุบัน biomarkers ของโปรตีน tau ที่สำคัญในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ก็เป็นการตรวจ phosphorylated-tau ที่เกิดขึ้นในตำแหน่งต่าง ๆ ทั้งสิ้น เช่น phosphorylated-tau 231 (pT231) หรือการเกิด phosphorylation ที่กรดอะมิโน Threonine ในตำแหน่งที่ 231 (pT231), pT205, pT217, pT181 เป็นต้น (138) อันที่จริงแล้วการย่อยด้วยเอนไซม์นั้นสามารถทำนายตำแหน่งกรดอะมิโนที่ถูกตัดได้ด้วยโปรแกรม ExPASy PeptideCutter ดังนั้นเราจะสามารถทราบลำดับเปปไทด์ที่สนใจ รวมถึงค่าน้ำหนักโมเลกุลได้ เพียงแต่ว่าการย่อยด้วยเอนไซม์อาจเกิดการผิดพลาดจากการตัดได้ อย่างเช่นในงานวิจัยนี้ที่ทีมผู้วิจัยเลือกใช้เอนไซม์ trypsin ซึ่งจะตัดที่ตำแหน่งกรดอะมิโน Lysine (K) และ Arginine (R) ที่ C-terminal ของกรดอะมิโน แต่การย่อยเอนไซม์ยังมีข้อจำกัดบางอย่างที่เกี่ยวกับคุณสมบัติและโครงสร้างของกรดอะมิโนข้างเคียงที่อาจทำให้การตัดกรดอะมิโนที่ตำแหน่งนั้น ๆ เป็นไปได้ยากขึ้น ด้วยเหตุนี้ทางทีมผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์ในโปรตีน tau มาตรฐานในเบื้องต้น เพื่อศึกษาเปปไทด์สุดท้ายที่เกิดขึ้นจากการย่อยด้วยเอนไซม์ trypsin ในปริมาณที่สอดคล้องกับปริมาณที่พบในตัวอย่างชีวภาพ

## สารเคมีที่ใช้

1. Acetonitrile (ACN) LCMS grade, Fisher Scientific
2. Water LCMS grade, Fisher Scientific
3. Formic acid (FA) Optima LCMS grade, Fisher Scientific
4. Dithiothreitol (Merck)
5. 2-Iodoacetamide (TCl)
6. Tau-441, rPeptide (Cat NO.# T-1001-2, Lot# r101320T441)
7. Guanidine hydrochloride
8. Ammonium bicarbonate
9. Pierce<sup>TM</sup> Trypsin protease, MS grade, Thermo Fisher Scientific

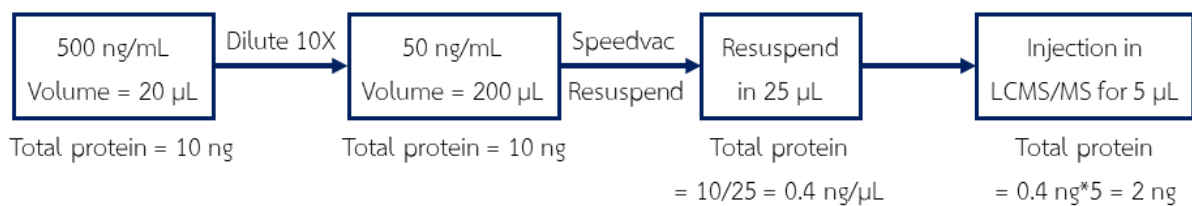
## ขั้นตอนการทดสอบด้วยการย่อยโปรตีน tau ด้วยเอนไซม์ trypsin

1. ละลายโปรตีน Tau ใน 6M Guanidine hydrochloride (GuHCl) โดยละลายเป็น 10 เท่าของความเข้มข้นที่ต้องการก่อน อย่างเช่นหากต้องการความเข้มข้นที่ 50 ng/mL ให้ละลายที่ 500 ng/mL เนื่องจากก่อนการย่อยด้วยเอนไซม์จะต้องละลาย GuHCl ให้มีความเข้มข้นต่ำกว่า 1M ก่อน ยกตัวอย่างในการทดสอบนี้ ผู้วิจัยจึงเตรียมเป็น 500 ng/mL, Tau ใน 20  $\mu$ L GuHCl
2. บ่มใน thermomixer ที่อุณหภูมิห้อง, 1000 rpm เพื่อให้เกิดการคลายเกลียวของโปรตีนด้วยปฏิกิริยาของ GuHCl เป็นเวลา 30-60 นาที
3. จากนั้นเติมสารละลาย 0.5 M Dithiothreitol ให้เป็นความเข้มข้นสุดท้ายที่ 40 mM ในตัวอย่างเพื่อตัดพันธะ disulfide bond ที่อาจมีผลต่อการย่อยด้วยเอนไซม์ trypsin
4. บ่มใน thermomixer ที่อุณหภูมิ 60 °C, 800 rpm เป็นเวลา 1 ชั่วโมง หรือ 95 °C เป็นเวลา 10 นาที
5. จากนั้นเติมสารละลาย 1 M Iodoacetamide ให้เป็นความเข้มข้นสุดท้ายที่ 40 mM ในตัวอย่างให้เกิดการเติมหมู่ alkyl (alkylation) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการฟอร์มพันธะ disulfide ใหม่ได้อีก ในขั้นตอนนี้ถ้าหากเปปไทด์ก่อนไหนที่มีกรดอะมิโน Cysteine กล่าวคือมีหมู่ thiol (-SH) จะทำให้น้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้น 57 Da จากการเติมหมู่ alkyl
6. บ่มในที่มืดที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 30 นาที
7. เติมสารละลาย 0.5 M Dithiothreitol ให้เป็น 20 mM เพื่อหยุดปฏิกิริยา alkylation
8. เจือจาง 6M GuHCl ลงด้วย 50mM ammonium bicarbonate ลง 10 เท่า
9. จากนั้นเติมเอนไซม์ trypsin ลงไปให้มีปริมาณสุดท้ายที่ 400 ng (0.1  $\mu$ g/ $\mu$ L, เติม 4  $\mu$ L)
10. บ่มใน thermomixer ที่อุณหภูมิ 37 °C, 500 rpm เป็นเวลา 16-18 ชั่วโมง
11. หลังจากบ่มเสร็จเรียบร้อยแล้ว เติม formic acid เข้าไปเพื่อให้ในสารละลายตัวอย่างมีความเข้มข้นของกรดอยู่ที่ 1% FA
12. จากนั้นนำไปผ่านกระบวนการ solid phase extraction (SPE) ด้วย C18 SPE tip โดยการ equilibrate C18 tip ด้วย 50% ACN (LCMS grade) และ 0.1% formic acid ใน water (LCMS grade) และล้างด้วย 0.1% formic acid ใน water (LCMS grade) เช่นกัน
13. จากนั้น elute peptide ที่คาดว่าจะติดอยู่ที่ C18 absorbent ด้วย 0.1% FA ใน 70% ACN (LCMS grade)

14. แล้วนำไปปั่นระเหยแห้ง evaporation ที่อุณหภูมิห้องจนกว่าจะแห้ง
15. ละลายกลับด้วย 0.1% FA ใน 2% ACN ปริมาตร 25  $\mu\text{L}$
16. ดูดใส่ vial แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย LC-MS(qTOF, TT6600, Sciex)

การคำนวณปริมาณโปรตีนจากการเตรียมสารละลายโปรตีน tau และปริมาณต่อการฉีดใน 1 รัน

เนื่องจากการเตรียมตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ด้วย LC-MS นั้นมีความซับซ้อนและต้องผ่านหลายขั้นตอน เพื่อให้ปริมาณโปรตีนในการฉีดสุดท้ายมีปริมาณตั้งแต่ 1 ng ลงไปจนถึง limit of quantitation (LOQ) ที่เครื่องจะสามารถวิเคราะห์ได้ โดยการคำนวณเป็นดังนี้ จากความเข้มข้น Tau เริ่มต้น 500 ng/mL ปริมาตร 20  $\mu\text{L}$  และละลายอีก 10 เท่าเพื่อลดความเข้มข้นของ 6M GuHCl ให้เหลือต่ำกว่า 1M เพื่อไม่ให้รบกวนการทำงานของเอนไซม์ trypsin จะได้ความเข้มข้นเป็น 50 ng/mL ปริมาตร 200  $\mu\text{L}$  ซึ่งยังมีปริมาณโปรตีนอยู่ที่ 10 ng หลังจากย่อยด้วยเอนไซม์ trypsin แล้ว จะนำสารละลาย Tau ไปผ่านขั้นตอน desalt ด้วย Ziptip C18 และนำไปปั่นแห้งด้วย speedvac จากนั้นหลังปั่นจนแห้งแล้ว จะนำมาละลายกลับด้วย 2% ACN ปริมาตร 25  $\mu\text{L}$  เมื่อถึงขั้นตอนนี้ตัวอย่างในสารละลายจะมีความเข้มข้นเท่ากับ 0.4 ng/ $\mu\text{L}$  (เมื่อสมมติว่าไม่มีการสูญเสียของปริมาณโปรตีนจากวิธี SPE) เมื่อฉีดเข้า LC-MS ด้วยปริมาตร 5  $\mu\text{L}$  จะเท่ากับปริมาณโปรตีน 2 ng ที่เข้าสู่ LC-MS และสำหรับความเข้มข้นที่ลดหลั่นลงมา รวมถึงการเปลี่ยนแปลงปริมาตรที่ฉีดสามารถคำนวณได้ตามรูปภาพที่ 10



รูปภาพที่ 10 แสดงขั้นตอนการคำนวณความเข้มข้นและปริมาณโปรตีน Tau-441 ผ่านกระบวนการเตรียมตัวอย่างก่อนฉีดเข้าสู่ LC-MS โดยยกตัวอย่างเป็นความเข้มข้นเริ่มต้นที่ 500 ng/mL ซึ่งเท่ากับปริมาณโปรตีนที่ 10 ng

#### การวิเคราะห์ทางสถิติ

สำหรับวัตถุประสงค์หลักของโครงการ ซึ่งเป็นการทำนายการดำเนินไปเป็นภาวะสมองเสื่อม อาจต้องอาศัยระยะเวลาในการติดตามอาการ ซึ่งผู้วิจัยจะกำหนดเวลาวิเคราะห์ผลครั้งแรกเป็นเวลา 3 ปีหลังจากเริ่มเก็บตัวอย่าง การรายงานผลในปีแรกนี้จึงยังไม่มีผลดังกล่าว

สำหรับวัตถุประสงค์รองของโครงการ คือการประเมินความแม่นยำของตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดในการวินิจฉัยพยาธิสภาพ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบตัดขวาง ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional) สามารถวิเคราะห์ได้เลยเมื่อเก็บจำนวนมากพอ โดยผู้วิจัยจะนำอาสาสมัครจากทุก cohort ย่อยที่ยินยอมเจาะน้ำไขสันหลัง หรือ PET มาวิเคราะห์ (สำหรับอาสาสมัครที่ไม่ยินยอมเจาะน้ำไขสันหลังหรือตรวจ PET จะไม่มีการตรวจอื่น ๆ เพิ่มและยังไม่สามารถนำมาวิเคราะห์วัตถุประสงค์นี้ได้) และหาว่าระดับ p-tau ในเลือดสามารถวินิจฉัย AD ได้แม่นยำเท่าใดโดยอาศัยการวิเคราะห์ ROC โดยมีมาตรฐานอ้างอิงในการวินิจฉัย AD คือ

1. ผลตรวจ  $^{18}\text{F}$ -Florbetaben PET (หรือ tracer สำหรับ  $\beta$ -amyloid อื่น เช่น  $^{11}\text{C}$ -PiB) ได้ค่า standardized uptake value ratio (SUVR) ของ whole cortex (ประกอบด้วย prefrontal, orbitofrontal, precuneus, parietal, temporal, anterior และ posterior cingulate) เมื่อใช้ cerebellar gray matter เป็นตำแหน่งอ้างอิง มากกว่าค่า SUVR ของข้อมูลจากกลุ่มประชากรอ้างอิงที่สมองปกติของประชากรไทยในช่วงอายุเท่ากัน (139) หรือ
2. ระดับ CSF  $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40} < 0.129$  และ p-tau181  $> 61.0$  pg/mL ตามค่าอ้างอิงของชุดตรวจ
3. หากอาสาสมัครได้ตรวจทั้ง PET ทั้ง CSF จะนับว่า PET เป็นมาตรฐานที่ความแม่นยำสูงกว่า  
สำหรับการวิเคราะห์อื่น ๆ จะใช้สถิติสำหรับพรรณนา กล่าวคือ median and interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ และ proportion with confidence intervals using Wilson's method สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ จะอาศัย Spearman's rank correlation (อาทิเช่น ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ p-tau ในเลือดกับ คะแนน WMS) นอกจากนี้ ผู้วิจัยเปรียบเทียบตัวแปรต่าง ๆ ของแต่ละกลุ่มโดยอาศัย Mann Whitney U หรือ Chi-square ตามความเหมาะสม  
นอกจากนี้ผู้วิจัยจะ ทำ unit cost study ของการตรวจตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ โดยคิดจากค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกิดขึ้นจริง (อาทิเช่น การลงทะเบียนตัวอย่าง การรักษาตัวอย่าง ฯลฯ) และเทียบกับตรรกษณ์วัดคุณภาพชีวิตต่าง ๆ ติดตามระยะยาว

#### ขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง คิดจาก primary outcome คือการดำเนินเป็นสมองเสื่อมหลังจากติดตาม (ซึ่งยังไม่ได้ผลดังกล่าวในขณะนี้) โดยมีวิธีคิดดังนี้ จากการศึกษาการทำนายการดำเนินไปเป็นภาวะสมองเสื่อมในโดยอาศัย p-tau ในเลือดแรกแรกที่ใช้งานข้อมูลของประเทศสวีเดน (BioFinder) และ สหรัฐอเมริกา (ADNI) จากอาสาสมัครรวม 883 คน มีผู้ที่ดำเนินไปเป็นภาวะสมองเสื่อมจาก AD จำนวน 193 คน (อัตราส่วน case: controls = 0.28) (80) ทั้งนี้ เมื่อนำข้อมูล ROC analysis ของความแม่นยำของระดับ p-tau181 ในเลือด (AUC = 0.84) และความแม่นยำของการตรวจโดยอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ (AUC = 0.71) ซึ่งได้มาจากการศึกษาในโครงการยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท: การพัฒนาตัวชี้วัดระดับโมเลกุล ซึ่งผู้วิจัยได้รับทุนสนับสนุนจากสวรส.ในปี 2565 มาคำนวณขนาดตัวอย่างโดยอาศัยฟังก์ชัน power.roc.test ในแพ็คเกจ pROC (<https://search.r-project.org/CRAN/refmans/pROC/html/power.roc.test.html>) โดยกำหนด power = 0.9 และ significant level = 0.05 อัตราส่วน case: controls = 0.28 พบว่าต้องมีจำนวน cases = 162.4159 และ controls = 580.6368 เท่ากับ รวมกันเท่ากับ ผู้ที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อม 743 คน เพื่อหาความแตกต่างระหว่างการเจาะเลือดและการตรวจแบบดั้งเดิม ทั้งนี้หากคิดว่าจะมีผู้ขาดการติดตามร้อยละ 10 แสดงว่าต้องมีขนาดตัวอย่าง 826 คน (ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาข้างต้น) โดยอาจแบ่งเป็น cohort A (CU) จำนวน 500 คน และ cohort B จำนวน 325 คน

### กรอบระยะเวลาของการดำเนินการ

กรอบระยะเวลาของโครงการนี้คือ 12 ปี เป็นไปตามที่ระบุไว้ใน ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06375213 ได้แก่ เริ่มการศึกษา เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2566 enroll อาสาสมัครคนสุดท้ายเดือน สิงหาคม พ.ศ. 2576 และติดตามอาสาสมัครคนสุดท้าย สิงหาคม พ.ศ. 2578

### ผลการศึกษา

#### ผลการทดสอบ targeted MD ของโปรตีน tau มาตรฐานด้วยเครื่อง qTOF

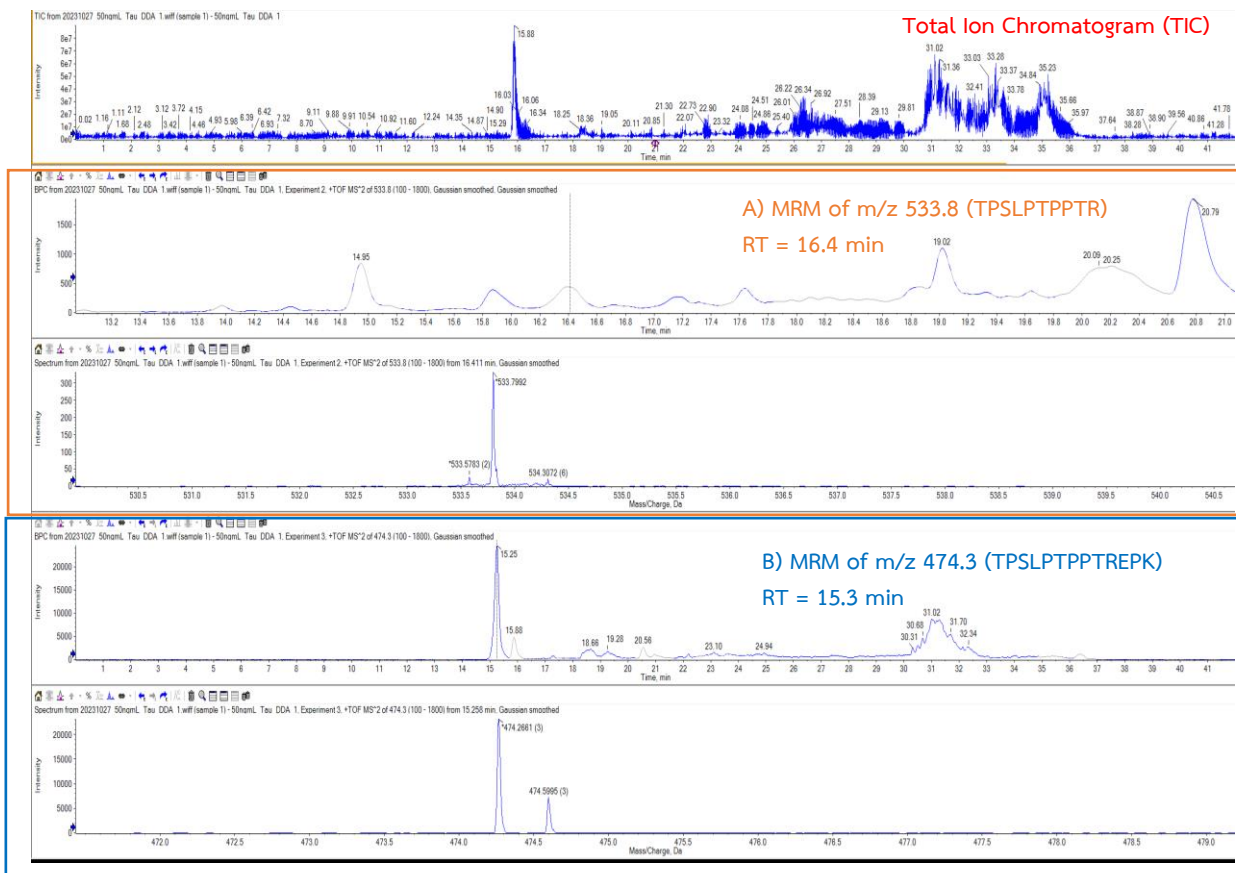
เปปไทด์ที่สนใจในงานวิจัยครั้งนี้คือเปปไทด์ที่มีแนวโน้มที่จะเกิดการเติมหมู่ phosphate ตัวอย่างเช่น pT181, pT231 หรือ pT217 ที่เป็นเปปไทด์ที่เชื่อกันว่ามีความไวในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์มากกว่า pT181 ในปัจจุบัน ซึ่งในงานวิจัยนี้จะเน้นย้ำไปที่การวัดปริมาณของเปปไทด์หลังการย่อยที่ครอบคลุมตำแหน่ง pT217 จากการทำนายการตัดโปรตีน Tau-441 ด้วยเอนไซม์ trypsin จะได้ลำดับเปปไทด์เป็น R.TPSLPTPPTRE.E แต่เนื่องจากหลัง Arg (R) ถูกต่อท้ายด้วยกรดอะมิโนที่เป็นกรดคือ Glu (E) ทำให้ค่า kinetic constant ของการตัดด้วยเอนไซม์ trypsin ถูกลดลงไปมากกว่าเท่าตัว ทำให้มีโอกาสเกิด miscleavage ขึ้น (140) ดังนั้นเมื่อเปปไทด์เส้นนี้เกิด miscleavage จะทำให้ลำดับเปปไทด์เปลี่ยนไปเป็น R.TPSLPTPPTREPK.K ด้วยเหตุนี้เมื่อวิเคราะห์ด้วย LC-MS ก็จะทำให้เกิดน้ำหนักของโมเลกุลเปลี่ยนไปด้วย โดยน้ำหนักโมเลกุลจะเป็น ดังนี้

R.TPSLPTPPTRE.E มีน้ำหนัก 1065.5964 ถูก ionize เป็นประจุ 2+ จึงมี m/z = 533.7982

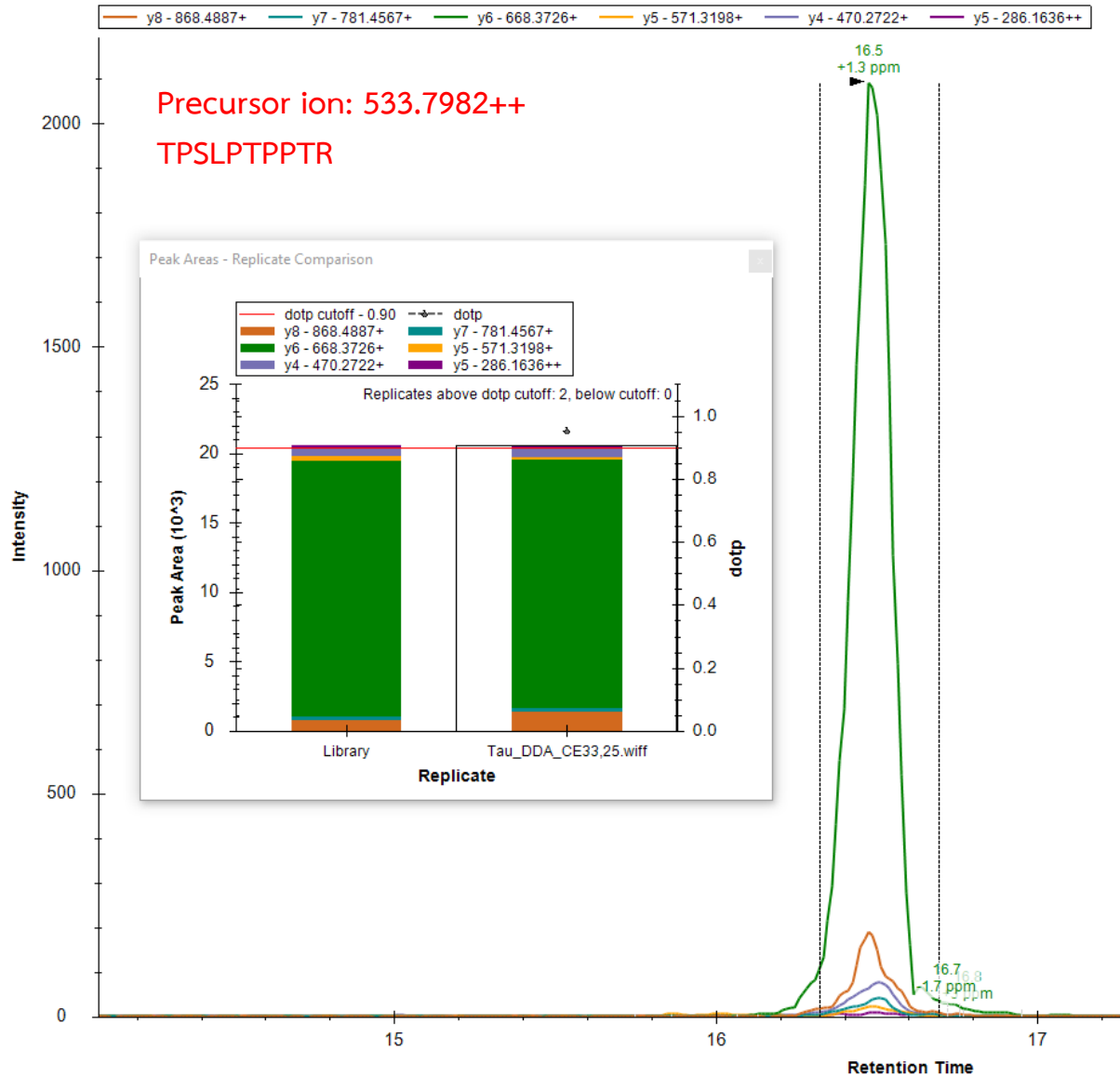
R.TPSLPTPPTREPK.K มีน้ำหนัก 1419.7940 ถูก ionize เป็นประจุ 3+ จึงมี m/z = 474.2647

ซึ่งการตัดด้วยเอนไซม์ในลักษณะนี้อาจเกิดขึ้นได้ 2 กรณี เพราะฉะนั้นการตั้ง target precursor mass จึงต้องทั้งสองแมสเพื่อครอบคลุมเปปไทด์ทั้งหมดที่เกิดขึ้นจากการตัดด้วยเอนไซม์ แต่จำกัดตำแหน่ง miscleavage ไม่เกิน 1 ตำแหน่งเท่านั้น โดยผลจากการวิเคราะห์ด้วย LC-MS นี้จะวิเคราะห์ในสารมาตรฐานก่อนเพื่อศึกษา LOQ ของปริมาณเปปไทด์ที่ได้จากการตัด และที่เหลือจากการผ่านกระบวนการ SPE ด้วย C18 tip ยกตัวอย่างผล peptide identification ของโปรตีน Tau-441 ที่ได้จากการตัดด้วยเอนไซม์ trypsin จากการบ่มที่ 37°C เป็นเวลา 16-18 ชั่วโมง พบว่าเปปไทด์ที่มี miscleavage 1 ตำแหน่ง TPSLPTPPTREPK มี intensity สูงกว่าเปปไทด์ TPSLPTPPTR นั้นหมายความว่าเอนไซม์ trypsin ย่อยโปรตีน Tau-441 แล้วได้เปปไทด์ที่ผิด 1 ตำแหน่งมากกว่าในเวลาที่ยบ่ม 16-18 ชั่วโมง (**รูปภาพที่ 11**) ด้วยเหตุนี้ทางทีมผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์ Collision Induced Dissociation (CID) เพื่อให้เกิดการแตกตัวของเปปไทด์ทั้งสองเส้น ซึ่งแสดงดัง**รูปภาพที่ 12 และรูปภาพที่ 13** โดยเปปไทด์ TPSLPTPPTR ที่ precursor ion 533.7982++ แตกตัวเป็น 668.3726+ (y<sub>6</sub>), 868.4887+ (y<sub>8</sub>), 470.2722+ (y<sub>4</sub>), 781.4567+ (y<sub>7</sub>), 571.3198+ (y<sub>5</sub>) และ 286.1636++ (y<sub>5</sub>) และเปปไทด์ TPSLPTPPTREPK ที่ precursor ion 474.2648+++ แตกตัวเป็น 412.7328++ (y<sub>7</sub>), 824.4645+ (y<sub>7</sub>), 511.7912++ (y<sub>9</sub>), 727.409+ (y<sub>6</sub>), 611.8431++ (y<sub>11</sub>) และ 1022.5629+ (y<sub>9</sub>) เรียงตามลำดับ intensity มากไปน้อย ซึ่งด้วยความเข้มข้นที่ 50 ng/mL, Tau (หรือฉีดเข้าไปที่ปริมาณเปปไทด์ 2 ng) นี้เป็นเพียงต้นแบบของการศึกษาการแตกตัวของ precursor ion เท่านั้น ถ้าหากจะตรวจวิเคราะห์จากตัวอย่างชีวภาพของมนุษย์นั้นจะต้องลดความเข้มข้น (หรือปริมาณโปรตีน) ลงอีกเพื่อคำนวณเป็นกราฟ calibration curve เพื่อให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมกับในตัวอย่างชีวภาพ ทั้งนี้ทั้งนั้นทางทีมผู้วิจัยเองยังต้องศึกษาความสามารถของเครื่องในการวัดแตกตัวของไอออนที่ปริมาณต่ำกว่า nanogram ด้วย และได้มีการปรับลดความเข้มข้นเริ่มต้นของโปรตีน Tau441 ให้เป็น

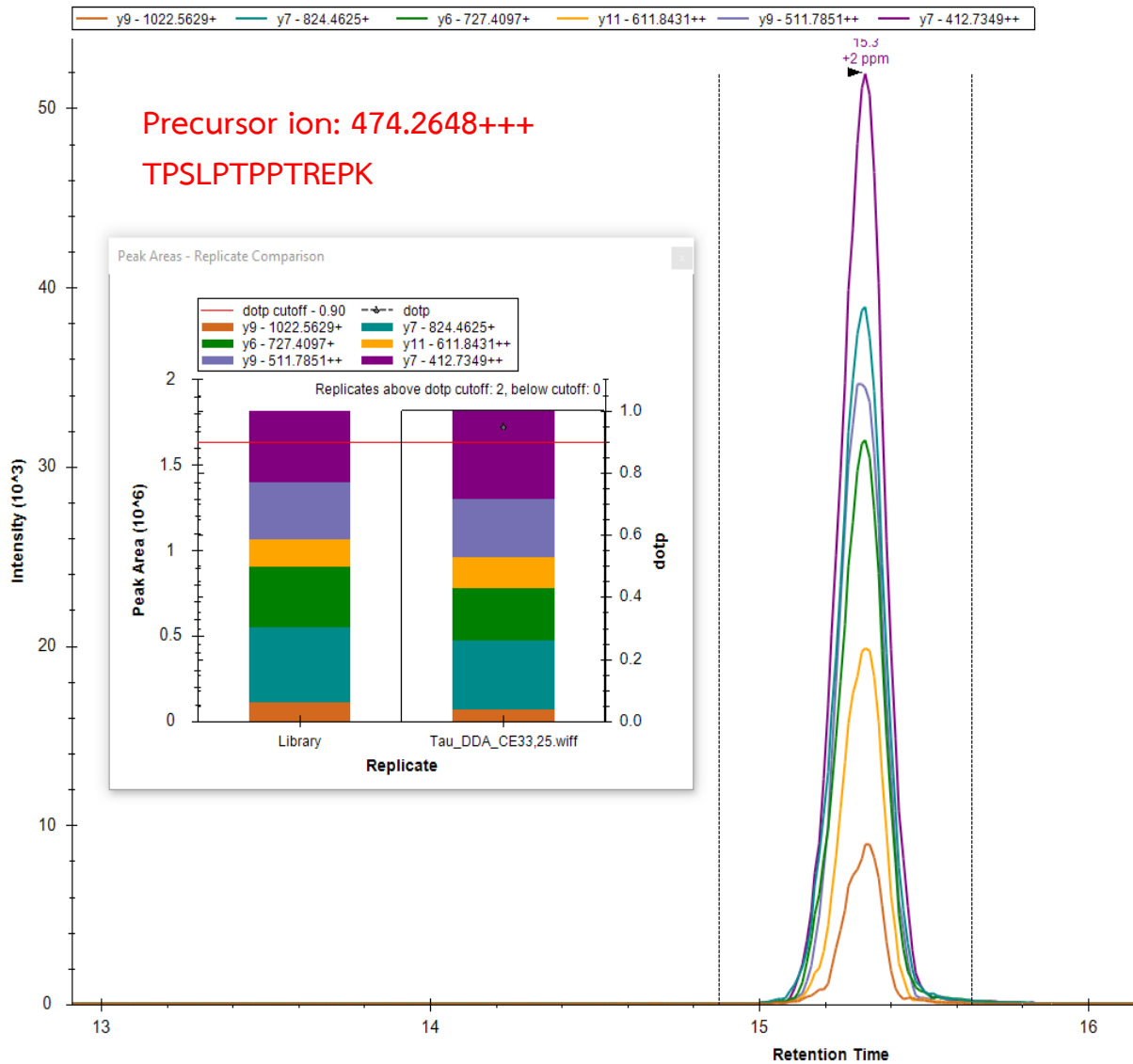
ความเข้มข้นตั้งแต่ 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5 และ 0.75 ng/mL (หรือเทียบเท่าปริมาณเปปไทด์ 1 ng, 500 pg, 250 pg, 125 pg, 62.5 pg และ 31.25 pg) และจากการทดสอบการตัดโปรตีนด้วย เอนไซม์ trypsin นั้นพบว่าในลำดับโปรตีนที่ครอบคลุมตำแหน่ง T217 พบว่ามีโอกาสที่จะเกิดความผิดพลาดจากการไม่ตัดไป 1 ตำแหน่งมากกว่าการตัดแบบสมบูรณ์ กล่าวคือพบปริมาณการแตกตัว เป็นไอออนของเปปไทด์ TP<sub>SLPT</sub>PP<sub>TREPK</sub> มีมากกว่า TP<sub>SLPT</sub>PP<sub>TR</sub> เช่นเดียวกับรูปภาพที่ 13 อีกทั้งการแตกตัวของ product ion มีปริมาณลดลงอย่างสัมพันธ์กับปริมาณเปปไทด์ที่ฉีดเข้าไป ซึ่ง ปริมาณที่ลดลงนี้ทำให้พบค่า intensity ต่ำลงมาก ซึ่งถ้าปริมาณที่ต้องการจะลดลงไปกว่านี้ มีความ เป็นไปได้มากที่ความไวของเครื่องจะไม่สามารถตรวจวัดในระดับความเข้มข้นหรือปริมาณที่เรา ต้องการได้ จึงมีความจำเป็นต้องใช้เครื่อง MS ที่มีความสามารถมากกว่านี้



รูปภาพที่ 11 Total Ion Chromatogram (TIC) และ targeted peptide m/z ของ Tau-441 ในตำแหน่ง A) กรดอะมิโนที่ 212-221 (TPSLPTPTR) และ B) กรดอะมิโนที่ 212-224 (TPSLPTPREPK) ด้วยปริมาณโปรตีนเริ่มต้น 2 ng ที่ฉีดเข้า LC-MS โดยจะพบว่าเปปไทด์ B) จะมี intensity มากกว่า (แสดงโดยโปรแกรม PEAKVIEW)



รูปภาพที่ 12 Product ion ที่เกิดขึ้นจากการแตกตัวด้วย collision induced dissociation (CID) ของ เปปไทด์ TPSLTPPTR (RT = 16.5 min) ในความเข้มข้นโปรตีนเริ่มต้นที่ 50 ng/mL (ปริมาณ เปปไทด์ต่อการฉีด = 2 ng) รวมทั้งมีการเปรียบเทียบของ product ion ที่พบเทียบกับ ฐานข้อมูลดังแสดงเป็นกราฟฮิสโตแกรม (วิเคราะห์โดยโปรแกรม Skyline)



รูปภาพที่ 13 Product ion ที่เกิดขึ้นจากการแตกตัวด้วย collision induced dissociation (CID) ของเปปไทด์ TPSLPTPPTREPK (RT = 15.3 min) ในความเข้มข้นโปรตีนเริ่มต้นที่ 50 ng/mL (ปริมาณเปปไทด์ต่อการฉีด = 2 ng) รวมทั้งมีการเปรียบเทียบของ product ion ที่พบเทียบกับฐานข้อมูลดังแสดงเป็นกราฟฮิสโตแกรม (วิเคราะห์โดยโปรแกรม Skyline)

นอกจากนี้ยังพบว่า การวิเคราะห์ mass intensity ของเปปไทด์ไอออนในแต่ละการรันนั้นไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเกิดจากขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างโปรตีนมาตรฐาน หรือการวิเคราะห์ตัวอย่างในแต่ละครั้ง ดังนั้นในการทำ calibration curve ในอนาคตจำเป็นต้องมี internal control ซึ่งจะเป็น isotopic labelled protein เพื่อควบคุมขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างและการรันในแต่ละครั้ง โดย spike isotopic label ลงไปในปริมาณที่เท่ากันในทุกตัวอย่าง

ผลการทดสอบ targeted MS ของโปรตีน tau มาตรฐานด้วยเครื่อง timsTOF

หลังจากนั้นทีมผู้วิจัยได้มีโอกาสลองทดสอบในเครื่อง mass spectrometer เครื่องอื่นเพื่อเป็นการทดสอบเปรียบเทียบเบื้องต้นระหว่างเครื่องมือ โดยผลการทดสอบนี้เป็นการทดสอบเบื้องต้นในเครื่อง Trapped Ion Mobility spectrometry time of flight (timsTOF, BRUKER) ร่วมกับ รองศาสตราจารย์ ดร.จันทรกานต์ พิภพมงคล สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ เพื่อวิเคราะห์หากการแตกตัวเป็นไอออนของโปรตีน Tau-441 ในปริมาณที่ต่ำลง เนื่องจาก resolution ของเครื่อง timsTOF ที่สูงกว่าอยู่ที่ 60,000 FSR ซึ่งอาจทำให้ค่า intensity ของเปปไทด์ไอออนที่พบสูงขึ้น เพียงแต่การทดสอบในครั้งนี้นี้ยังไม่เหมือนการทดสอบก่อนหน้านี้ ครั้งนี้เป็นเพียงการทำ data dependent analysis (DDA) ยังไม่ได้ลงลึกไปถึงการทำ MS/MS โดยกระบวนการวิเคราะห์เริ่มจากการย่อย full length Tau-441 ด้วยเอนไซม์ trypsin ที่ความเข้มข้น 25 ng/mL และ 12.5 ng/mL ตาม workflow ที่กล่าวไว้ข้างต้น ซึ่งเท่ากับปริมาณ 1 ng และ 0.5 ng และได้ vary injection volume เพิ่มเติมตั้งแต่ 1-5  $\mu$ L อีกครั้งจากหลอดความเข้มข้นตั้งต้น 12.5 ng/mL ซึ่งเท่ากับปริมาณตั้งแต่ 0.1 ng - 0.5 ng จากนั้นนำไฟล์ .d (BRUKER raw data) ไปวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม skyline ด้วย DDA โดยที่มีความสนใจเปปไทด์ 3 เส้น มีลำดับกรดอะมิโน precursor ion และ transition ion ดังนี้

1) R.SGYSSPGSPGTPGSR.S [195, 209]: ครอบคลุมตำแหน่ง T205

a) Precursor ion = 697.3208++

b) Transition ion = 912.4534+ (y10),

671.3471+ (y7),

456.7303++ (y10),

416.2252+ (y4),

500.2463++ (y11),

999.4854+ (y11)

2) R.TPSLPTPPTRE [212, 221]

a) Precursor ion = 533.7982++

b) Transition ion = 668.3726+ (y6),

434.7480++ (y8),

868.4887+ (y8),

597.3243+ (b6),

470.2722+ (y4),

571.3198+ (y5)

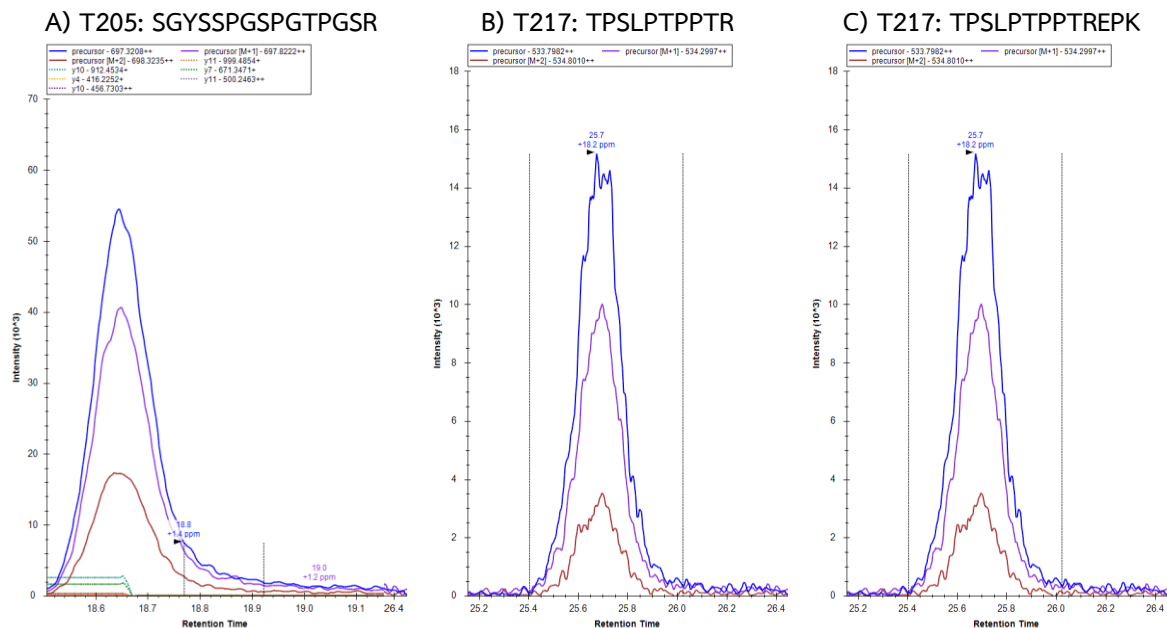
3) R.TPSLPTPPTREPK.K [212, 224] (missed 1)

a) Precursor ion = 710.8934++, 474.2647+++

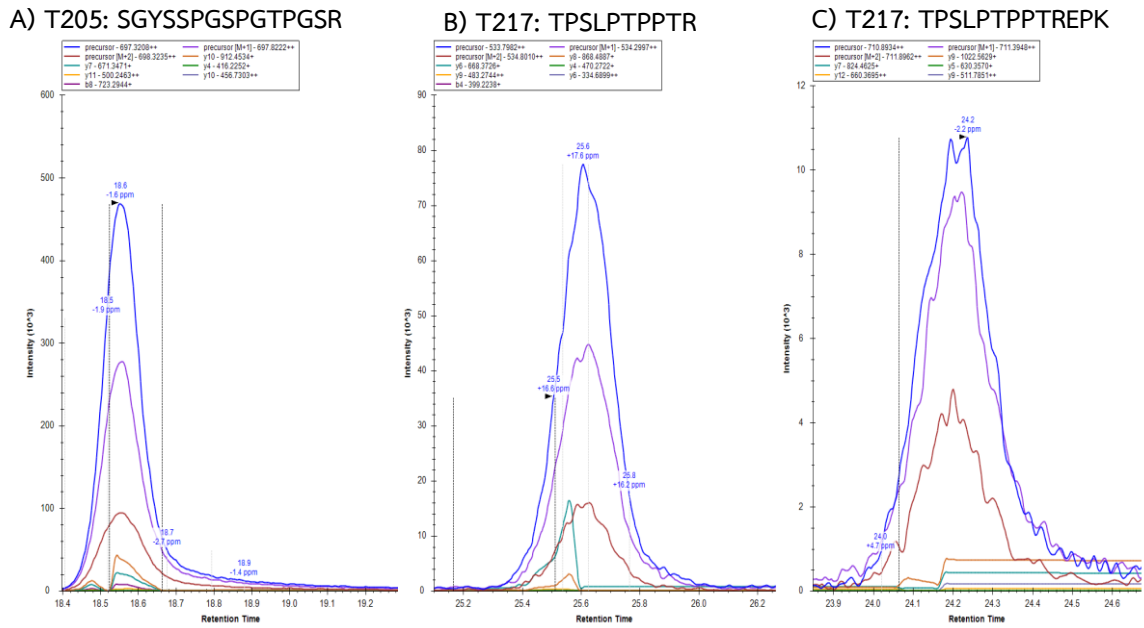
- b) Transition ion (710.8934++) = 1022.5629+ (y9),  
824.4625+ (y7),  
511.7851++ (y9),  
660.3695++ (y12),  
630.3570+ (y5)
- c) Transition ion (474.2647+++)= 511.7851++(y9),  
660.3695++ (y12),  
611.8431++ (y11),  
824.4625+ (y7),  
597.3243+ (b6)

ครอบคลุมตำแหน่ง T217 ทั้ง 2 เส้น ทั้งนี้มีโอกาสที่เอนไซม์จะไม่ตัดหลัง R เนื่องจากติดกับ E ที่เป็นกรด จึงทำให้เกิดเป็นลำดับตั้งเส้นที่ 3

ลำดับเปปไทด์ของเส้น T217 (missed 1) สามารถถูก ionize ได้ทั้งประจุ 2 และ 3 บวกตามการวิเคราะห์ของ Skyline ดังนั้นจึงต้องกำหนดค่า m/z ในการทำ PRM ให้ครอบคลุมด้วย แต่ถึงแม้ precursor ion จะแตกต่างกัน แต่การแตกตัวเป็น transition ion มีความคล้ายกัน ดังแสดง ผลจะแสดงเป็นรูปภาพที่ได้จากการวิเคราะห์ใน Skyline ของเปปไทด์แต่ละเส้น ดังรูปภาพที่ 14 และรูปภาพที่ 15



รูปภาพที่ 14 แสดง chromatogram ของ precursor ion จากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Skyline ของ A) peptide T205, B) peptide T217 และ C) peptide T217 with miscleavage ที่ปริมาณเปปไทด์ 0.1 ng ต่อการฉีด



รูปภาพที่ 15 แสดง chromatogram ของ precursor ion จากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Skyline ของ A) peptide T205, B) peptide T217 และ C) peptide T217 with miscleavage ที่ปริมาณเปปไทด์ 1 ng ต่อการฉีด

สรุปผลการทดสอบโปรตีนมาตรฐาน tau ด้วย timsTOF อภิปรายผล และนำเสนอแผนงานในอนาคต

สำหรับการทดสอบ preliminary เพื่อวิเคราะห์ chromatogram และ intensity ใน timsTOF พบว่าเจอ precursor ion ของเปปไทด์ T205 [195-209] อย่างสม่ำเสมอ และเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณของเปปไทด์ที่ฉีดเข้าไปจากการคำนวณจากรูปภาพที่ 14, รูปภาพที่ 15 (การดู intensity เป็นการดูความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณกับสัญญาณที่ได้คร่าว ๆ เท่านั้น) ยกเว้นเปปไทด์ T217 [212-221] และ T217 (missed 1) [212-224] ซึ่งมีโอกาสเกิดความไม่แน่นอนจากการตัดด้วยเอนไซม์ trypsin ดังนั้นจึงทำให้ลำดับเปปไทด์ที่ออกมา มี 2 เส้นดังรูปจึงยากที่ประเมินความสัมพันธ์ของ intensity ที่แน่นอนตามปริมาณการฉีดได้ จะทราบก็เพียงแต่แนวโน้มที่ลดลงตามปริมาณการฉีดเท่านั้น สำหรับการหาค่าปริมาณโปรตีนต้องคำนวณจาก calibration curve ซึ่งจำเป็นต้องมี spiked internal standard ซึ่งจะใช้เป็น <sup>15</sup>N-Tau441 เพื่อเป็นตัวควบคุมในการฉีดแต่ละครั้งด้วย

อีกทั้งจากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Skyline จะเห็นว่าในเปปไทด์ที่ถูก ionize ได้มาก และมีค่า collision energy ที่ทำให้ precursor ion แตกตัวได้จะแสดง chromatogram ของ transition ion ออกมาด้วย ซึ่งสำหรับเปปไทด์ T205 นั้น แสดง chromatogram ออกมาทั้ง precursor ion และ transition ion ทั้งหมดในทุกปริมาณหลังการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Skyline อย่างไรก็ตามเปปไทด์ T217 และ T217 (missed 1) นั้นมีการแสดง chromatogram ของ transition ion บ้างในปริมาณการฉีดที่สูงและพบเจอ intensity ที่สูงเท่านั้น ซึ่งหมายความว่าค่า collision energy สำหรับการรัน DDA นี้ อาจยังไม่เหมาะสมกับเปปไทด์ T217 และ T217 (missed 1) จึงทำให้การแตกตัวยังไม่ดีพอ ส่งผลให้เกิดการแสดงออกของค่า transition ion บ้างหลังการวิเคราะห์ ทีมวิจัยจึงจำเป็นต้องทำ targeted mass analysis แบบ parallel reaction monitoring (PRM) ต่อไป ซึ่งในกรณีที่ทำ PRM ควรจะ optimize ค่า collision energy เพื่อดูการแตกตัวของ peptide อีกครั้ง เพื่อให้เกิด transition ion ให้มากที่สุด

สำหรับแผนงานในอนาคตทางผู้วิจัยจะประเมินการแตกตัวของไอออนในปริมาณเปปไทด์ที่ต่ำกว่า 100 pg จนถึงระดับปริมาณ 1 pg อีกครั้งเป็นอย่างมาก เพื่อวิเคราะห์ค่า intensity ที่ได้จากการแตกตัวของ precursor ion ในเบื้องต้น และจะทดสอบ <sup>15</sup>N-Tau441 ด้วยเพื่อหาค่า precursor ion ที่ได้จากการย่อยด้วย trypsin และการแตกตัวเป็นไอออน เมื่อค่าการแตกตัวของ precursor ion มีความสม่ำเสมอ หลังจากนั้นผู้วิจัยจะเริ่มการ spike <sup>15</sup>N-Tau441 ลงในตัวอย่างเดียวกับ <sup>14</sup>N-Tau441 เพื่อหาแนวโน้มของค่า calibration curve จากสัดส่วนปริมาณของ <sup>14</sup>N-Tau441/ <sup>15</sup>N-Tau441 จากนั้นผู้วิจัยจะทดสอบเปปไทด์สังเคราะห์ที่เป็น isotope labeling และถูกเติมหมู่ phosphate เข้าไปในตำแหน่งที่สนใจเพื่อให้สอดคล้องกับตัวอย่างชีวภาพ

*กลุ่มตัวอย่างจากคลินิกความจำที่ได้รับการตรวจพยาธิสภาพ AD (reference test)*

ผู้วิจัยได้รวบรวมตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยคลินิกความจำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และคลินิกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา ได้ทั้งสิ้นจำนวน 132 ตัวอย่าง ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการตรวจยืนยันพยาธิสภาพของ AD ด้วย reference test ทั้งสิ้น กล่าวคือ PET จำนวน 72 คน และ CSF จำนวน 62 คน (มี 2 คนที่ได้รับการตรวจทั้ง PET และ CSF) โดยข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้ง 132 คนแสดงในตารางที่ 13 และการวินิจฉัยทางคลินิกที่ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญแสดงใน ตารางที่ 14

จะเห็นได้ว่า อาสาสมัครทั้ง 132 คน มีการวินิจฉัยทางคลินิกที่แตกต่าง และอยู่ในระยะของโรคที่หลากหลาย และมีโรคร่วมที่พบได้บ่อย ซึ่งสะท้อนถึงประชากรในคลินิกความจำจริง ๆ นับเป็นการศึกษาที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ทันที

**ตารางที่ 13** ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้ง 132 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยระดับพยาธิสภาพคนจากคลินิกความจำ

	AD (n=72)	ไม่เป็น AD (n=60)	รวม (n=132)	P-value
อายุ, ปี	69.5 (63.0, 76.0)	67.0 (59.8, 75.0)	68.0 (61.0, 75.0)	0.20
เพศหญิง (%)	50 (69.4)	39 (65.0)	89 (67.4)	0.59
การศึกษา, ปี	16.0 (12.0, 16.0)	16.0 (12.0, 18.0)	16.0 (12.0, 16.0)	0.24
ผลตรวจ MoCA <sup>a</sup>	15 (13-21)	22.0 (14, 26.00)	19.0 (13.0, 23.0)	0.003
ระยะ (%)				<0.001
CU/SCD	0 (0)	14 (23.3)	14 (10.6)	
MCI	40 (55.6)	21 (35.0)	61 (46.2)	
สมองเสื่อม	32 (44.4)	25 (41.7)	57 (43.2)	
ระยะเวลาที่มีอาการ, เดือน	41.0 (25.0, 65.0)	25.0 (5.0, 42.0)	36.0 (15.0, 57.0)	<0.001
APOE e4 carrier <sup>b</sup> (%)	39 (54.2)	12 (20.0)	51 (38.6)	<0.001
Reference การวินิจฉัย (%)				0.015
PET	45 (62.5)	25 (41.7)	70 (53.0)	
CSF	27 (37.5)	33 (55.0)	60 (45.5)	
CSF และ PET	0 (0)	2 (3.3)	2 (1.5)	
Plasma p-tau181, pg/mL	40.2 (29.7, 50.1)	19.7 (16.2, 25.1)	28.8 (19.0, 42.1)	<0.001
Plasma p-tau217, pg/mL	18.6 (10.9, 29.9)	4.3 (2.7, 6.5)	9.3 (4.8, 20.6)	<0.001
โรคร่วม (%)				

	AD (n=72)	ไม่เป็น AD (n=60)	รวม (n=132)	P-value
ความดันโลหิตสูง	28 (38.9)	24 (40.0)	52 (39.4)	0.90
เบาหวาน	11 (15.3)	18 (30.0)	29 (22.0)	0.042
ไขมันในเลือดสูง	26 (36.1)	33 (55.0)	59 (44.7)	0.030
โรคหลอดเลือดสมอง	2 (2.8)	5 (8.3)	7 (5.3)	0.24
โรคไตเรื้อรัง	5 (6.9)	6 (10.0)	11 (8.3)	0.53
eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2c</sup>	87.3 (71.8, 95.6)	84.7 (75.0, 97.3)	87.0 (72.0, 96.1)	0.75

หมายเหตุ: แสดงค่ามัธยฐาน (interquartile range) หรือจำนวนตัวอย่าง (ร้อยละ) หากที่ระบุ

ตัวย่อ: Aβ, amyloid beta; AD, Alzheimer’s disease; CSF, cerebrospinal fluid; CU, cognitively unimpaired; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MCI, mild cognitive impairment; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; PET, positron emission tomography; p-tau181/217, phosphorylated tau on threonine 181/217; SCD, subjective cognitive decline.

<sup>a</sup>ขาดข้อมูล MoCA ในอาสาสมัคร 17 คน (ร้อยละ 12.9)

<sup>b</sup>ขาดข้อมูล APOE ในอาสาสมัคร 11 คน (ร้อยละ 8.3)

<sup>c</sup>ขาดข้อมูล GFR ในอาสาสมัคร 15 คน (ร้อยละ 11.4)

**ตารางที่ 14** ข้อมูลการวินิจฉัยทางคลินิกที่ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อนตรวจตัวชี้วัดชีวภาพ

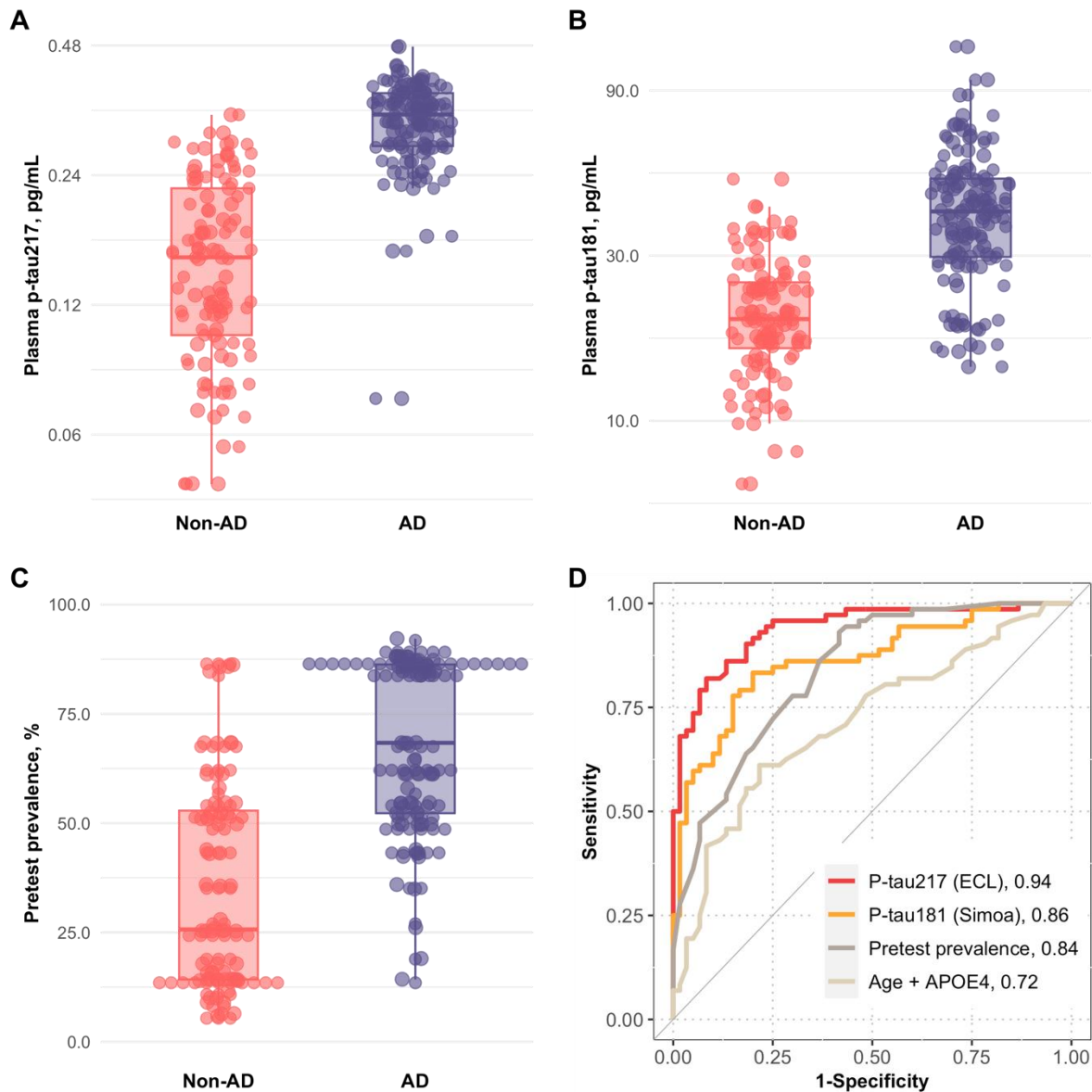
หมวดหมู่ของการวินิจฉัย	Actual documented diagnosis prior to biomarker testing
Cognitively unimpaired, (n=3)	Cognitively unimpaired (n=3)
SCD, (n=9)	Unspecified SCD (n=6), severe obstructive sleep apnea (n=1), multifactorial (n=1), chronic fatigue syndrome (n=1)
MCI, (n=48)	Undifferentiated (n=19), amnesic MCI (n=16), vascular cognitive impairment (n=5), frontal-executive AD (n=2), logopenic variant PPA (n=2), cerebral amyloid angiopathy (n=2), primary psychiatric disease (n=2)
AD dementia, (n=38)	Typical AD (n=21), Posterior cortical atrophy (n=6), Early onset AD (n=5), frontal-executive AD (n=4), logopenic variant PPA (n=2)
FTD, (n=7)	Semantic variant PPA (n=2), non-fluent variant PPA (n=1), FTD-motor neuron disease (n=1), behavioral variant FTD (n=1), behavioral variant FTD with progressive supranuclear palsy (n=1), FTD-Parkinsonism (n=1)
Vascular dementia, (n=4)	Vascular dementia (n=4)
Dementia with Lewy bodies, (n=4)	MCI in Parkinson’s disease (n=2), Dementia with Lewy bodies (n=1), Parkinson’s disease dementia (n=1)
Corticobasal syndrome, (n=4)	Corticobasal syndrome (n=4)

หมวดหมู่ของการวินิจฉัย	Actual documented diagnosis prior to biomarker testing
Rapidly progressive dementia, (n=9)	Sporadic CJD (n=6), Rapidly progressive Alzheimer's disease (n=2), Rapidly progressive dementia (n=1)
Normal pressure hydrocephalus, (n=6)	Normal pressure hydrocephalus (n=6)

ตัวย่อ: AD, Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia; MCI, mild cognitive impairment; PPA, primary progressive aphasia; SCD, subjective cognitive decline.

#### ความแม่นยำของตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดในการวินิจฉัยพยาธิสภาพ AD

จากผลเลือดของอาสาสมัครทั้ง 132 คนที่ได้รับการยืนยันพยาธิสภาพ AD พบว่ากลุ่ม AD และกลุ่มไม่เป็น AD มีระดับ p-tau ในเลือดแตกต่างกันชัดเจน (รูปภาพที่ 16A, รูปภาพที่ 16B) โดยระดับ p-tau217 ซึ่งวัดโดย electrochemiluminescence มีความแม่นยำสูง กล่าวคือ มี AUC 0.94 (95% CI 0.90-0.98) ในการแยกผู้ป่วย AD จากผู้ที่ไม่เป็น AD ในขณะที่ระดับ p-tau181 ซึ่งวัดด้วย Simoa มีความแม่นยำปานกลาง กล่าวคือ AUC 0.86 (95% CI 0.80-0.93) เมื่อเทียบกันแล้ว ความแม่นยำของ p-tau217 สูงกว่า p-tau181 อย่างมีนัยสำคัญ (P-value = 0.002) ทั้งนี้ การวินิจฉัยทางคลินิกโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยไม่อาศัยตัวชี้วัดชีวภาพในเลือด (อาศัยความชุกของพยาธิสภาพของ AD ได้แต่ละหมวดหมู่ของการวินิจฉัย ตามตารางที่ 14 และค่าดังกล่าวแสดงในรูปภาพที่ 16C) มีความแม่นยำ AUC 0.84 (95% CI 0.77-0.90) ซึ่งด้อยกว่า p-tau181 แต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.58) รูปภาพที่ 16D แสดงกราฟ ROC ของตัวชี้วัดชีวภาพทั้งสองเทียบกับการวินิจฉัยทางคลินิก และเทียบกับอายุและ APOE genotype โดยอายุและ APOE genotype นับเป็นความเสี่ยงพื้นฐานที่มักใช้เป็นตัวเปรียบเทียบเวลาทดสอบความแม่นยำของตัวชี้วัดชีวภาพ AD



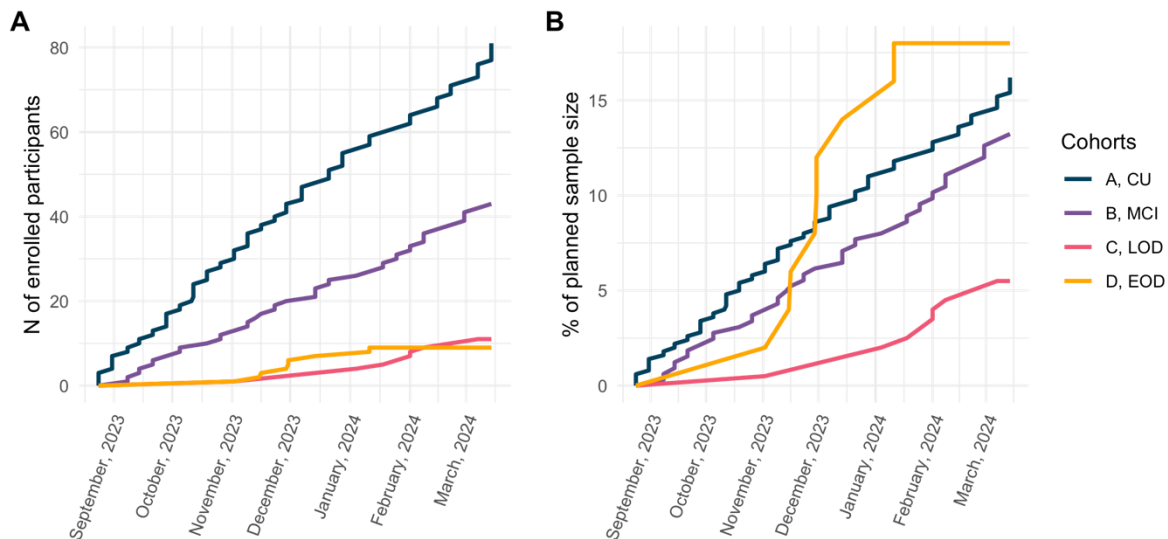
**รูปภาพที่ 16** ระดับตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 (A) และ p-tau181 (B) ของอาสาสมัคร 132 คนที่ได้รับการยืนยันพยาธิสภาพ AD พบว่ากลุ่ม AD และกลุ่มไม่เป็น AD และการวินิจฉัยโดยผู้เชี่ยวชาญโดยไม่อาศัยตัวชี้วัดชีวภาพในเลือด (C) ซึ่งความแม่นยำในการวินิจฉัยพยาธิสภาพของ AD เปรียบเทียบกับความเสี่ยงพื้นฐาน แสดงใน receiver operating characteristic curve (D)

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าระดับ p-tau217 ในเลือดเป็นเครื่องมือวินิจฉัย AD แม่นยำ โดยหากใช้จุดตัดที่ 0.24 pg/mL ตัวชี้วัดชีวภาพนี้จะมีความไวร้อยละ 90.3 และความจำเพาะร้อยละ 92.0 ตามลำดับ ซึ่งสามารถทดแทนการใช้ PET หรือ CSF ได้ในกรณีส่วนใหญ่ ทั้งนี้ ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษา p-tau217 ในเลือดจากคณะอื่น ๆ ในแง่ของตรรกะของความแม่นยำของตัวชี้วัดชีวภาพ (เช่น AUC 0.94-0.96 (141)) แต่เนื่องจากชุดตรวจเป็นคนละชนิดและคนละผู้ผลิตกัน จึงไม่สามารถนำค่า cut-off จากการศึกษาอื่น ๆ มาเปรียบเทียบได้ (ค่าเฉลี่ยในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันถึง

3 เท่า) โดยผู้วิจัยใช้ชุดตรวจที่เพิ่งมีขายในท้องตลาดเมื่อเดือนตุลาคม 2566 ในขณะที่ผู้วิจัยคนอื่นๆ มีความร่วมมือกับห้องปฏิบัติการวิจัยและใช้ชุดตรวจที่ไม่ได้มีวางขายในท้องตลาด

*ความคืบหน้าการรวบรวมอาสาสมัครใน prospective cohort*

สำหรับ longitudinal cohort เพื่อศึกษาการดำเนินโรคและติดตามไปในระยะยาว ได้รับการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภายใต้โครงการวิจัยหมายเลข IRB 0425/66 “โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางพุทธิปัญญา” ซึ่งเป็นโครงการที่คาดว่าจะใช้ระยะเวลาดำเนินการ 8-10 ปี ขณะนี้ ผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างอาสาสมัครไปแล้วทั้งสิ้น 144 คน ในระยะเวลา 6 เดือนครึ่ง (24 ส.ค. 2566 – 14 มี.ค. 2567) แบ่งเป็น 4 cohort ตามที่กล่าวข้างต้น (A กลุ่มปริชานปัญญาปกติ จำนวน 81 คน, B กลุ่มปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย จำนวน 43 คน, C กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เริ่มช้า จำนวน 11 คน, D กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เริ่มเร็ว จำนวน 9 คน) ตาม **รูปภาพที่ 17A** โดยหากคิดเป็นสัดส่วนกับขนาดตัวอย่างที่ตั้งเป้าไว้พบว่าผู้วิจัยสามารถเก็บข้อมูลได้ร้อยละ 5-17 ของที่ตั้งเป้าไว้ในช่วง 6-7 เดือนแรก (**รูปภาพที่ 17B**)



**รูปภาพที่ 17** แสดงความคืบหน้าของการรวบรวมอาสาสมัครและเก็บข้อมูลในโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา ตั้งแต่เริ่มเก็บข้อมูล (24 ส.ค. 2566 – 14 มี.ค. 2567) โดยแสดงจำนวนอาสาสมัคร (A) และสัดส่วนของขนาดที่ตั้งเป้าไว้ (B)

*ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร 144 คนแรก*

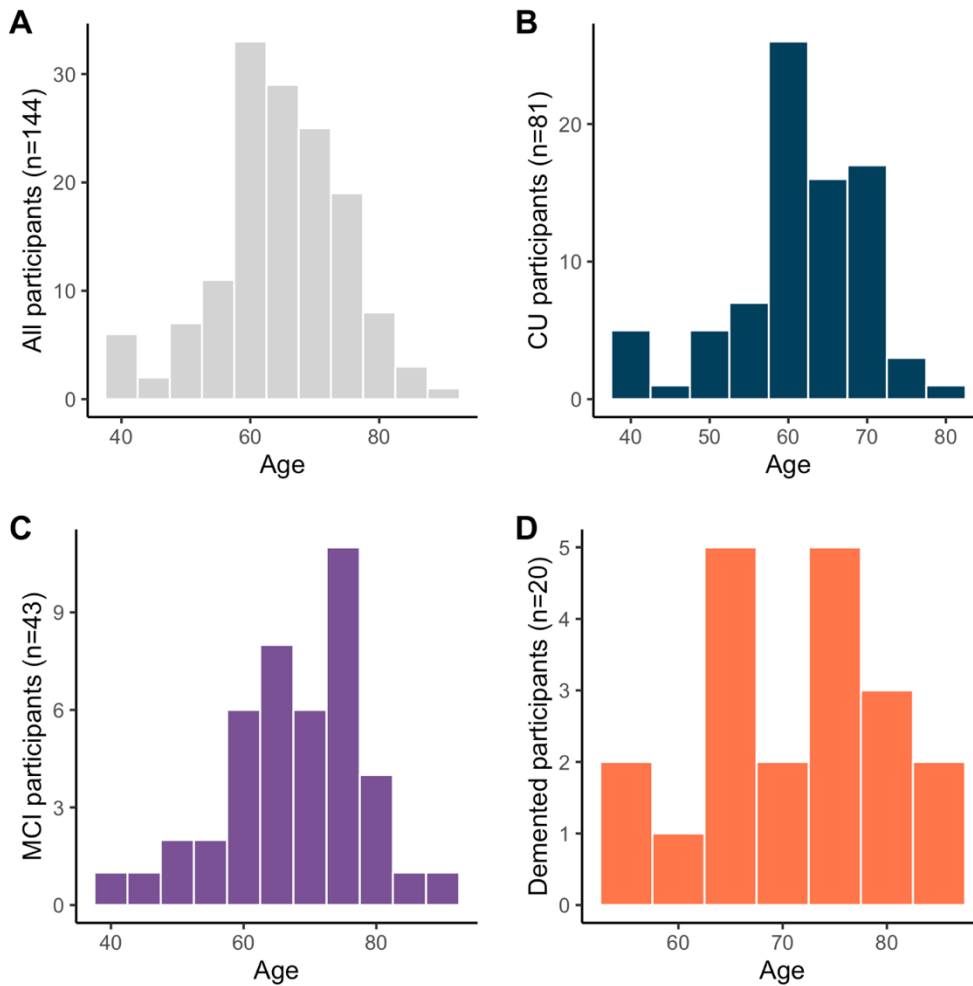
อาสาสมัคร 144 คนแรกประกอบด้วยกลุ่มปริชานปัญญาปกติ จำนวน 81 คน กลุ่มปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย จำนวน 43 คน กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อม จำนวน 20 คน โดยมีคุณสมบัติพื้นฐานเป็นไปตาม **ตารางที่ 15** อาสาสมัครส่วนใหญ่มีอายุ 55-75 ปี โดย **รูปภาพที่ 18** แสดงการกระจายตัวของอายุของอาสาสมัครในแต่ละกลุ่ม เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และส่วนมากมีการศึกษาสูง

ตารางที่ 15 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้ง 144 คน ในโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา

	CU (N=81)	MCI (N=43)	Dementia (N=20)	Overall (N=144)
อายุ, ปี	62.0 (58, 68)	69.0 (61.5-73.5)	71.0 (65.5,71.2)	64.0 (59,70.2)
เพศหญิง (%)	60 (74.1)	30 (69.8)	14 (70.0)	104 (72.2)
การศึกษา, ปี	18.0 (16, 18)	16.0 (10, 17)	16.0 (10.5,16)	16.0 (16, 18)
ดัชนีมวลกาย, kg/m <sup>2</sup>	22.2 (20.5, 24.7)	22.9 (20.8, 24.6)	21.5 (20,27.1)	22.3 (20.5, 24.8)
ระยะเวลาที่มีอาการ, เดือน	31.0 (12, 59)	45.0 (18.8, 58)	54.5 (30.5, 62.5)	42.0 (17.5, 60)
มีประวัติครอบครัวของภาวะสมองเสื่อม (%)	31 (38.3)	12 (27.9)	8 (40.0)	51 (35.4)
มีประวัติครอบครัวของโรคความเสื่อมของระบบประสาทอื่น ๆ (%)	10 (12.3)	2 (4.7)	2 (10.0)	14 (9.7)
แพทย์วินิจฉัยว่าเป็น AD (%)	9 (11.1)	11 (25.6)	16 (80.0)	36 (25.0)
โรคร่วม (%)				
ความดันโลหิตสูง	19 (23.5)	13 (30.2)	10 (50.0)	42 (29.2)
เบาหวาน	9 (11.1)	6 (14.0)	5 (25.0)	20 (13.9)
ไขมันในเลือดสูง	53 (65.4)	25 (58.1)	10 (50.0)	88 (61.1)
โรคหลอดเลือดสมอง	1 (1.2)	1 (2.3)	0 (0)	2 (1.4)
โรคไตเรื้อรัง	3 (3.7)	1 (2.3)	1 (5.0)	5 (3.5)
โรคภูมิคุ้มกันแปรปรวน	28 (34.6)	10 (23.3)	4 (20.0)	42 (29.2)
โรคมะเร็ง	7 (8.6)	2 (4.7)	0 (0)	9 (6.3)
โรคทางจิตเวช	13 (16.0)	3 (7.0)	0 (0)	16 (11.1)
รายได้ต่อหัวของครัวเรือน, บาท/เดือน	40000 (25000, 75000)	15000 (6700, 50000)	22500 (15600, 24500)	33300 (14600, 52500)
ค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วย, บาท/เดือน	0 (0, 0)	0 (0, 0)	8000 (3600, 20000)	0 (0, 0)

หมายเหตุ: แสดงค่ามัธยฐาน (interquartile range) หรือจำนวนตัวอย่าง (ร้อยละ) หากที่ระบุ

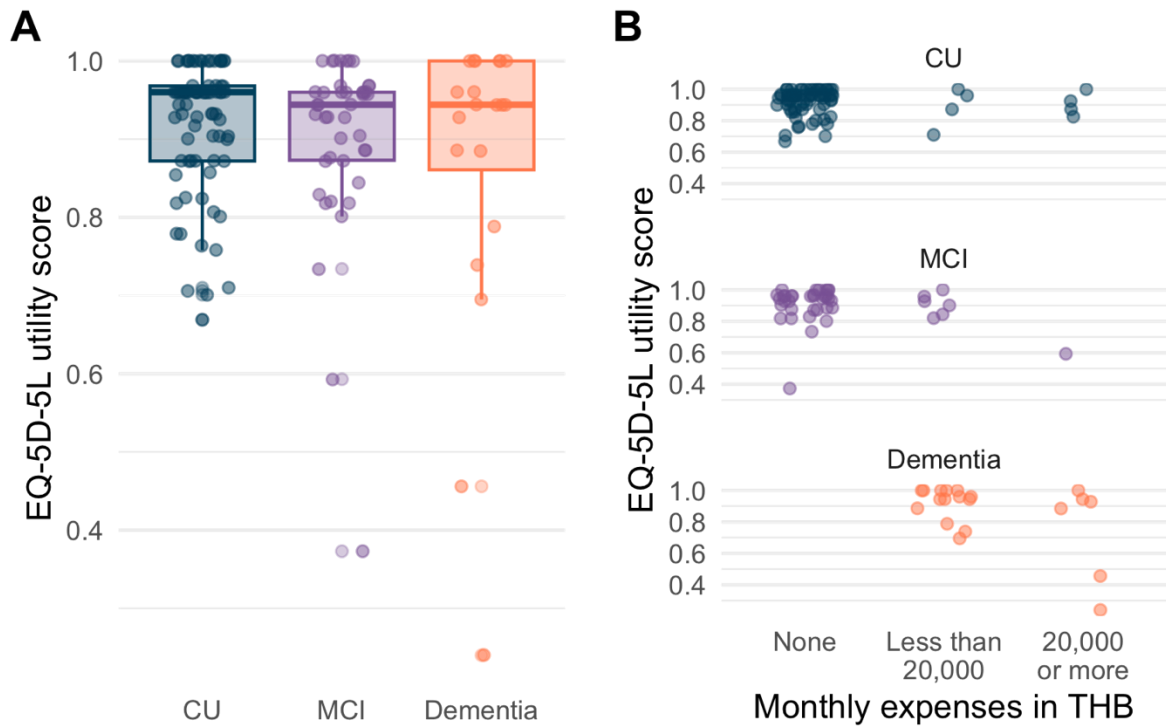
ตัวย่อ: AD, Alzheimer's disease; CU, cognitively unimpaired; MCI, mild cognitive impairment.



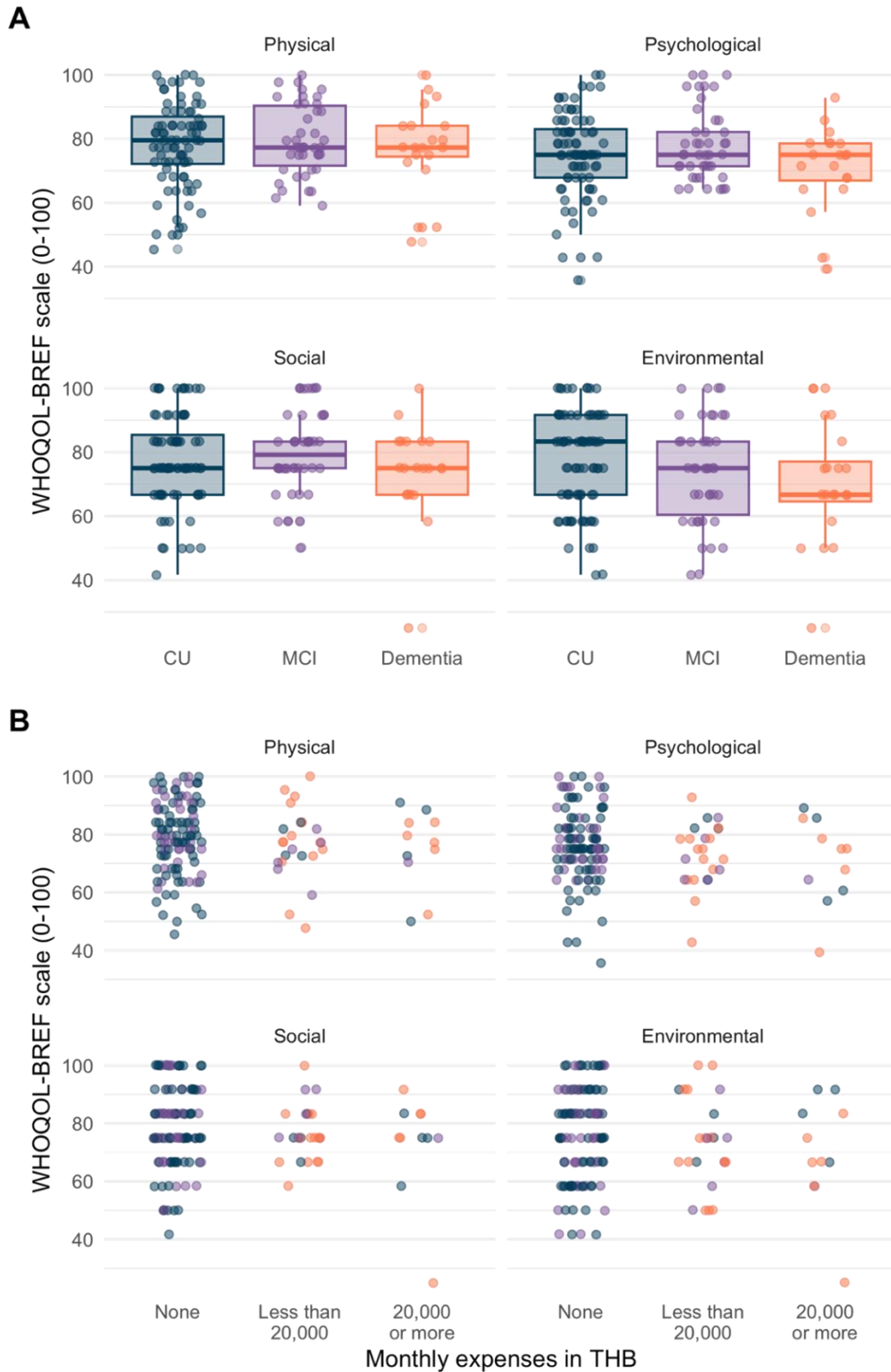
รูปภาพที่ 18 แสดงการกระจายตัวของอายุของอาสาสมัคร 144 คนแรก (A) แยกตามแต่ละกลุ่ม (B-C)

*ผลกระทบของภาวะสมองเสื่อมต่อคุณภาพชีวิตและค่าใช้จ่าย*

ผู้วิจัยได้ศึกษาคุณภาพชีวิตด้วยแบบทดสอบ EQ-5D-5L และ WHOQOL-BREF ของอาสาสมัคร รวมถึง ค่าใช้จ่ายรวม (ทางตรง ทางอ้อม และรายได้ที่สูญเสีย) อันเกิดจากอาการทางปรีชานปัญญา ทั้งนี้ การศึกษายังสามารถรวบรวมตัวอย่างกลุ่มสมองเสื่อมได้เพียง 20 คน จึงอาจยังหาข้อสรุปทางสถิติได้ยาก หากต้องการเปรียบเทียบกับคนที่ไม่ได้เป็นสมองเสื่อม เบื้องต้นยังพบว่าคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครที่ไม่เป็นสมองเสื่อมมีค่าใกล้เคียงกับอาสาสมัครสมองเสื่อม แต่ค่าใช้จ่ายรวมอันเกิดจากอาการทางปรีชานปัญญา ของอาสาสมัครสมองเสื่อมมากกว่าอาสาสมัครที่ไม่เป็นสมองเสื่อม (รูปภาพที่ 19 และ รูปภาพที่ 20)



รูปภาพที่ 19 แสดงคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร โดยวัดจากคะแนนอรรถประโยชน์ของแบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย แบ่งตามกลุ่ม (A) และ ค่าใช้จ่ายรวม (ทางตรง ทางอ้อม และรายได้ที่สูญเสีย) อันเกิดจากอาการทางปรีชานปัญญา (B)



รูปภาพที่ 20 แสดงคุณภาพชีวิตของอาสาสมัคร โดยวัดจากคะแนนแปลง (0-100) ของ WHOQOL-BREF ฉบับภาษาไทย ในแต่ละส่วน แบ่งตามกลุ่ม (A) และ ค่าใช้จ่ายรวม (ทางตรง ทางอ้อม และ รายได้ที่สูญเสีย) อันเกิดจากอาการทางปรีชาปัญญา (B)

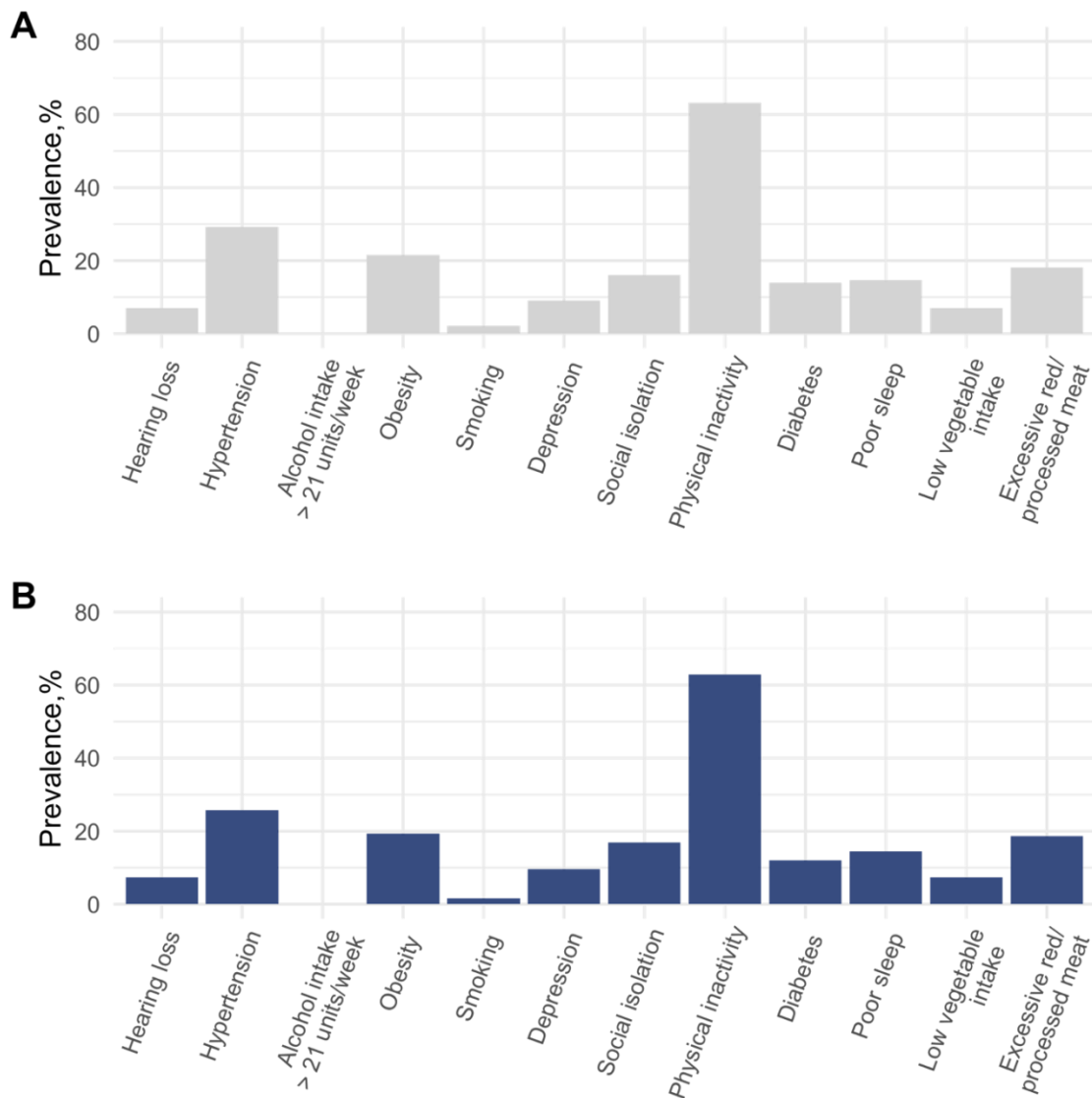
ระบาดวิทยาของปัจจัยเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อม

ผู้วิจัยได้ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อมที่ปรับแก้ได้ 12 อย่าง (142) โดยเลือกเฉพาะปัจจัยเสี่ยงที่ปรับแก้ได้ในวัยผู้ใหญ่ (>35 ปี) โดยใช้เกณฑ์ตามตารางที่ 16 ในอาสาสมัคร 144 คนแรกพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดคือการออกกำลังกายน้อย ความดันโลหิตสูง และ โรคอ้วน ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 63.2 29.2 และ 21.5 ตามลำดับ (รูปภาพที่ 21A) โดยหากพิจารณาเพียงอาสาสมัครที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อมทั้ง 124 คน พบว่ามีความชุกคล้ายกัน (การออกกำลังกายน้อย ความดันโลหิตสูง และ โรคอ้วน พบได้ร้อยละ 62.9 25.8 และ 19.4 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปภาพที่ 21B

ตารางที่ 16 เกณฑ์ที่ใช้ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงภาวะสมองเสื่อมในโครงการนี้ รวมถึงความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) และผลกระทบในประชากรทั้งหมด (PAF) ของแต่ละปัจจัยเสี่ยง

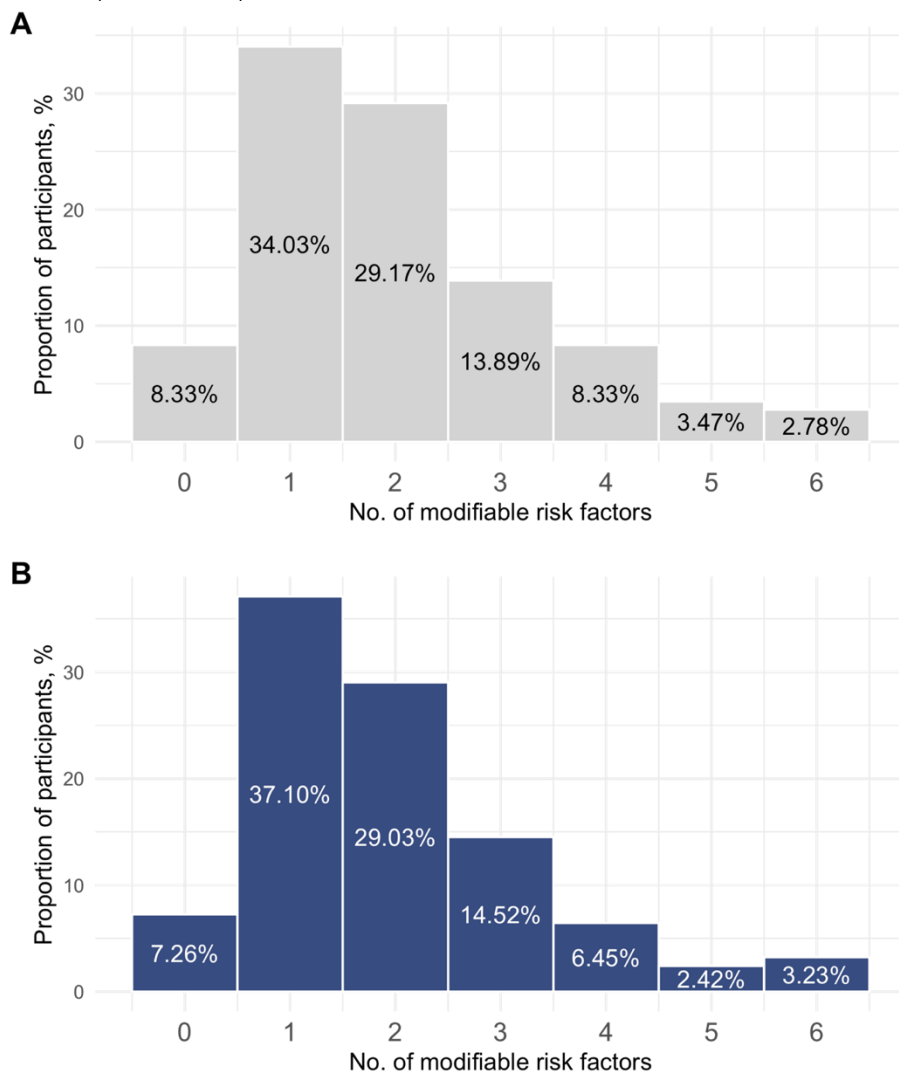
ปัจจัยเสี่ยง	RR (143)	เกณฑ์พิจารณา	PAF (142)	อ้างอิง
หูหนวก หูตึง Hearing loss	1.9 เท่า	มีอาการ แต่ไม่เคยตรวจ หรือ เคยตรวจแล้ว ยังไม่รักษา	8 %	(144)
โรคซึมเศร้า Depression	1.9 เท่า	ตรวจแบบทดสอบ Thai Geriatric Depression Scale ได้คะแนนมากกว่า 12	4 %	(145)
สูบบุหรี่ Smoking	1.6 เท่า	ปัจจุบันยังสูบบุหรี่อยู่	5 %	
สถานภาพ โสด/ หม้าย หรืออยู่คนเดียว Social isolation	1.6 เท่า	สถานะโสด หย่าร้าง หม้าย หรืออยู่บ้านคน เดียว	4 %	(146)
โรคความดันโลหิตสูง Hypertension	1.6 เท่า		2 %	(147)
โรคอ้วน Obesity	1.6 เท่า	ดัรรชนีมวลกาย 25.0 kg/m <sup>2</sup> หรือมากกว่า	1 %	
โรคเบาหวาน Diabetes	1.5 เท่า		1 %	
ออกกำลังกายน้อย Physical inactivity	1.4 เท่า	International Physical Activity Questionnaire พบว่า ออกกำลังกายระดับ หนักน้อยกว่า 3 วันต่อสัปดาห์ (20 นาที/ วัน) และ รวมน้อยกว่า 75 นาทีต่อสัปดาห์ และ ออกกำลังกายระดับปานกลาง 5 วัน ต่อสัปดาห์ (30 นาที/วัน) และ รวมน้อยกว่า 150 นาทีต่อสัปดาห์	2 %	(148)
กินแอลกอฮอล์มาก Heavy alcohol consumption	1.2 เท่า	บริโภคแอลกอฮอล์มากกว่า 21 หน่วยต่อ สัปดาห์	1 %	

ปัจจัยเสี่ยง	RR (143)	เกณฑ์พิจารณา	PAF (142)	อ้างอิง
นอนน้อย Poor sleep duration	1.2 เท่า	ระยะเวลาอนเฉลี่ยน้อยกว่า 6 ชั่วโมง	ข้อมูลยังไม่เพียงพอ	(149)
กินผักผลไม้ Low vegetable intake	ข้อมูลยังไม่เพียงพอ	กินผักผลไม้ น้อยกว่า 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์	ข้อมูลยังไม่เพียงพอ	(150, 151)
กินเนื้อแดงเนื้อแปรรูปมาก Red meat or processed meet	ข้อมูลยังไม่เพียงพอ	กินเนื้อแดง เป็นประจำทุกวันหรือ เนื้อสัตว์แปรรูปมากกว่า 3-5 ครั้งต่อสัปดาห์	ข้อมูลยังไม่เพียงพอ	(150, 151)



รูปภาพที่ 21 แสดงความชุกของแต่ละปัจจัยเสี่ยงในอาสาสมัครทั้งหมด 144 คน (A) และอาสาสมัครที่ยังไม่  
เป็นสมองเสื่อม 124 คน (B)

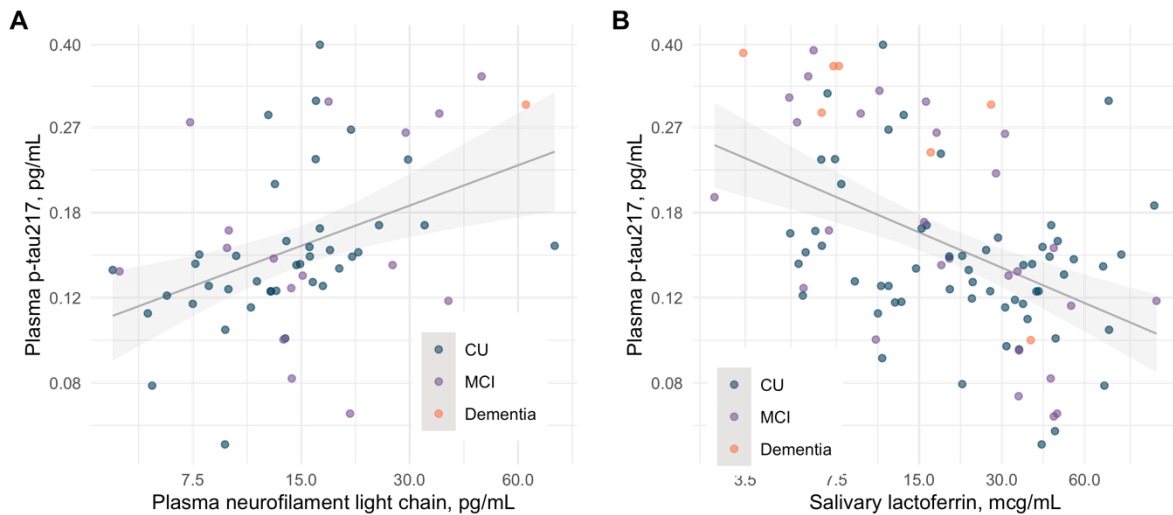
เมื่อพิจารณาการป้องกันสมองเสื่อมในระดับบุคคลพบว่า มีอาสาสมัครไม่ถึงร้อยละ 10 ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่ปรับแก้ได้ และอาสาสมัครมากกว่าครึ่งมีปัจจัยเสี่ยงจำนวน 2 อย่างขึ้นไป (รูปภาพที่ 22) และหากพิจารณาว่าอาสาสมัครมาจากประชากรที่อาศัยในกรุงเทพมหานคร มีการศึกษาค่อนข้างสูง และมีรายได้ปานกลาง ตารางที่ 16 อาจตั้งสมมติฐานได้ว่า ประชากรส่วนใหญ่ของประเทศจะมีจำนวนปัจจัยเสี่ยงมากกว่านี้ แสดงให้เห็นว่า นโยบายที่มุ่งเน้นกำจัดปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันภาวะสมองเสื่อมยังมีประโยชน์ในประชากรส่วนใหญ่ ทั้งนี้ จำนวนปัจจัยเสี่ยงที่มี หรือ risk scores ต่าง ๆ ที่มีการเสนอโดยคณะผู้วิจัยต่าง ๆ ทั่วโลก ไม่ว่าจะเป็น CAIDE BDSI หรือ ANU-ADRI ไม่สามารถทำนายการเกิดสมองเสื่อมได้ (152) จึงยังควรมีการศึกษาต่อไป ว่าเครื่องมืออะไรที่สามารถระบุได้ว่าประชากรกลุ่มไหนเป็นกลุ่มที่เสี่ยงที่จะเกิดสมองเสื่อมในอนาคต เพื่อดำเนินนโยบายต่าง ๆ ดังกล่าว



รูปภาพที่ 22 แสดงการกระจายตัวของอาสาสมัครทั้ง 144 คน ตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงภาวะสมองเสื่อมที่สามารถปรับแก้ได้ที่แต่ละคนมี (A) และการกระจายตัวของอาสาสมัครที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อม 124 คน (B)

**ผลตรวจตัวชี้วัดชีวภาพและแบบทดสอบทางปริชาณปัญญา**

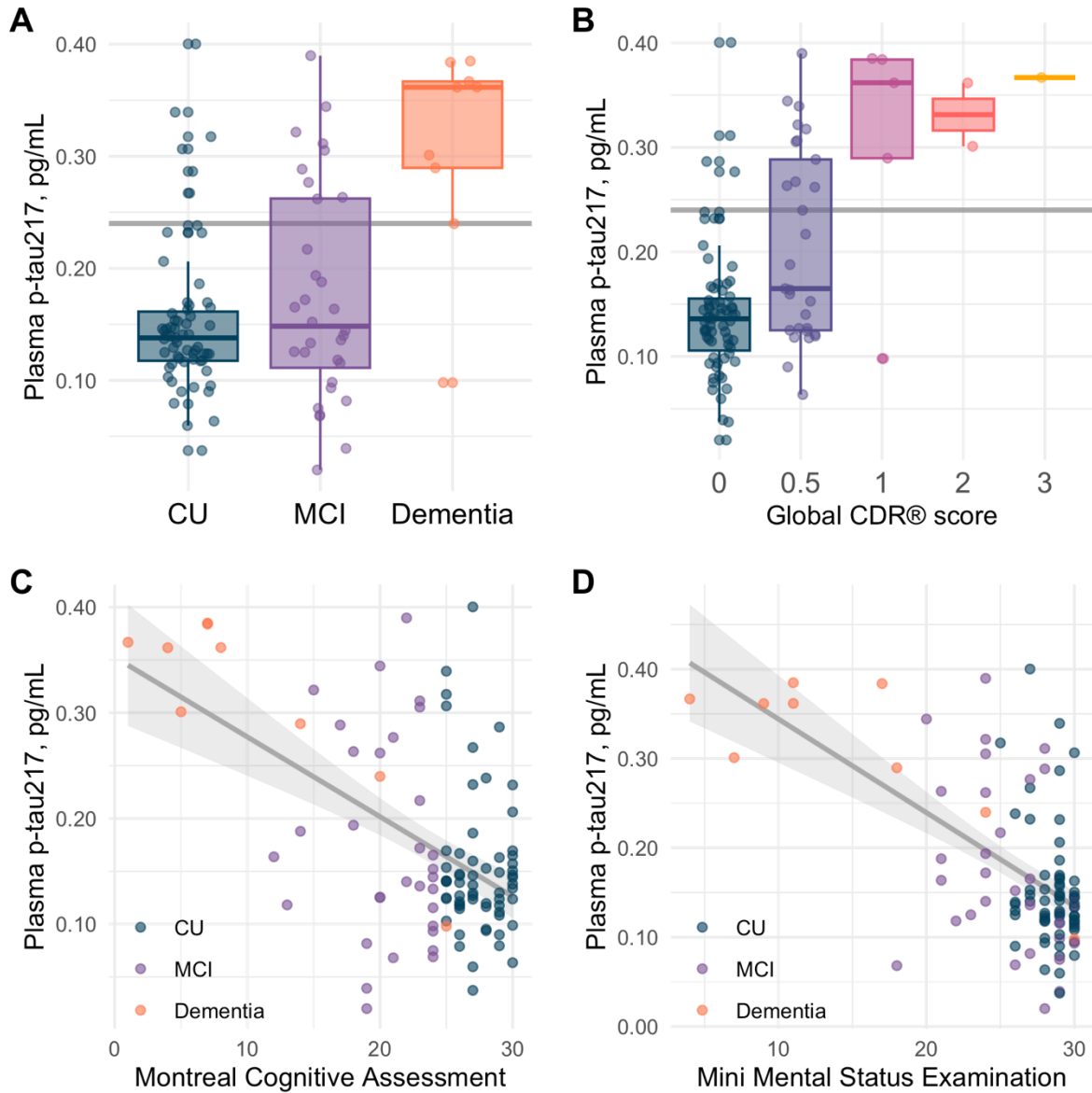
ผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างชีวภาพได้แก่ เลือด น้ำลาย และเหงื่อ ของอาสาสมัครทุกคน และได้นำไปวัดระดับ p-tau217 (เลือด) แล้วจำนวน 104 ตัวอย่าง NFL (เลือด) แล้วจำนวน 65 ตัวอย่าง lactoferrin (น้ำลาย) แล้วจำนวน 104 ตัวอย่าง โดย**รูปภาพที่ 23** แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ p-tau217 ในเลือด กับตัวชี้วัดชีวภาพอื่น ๆ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าระดับ p-tau217 ในเลือดมีความเปลี่ยนแปลงในทิศทางเดียวกันกับระดับ NFL ในเลือด และในทิศทางตรงข้ามกับระดับ lactoferrin ในน้ำลาย



**รูปภาพที่ 23** แสดงระดับ p-tau217 และ neurofilament light chain ในเลือดของอาสาสมัครจำนวน 65 คน พร้อมเส้น linear regression แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพดังกล่าว (A) และระดับ p-tau217 และระดับ lactoferrin ในน้ำลาย ของอาสาสมัครจำนวน 104 คน พร้อมเส้น linear regression (B)

อาสาสมัครทุกคนได้รับการตรวจแบบทดสอบทางปริชาณปัญญาแบบเต็มชุดตาม**ตารางที่ 12** การสังเกตและการวัดของโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชาณปัญญาโดย**รูปภาพที่ 24** แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนของแบบทดสอบที่มักใช้แสดงถึงระยะโรค (Global CDR) หรือระดับปริชาณปัญญาโดยรวม (MoCA และ MMSE) และระดับ p-tau217 ในเลือดของอาสาสมัครแต่ละคน แสดงให้เห็นว่า ระดับ p-tau217 ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสอดคล้องกับระดับสติปัญญาที่ลดลง

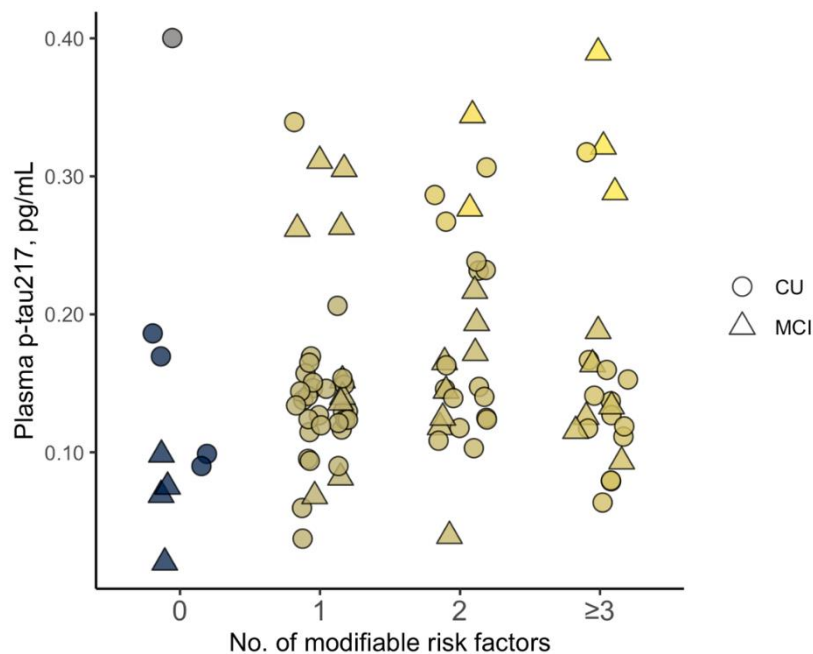
เมื่อนำผลตัวชี้วัดชีวภาพของอาสาสมัคร cognitively normal นำมาเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มี cognitive impairment (กล่าวคือกลุ่ม MCI รวมกับกลุ่มสมองเสื่อม) ด้วย Mann-Whitney U test พบว่า ระดับ p-tau217 ในเลือด และระดับ lactoferrin ในน้ำลายของอาสาสมัครสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน (p-value = 0.028 และ 0.030 ตามลำดับ) ในขณะที่ระดับ NFL ในเลือดไม่แตกต่างกัน (p-value = 0.088) แสดงถึงความเป็นไปได้ที่จะใช้ระดับ p-tau217 ในเลือด และระดับ lactoferrin ในน้ำลายในการคัดกรองกลุ่มตัวอย่างในคนไทย



รูปภาพที่ 24 แสดงระดับ p-tau217 ในเลือดของอาสาสมัครแต่ละคนแบ่งตามระยะของโรคทางปรีชานปัญหา (A) และความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน Global CDR (B) โดยมีเส้นแนวนอนสีเทาแสดงถึงค่าอ้างอิงของระดับ p-tau217 ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งค่าอ้างอิงดังกล่าวได้จากกลุ่มตัวอย่างจากคลินิกความจำที่ได้รับการตรวจพยาธิสภาพ (A-B) และความสัมพันธ์ระหว่างระดับ p-tau217 ในเลือดกับคะแนนแบบทดสอบ MoCA (C) และ MMSE (D) โดยมีเส้น linear regression แสดงถึงความสัมพันธ์ (C-D)

*สัดส่วนของอาสาสมัครแบ่งตามความเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อม และจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่แก้ไขได้*

จากข้อมูลของอาสาสมัครทั้ง 144 คน มีจำนวน 95 คนที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อมและได้ตรวจวัดระดับ p-tau217 ในเลือดแล้ว หากพิจารณาพร้อมกับจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่อาสาสมัครแต่ละคนมี จะสามารถแบ่งกลุ่มของอาสาสมัครได้ตามความเสี่ยงของสมองเสื่อม (วัดจากระดับ p-tau217 ในเลือด ระยะเวลาของโรค (82)) และความเป็นไปได้ในการป้องกัน (วัดจากจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่ปรับแก้ไขได้) โดยพบว่า มีผู้ที่มีความเสี่ยงสูงรวมกันสามารถป้องกันได้มาก (p-tau217 > 0.24 pg/mL และมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 2 อย่าง) อยู่ร้อยละ 9.5 ซึ่งนับเป็นกลุ่มเป้าหมายหลักของนโยบายสุขภาพต่าง ๆ ที่มุ่งเน้นการแก้ไขปัจจัยเสี่ยง ในทางกลับกัน มีอาสาสมัครอยู่ร้อยละ 8.4 ซึ่งมีความเสี่ยงต่ำและไม่มีปัจจัยเสี่ยงให้แก้ไข เป็นกลุ่มที่การดำเนินนโยบายต่าง ๆ อาจเกิดประโยชน์ไม่มาก และกลุ่มที่น่าสนใจอีกกลุ่มคือกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงแต่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่ปรับแก้ไขได้น้อย กลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่อาจต้องป้องกันด้วยวิธีอื่น อาทิเช่น ด้วยยา disease modifying therapies (DMT) โดยข้อมูล ณ ปัจจุบันยังเจอเพียง 1 คน จาก 95 คน จึงยังประมาณสัดส่วนจริง ๆ ได้ลำบาก แสดงดังรูปภาพที่ 25 แสดงการกระจายตัวของอาสาสมัคร แบ่งตามความเสี่ยงและความเป็นไปได้ในการป้องกันโรค



**รูปภาพที่ 25** แสดงการกระจายตัวของอาสาสมัคร แบ่งตามความเสี่ยงและความเป็นไปได้ในการป้องกันโรค 95 คนแรกที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อมและตรวจระดับ p-tau217 ในเลือดแล้ว โดยแบ่งตามความเสี่ยงและความเป็นไปได้ในการป้องกัน โดยสีเหลืองสดแสดงถึงกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและยังสามารถป้องกันได้มากด้วยการมุ่งเน้นการแก้ไขปัจจัยเสี่ยง (ร้อยละ 9.5) สีเหลืองหม่นแสดงถึงกลุ่มที่มีความเสี่ยงน้อยลงมา แต่ก็ยังสามารถป้องกันได้ด้วยการแก้ไขปัจจัยเสี่ยง สีเทาแสดงถึงกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงแต่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่ปรับแก้ไขได้น้อย และสีกรมท่าแสดงถึงกลุ่มมีความเสี่ยงต่ำและไม่มีปัจจัยเสี่ยงให้แก้ไข (ร้อยละ 8.4)

ตารางที่ 17 สรุปผลการศึกษาในโครงการศึกษาการเกิดและการดำเนินของโรคทางปริชานปัญญาตามวัตถุประสงค์ของโครงการแต่ละข้อ

วัตถุประสงค์ของโครงการ	ผลการศึกษา	
	Output	Outcomes
เพื่อหาแนวทางในการทำนายการเสื่อมถอยของปริชานปัญญาอย่างแม่นยำ โดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพและข้อมูลอื่น ๆ	ขณะนี้สามารถเก็บข้อมูล baseline ได้ 144 คน ซึ่งรวมถึงตัวอย่างเลือดและผลตรวจแบบทดสอบทางปริชานปัญญา	เมื่อติดตามอาสาสมัครเหล่านี้ตามแผนจะสามารถระบุอาสาสมัครที่มีความเสื่อมถอยและสามารถศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพที่แยกอาสาสมัครเหล่านี้จากคนที่มีอาการคงที่ โดยใช้โมเดลทางคณิตศาสตร์
เพื่อศึกษาการดำเนินโรคทั่วไป (natural history) ของโรคทางปริชานปัญญา ในบริบทของประเทศไทย และปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการดำเนินโรสดังกล่าว	ขณะนี้สามารถเก็บข้อมูล baseline ได้ 144 คน ซึ่งมีข้อมูลปัจจัยแวดล้อมต่าง ๆ ครบถ้วนดังแสดง รวมถึงมีแผนที่จะติดตามการดำเนินโรคต่อไป	องค์ความรู้เกี่ยวกับระบาดวิทยาของโรคทางปริชานปัญญาในไทย ซึ่งอาจครอบคลุมปัจจัยด้านสังคมที่แตกต่างกับประเทศอื่น
เพื่อก่อตั้งคลังข้อมูลและตัวอย่างทางชีวภาพคุณภาพสูงและสามารถใช้ศึกษาวิจัยต่อได้ในอนาคต	มีตัวอย่างเลือด 144 คน คนละประมาณ 30 มิลลิลิตร รักษาตามมาตรฐานสากล (153) รวมถึง “เอกสารแสดงความยินยอมแบบเปิดกว้าง เพื่อเก็บรักษาข้อมูลและตัวอย่างชีวภาพไว้สำหรับการวิจัยในอนาคต” ลงนามโดยอาสาสมัครทั้งหมด	สามารถขยายผลต่อยอดในการทดสอบตัวชี้วัดชีวภาพอื่น ๆ และได้โดยไม่ต้องเก็บข้อมูลซ้ำ
เพื่อศึกษาแนวทางการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในการทำนายพยาธิสภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาท ซึ่งจะมีความสำคัญเมื่อมียารักษาที่มีประสิทธิภาพ	ผลการศึกษาในคลินิกความจำพบว่า ระดับ p-tau217 ในเลือดสามารถวินิจฉัย AD ได้ด้วย AUC 0.94 (95% CI 0.90-0.98) ซึ่งจะได้ความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 90.3 และ 92.0 ตามลำดับ	แนวทางในการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในเวชปฏิบัติหรือการคัดกรองประชาชนทั่วไปที่มีความเสี่ยง

### สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

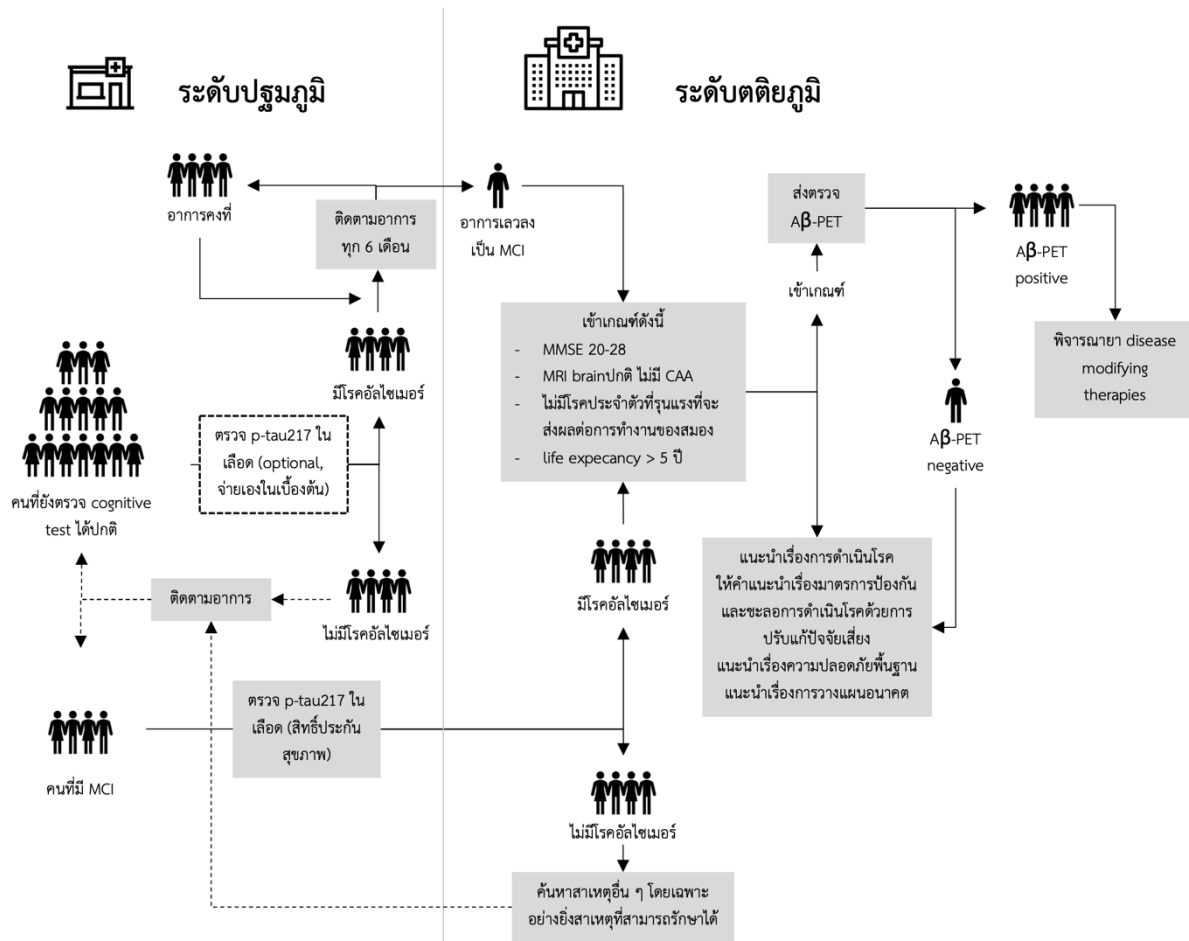
สรุปความคืบหน้าในช่วงปี 2566 นี้ ผู้วิจัยได้ดำเนินการต่อเนื่องจากปีก่อน ๆ เพื่อหาวิธีวัดตัวชี้วัดชีวภาพโปรตีนอัลไซเมอร์ในเลือดด้วยอุปกรณ์ LC-MS ซึ่งคาดว่าน่าจะมีความแม่นยำสูงกว่าและราคาถูกกว่าการใช้ชุดตรวจ immunoassay สำเร็จรูปหากทำสำเร็จ ผู้วิจัยได้ดำเนินการทดสอบความแม่นยำของชุดตรวจระดับ p-tau217 ในเลือดด้วยวิธี electrochemiluminescence แล้ว พบว่ามีความแม่นยำสูงเมื่อใช้ PET หรือ CSF เป็นมาตรฐานอ้างอิง โดยหากใช้จุดตัดที่ 0.24 pg/mL ตัวชี้วัดชีวภาพนี้จะมีควมไวถึงร้อยละ 90.3 และความจำเพาะร้อยละ 92.0 ตามลำดับในการวินิจฉัยพยาธิสภาพของ AD ผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมาซึ่งพบว่า ระดับ p-tau217 ในเลือด แม้ว่าจะวิธีทางชีวเคมีใด สามารถแยกผู้ป่วยกลุ่ม AD จากกลุ่มที่ไม่มีพยาธิสภาพของ AD ด้วยความแม่นยำ AUC 0.92-0.96 (74, 75, 154)

ในการศึกษาอาสาสมัครเพื่อติดตามในระยะยาว ผู้วิจัยได้ริเริ่มเก็บข้อมูลจากอาสาสมัครซึ่งเป็นตัวแทนของประชากรผู้สูงอายุไทยในระยะต่าง ๆ ตั้งแต่ไม่มีอาการไปจนถึงมีอาการระดับสมองเสื่อม ซึ่งในช่วง 6-7 เดือนแรก ผู้วิจัยสามารถรวบรวมได้ร้อยละ 16 ของอาสาสมัครทั้งหมดที่ตั้งเป้าหมายไว้ โดยมีข้อมูลพื้นฐานข้อมูลคุณภาพชีวิต ปัจจัยเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม ผลตรวจตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ ในเลือดและในสิ่งส่งตรวจอื่น ๆ และผลการทำแบบทดสอบทางปริชานปัญญา ซึ่งสามารถนำมาให้ประมาณความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อมในอนาคต

ทั้งนี้ ข้อมูลทางระบาดวิทยาเหล่านี้ที่เก็บจากอาสาสมัครซึ่งเป็นตัวแทนของประชากรผู้สูงอายุไทยจึงเป็นข้อมูลที่สามารถใช้ในการพิจารณาและเสนอแนะเชิงนโยบายได้ ยกตัวอย่างเช่น สำคัญ (ร่าง) แนวทางการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมที่จะได้รับยา DMT ฯลฯ

### ตัวอย่าง (ร่าง) แนวทางการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมที่จะได้รับยา DMT ที่อาจเกิดได้จากข้อมูลในการศึกษานี้

ด้วยหลักฐานทางการแพทย์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยาในกลุ่ม DMT ที่ผ่านการศึกษาในเฟส 3 และพบว่าทำให้เกิดผลลัพธ์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (clinically significant outcomes) ยังมีเพียงยาในกลุ่ม monoclonal antibodies ต่อ A $\beta$  ได้แก่ยา lecanemab และ donanemab ทั้งนี้ยาดังกล่าวมีราคาสูงมาก ผลการรักษายังไม่มากมาย และมีผลข้างเคียงที่อันตรายได้ จึงจำเป็นต้องคัดเลือกคนที่มีโอกาสได้ประโยชน์มากที่สุด และโอกาสเกิดโทษน้อยที่สุดอย่างเคร่งครัด เพื่อให้การใช้มีประสิทธิภาพคุ้มค่า ดังนั้น ผู้วิจัยขอยกตัวอย่างข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย ในการผลักดันให้ประชากรเข้าถึงการรักษาได้ง่ายขึ้น โดยประโยชน์ของการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในเลือด คือการคัดกรองคนไข้ที่ไม่มี AD ออก ทำให้ไม่จำเป็นต้องทำ PET (ซึ่งแพงกว่าเลือด 10 เท่า) ทุกคน เพื่อจะให้ทราบว่าสามารถใช้และ/หรือจะได้ประโยชน์จาก DMT หรือไม่ นับว่าเป็นการลดความเหลื่อมล้ำในการเข้าถึงยา เพราะหากไม่สามารถตรวจเลือดได้ จะมีเพียงน้อยคนที่มีกำลังทรัพย์ในการตรวจ PET ทำให้ไม่สามารถเข้าถึง DMT ได้โดยปริยาย ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้ร่างสรุปแนวทางการคัดกรองดังกล่าว แสดงในรูปภาพที่ 26 อย่างไรก็ดี แนวทางนี้เป็นเพียงตัวอย่างให้เห็นว่าจะใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดได้อย่างไร เพราะอ้างอิงจากการศึกษาล่าสุดของยาเพียงสองชนิด จึงเหมาะสมกับยาเพียงสองชนิดนี้ด้วยข้อมูล ณ ขณะนี้ และมีโอกาสสูงที่จะเปลี่ยนแปลงตามข้อมูลงานวิจัยต่าง ๆ ที่จะถูกเผยแพร่ในอนาคต โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลการศึกษานายาชนิดอื่น ๆ ในกลุ่มอื่น ๆ รวมถึงผลการรักษาของโครงการนี้ด้วย



รูปภาพที่ 26 แผนภาพสรุป ตัวอย่าง (ร่าง) แนวทางการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมที่จะได้รับยา disease modifying therapy โดยใช้ตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในเลือด

## VI. โครงการที่ 4 โครงการตรวจหาโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วย normal pressure hydrocephalus เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ventriculoperitoneal shunt

### เป้าหมายและวัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ (ทั้งใน CSF หลังและอื่น ๆ) ในผู้ป่วยที่สงสัยและได้รับการประเมินเพื่อทำนายการตอบสนองต่อ ventriculoperitoneal shunt (VPS) วัดความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพดังกล่าวรวมถึงความสามารถในการทำนายการตอบสนองต่อ VPS เพื่อเป็นแนวทางในการประเมินผู้ป่วยที่สงสัย normal pressure (NPH) ที่มีมาตรฐานในอนาคต

### ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ต้องการศึกษาได้แก่ผู้ป่วย NPH ในประเทศไทย โดยจะศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นกลุ่มตัวอย่าง

#### รูปแบบการศึกษา

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้า (prospective cohort study)

#### การสรรหาอาสาสมัคร

แหล่งที่มาของผู้ป่วยตัวอย่างคือ

1. คลินิกศัลยกรรมประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. คลินิกอายุรกรรมประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคพาร์กินสัน และกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### เกณฑ์การคัดเข้า

- ก. เข้าได้กับ possible idiopathic NPH ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus ค.ศ. 2012 (163)
- ข. กำลังจะทำการทดลองระบาย CSF เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการทำ VPS (ส่วนมากทำโดย tap test หรือ infusion test)
- ค. ผู้ป่วยอายุไม่ต่ำกว่า 18

#### เกณฑ์การคัดออก

- ก. ผู้ป่วยมีข้อห้ามของการเจาะระบาย CSF
- ข. ไม่มียินยอมผ่าตัดใส่ท่อระบายน้ำแต่แรก

#### การประมวลผล

ตัวแปรต่าง ๆ และเครื่องมือที่ใช้วัดในโครงการนี้เป็นดังแสดงในตารางที่ 18

ตารางที่ 18 การสังเกตและการวัดของโครงการตรวจหาตัวชี้วัดชีวภาพในผู้ป่วย NPH

ตัวแปรในการวิจัยนี้		เครื่องมือวัด
<b>ตัวแปรอิสระ</b>		
ก่อนทดลองระยะบายน้ำ	iNPH grading scale	อายุรแพทย์ระบบประสาท
	การตรวจวิเคราะห์ MRI	รังสีแพทย์ระบบประสาท voxel based morphometry
	Montreal Cognitive Assessment	ระบบดิจิทัล (tablet-based) โดยอายุรแพทย์ระบบประสาท หรือนักจิตวิทยาคลินิก
	แบบสอบถาม ICIq	ศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ
	ตัวแปรต่าง ๆ ทางปัสสาวะพลศาสตร์	ตรวจ urodynamic studies สาขาศัลยกรรมทางเดินปัสสาวะ
ก่อนและหลังทดลองระยะบายน้ำ	ปริมาณการเคลื่อนไหวเฉลี่ย 7 วัน	อุปกรณ์นาฬิกาข้อมือตรวจจับความเร่ง (actigraphy)
	ลักษณะท่าทางการเดิน อัตราเร็วและองศาต่าง ๆ	นำคลิปวีดีโอผู้ป่วยเดินระยะ 5 เมตร มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Kinovea
	Go/no-go test	ระบบดิจิทัล (tablet-based) โดยอายุรแพทย์ระบบประสาท หรือนักจิตวิทยาคลินิก
	Conjunction search test	ระบบดิจิทัล (tablet-based) โดยอายุรแพทย์ระบบประสาท หรือนักจิตวิทยาคลินิก
ขณะระยะบายน้ำ	ความดันและอัตราไหลของ CSF	Infusion test โดยศัลยแพทย์ระบบประสาท
	ระดับ p-tau181 ใน CSF	ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Germany)
	ระดับ A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ใน CSF	ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Germany)
	CSF $\alpha$ -synuclein RT-QuIC	ตามรายละเอียดข้างต้น
<b>ตัวแปรตาม</b>		
ทุก ๆ 3 เดือนหลังผ่าตัด	iNPH grading scale	อายุรแพทย์ระบบประสาท
	แบบสอบถาม ICIq	ศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ
	ลักษณะท่าทางการเดิน อัตราเร็วและองศาต่าง ๆ	นำคลิปวีดีโอผู้ป่วยเดินระยะ 5 เมตร มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Kinovea
	Montreal Cognitive Assessment	ระบบดิจิทัล (tablet-based) โดยอายุรแพทย์ระบบประสาท หรือนักจิตวิทยาคลินิก
	Go/no-go test	ระบบดิจิทัล (tablet-based) โดยอายุรแพทย์ระบบประสาท หรือนักจิตวิทยาคลินิก
	Conjunction search test	ระบบดิจิทัล (tablet-based) โดยอายุรแพทย์ระบบประสาท หรือนักจิตวิทยาคลินิก
<b>ตัวแปรที่ต้องควบคุม</b>		
แทรก	อายุ	คำนวณจากวันเกิด
	ดรชเนืวมวลกาย	คำนวณจากน้ำหนักและส่วนสูง ซึ่งจะวัดในวันที่เก็บข้อมูล

ตัวแปรในการวิจัยนี้	เครื่องมือวัด
การทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate)	วัดค่า serum creatinine และคำนวณด้วยสมการ 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
โรคประจำตัว	ซักถามโดยแพทย์ (มี/ไม่มี)

ตัวย่อ: A $\beta$ , amyloid- $\beta$ ; CSF, cerebrospinal fluid; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IClq, International Consultation on Incontinence questionnaires; NPH, normal pressure hydrocephalus; p-tau, phosphorylated tau; RT-QuIC, real-time quaking-induced conversion.

*การวิเคราะห์ทางสถิติ*

- ข้อมูลลักษณะพื้นฐาน ถูกนำเสนอเป็นค่ามัธยฐาน และเป็นเปอร์เซ็นต์
- ข้อมูลที่ไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ สำหรับ voxel based MRI และการทดสอบชีวเคมีแปลงด้วยการใช้การถดถอยเชิงเส้นด้วยวิธี lasso linear regression [14]
- การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ กับผลต่างของมูมงอเข้าและมูมงอออก เวก่อนและหลังการทดลองระบายน้ำ โดยอาศัย Spearman Rank Correlation
- ในผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการทำ VPS ผู้ป่วยที่คัดกรองพบโรคความเสื่อมของระบบประสาทจะถูกวิเคราะห์เทียบกับผู้ที่คัดกรองไม่พบ เพื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดโดยใช้หลักการ survival analysis คือ Cox-proportional hazard model คำนวณ hazard ratio ระหว่างสองกลุ่ม

*ขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา*

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ประเมินตัวชี้วัดทางชีวภาพใน CSF ในการทำนายการตอบสนองต่อ VPS ด้วยการทำอัตรารอด อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่พยายามทำนายการตอบสนองต่อ VPS โดยพิจารณาจากตัวชี้วัด AD พบว่าจากผู้ที่ได้รับการทำ VPS 36 คน มีผู้ที่ตอบสนอง 25 คน และตัวชี้วัดที่ดีที่สุดคือ อัตราส่วนของ A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ซึ่งสามารถทำนายการตอบสนองด้วย AUC 0.804 ทั้งนี้ การศึกษานี้ใช้นิยามการตอบสนองคือผลการตรวจทางพุทธิปัญญาไม่เลวลงเมื่อติดตาม 2 ปีหลังผ่าตัด (155) ในขณะที่การศึกษาในโครงการที่ 4 นี้ตั้งใจวัดผลเรื่องการเดินซึ่งเป็นปัญหาหลักของผู้ป่วย NPH

อย่างไรก็ดี ผู้วิจัยไม่สามารถหาการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์ รูปแบบการวิจัย และวิธีการวัดผลเหมือนกับโครงการนี้ได้ ผู้วิจัยจำเป็นต้องใช้ผลการศึกษาดังกล่าวเพื่อคำนวณขนาดตัวอย่างภายใต้ข้อตกลงร่วมกัน ว่า NPH เป็นโรคที่ก่อให้เกิดอาการเรื่องพุทธิปัญญาได้เช่นเดียวกับเรื่องการเดิน และต้องคำนึงว่ามีโอกาสทำให้ได้ขนาดตัวอย่างที่ไม่ได้เหมาะสม อำนาจไม่เพียงพอ เมื่อวัดผลการตอบสนองด้วยตัวแปรต่าง ๆ ของการเดิน

ผู้วิจัยได้ใช้ easyROC webtool เพื่อคำนวณขนาดตัวอย่าง (196, 197) เพื่อให้ได้อัตราของ type I error เท่ากับ 0.05 และอำนาจการทดสอบ 0.9 โดยสมมติว่า AUC เท่ากับ 0.804 และ allocation ratio เท่ากับ 0.44 (คำนวณจาก (36-25)/25 ตามการศึกษาดังกล่าว) จำนวน N ที่เหมาะสมเท่ากับ 28.8 หมายความว่าผู้วิจัยจะต้องรวบรวมอาสาสมัครอย่างน้อย 29 คนเพื่อให้ได้อำนาจการทดสอบร้อยละ 90 และค่า two sided p-value เท่ากับ 0.05

โครงการที่ 4 โครงการตรวจหาโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วย NPH เพื่อทำนายการตอบสนองต่อ VPS

### กรอบระยะเวลาของการดำเนินการ

กรอบระยะเวลา ของโครงการนี้คือ 5 ปี นับตั้งแต่ เริ่มการศึกษา เดือนเมษายน พ.ศ. 2564 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2569

### ผลการศึกษา

#### ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัคร

จากอาสาสมัครทั้งหมด 13 คน ที่มีข้อมูลการตรวจการเดินก่อนและหลังทดลองระบายน้ำ มีมัธยฐานอายุ 72 ปี (IQR 63-75) และเป็นผู้หญิงร้อยละ 23.1 ระดับการศึกษา 16 ปี (IQR 9, 16) ค่ามัธยฐานสำหรับ NPH scale ซึ่งเป็นการประเมินความรุนแรงของการเดิน อาการทางปรีชานปัญญา และการปัสสาวะ คือ 8 (IQR 7, 9) จากคะแนนเต็ม 15 อาสาสมัครร้อยละ 69.2 มีลักษณะทาง MRI ที่เข้าได้กับ disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH) **ตารางที่ 19**

ตารางที่ 19 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้งหมด 13 คน

	อาสาสมัครทั้งหมด (N=13)
อายุ, ปี	72 (63, 75)
เพศหญิง (%)	3 (23.1)
การศึกษา, ปี	16 (9, 16)
NPH scale	8 (7, 9)
Gait disturbance scale	2 (2, 4)
Dementia scale	2 (1, 3)
Incontinence scale	3 (2, 4)
MOCA	23 (17.75, 23.75)
ลักษณะทาง MRI	
DESH (%)	9 (69.2)
Evan's index	0.34 (0.33, 0.3575)
Normalized WMH volume, cm <sup>3</sup>	0.00613 (0.0002516, 0.0139164)
Normalized total ventricular volume, cm <sup>3</sup>	0.029 (0.02165, 0.03428)
CSF outflow resistance, mmHg/mL/min	10.22 (8.86, 18.74)
$\alpha$ -synuclein RT-QuIC ได้ผลบวก (%)	3 (23.1)
$\alpha$ -synuclein RT-QuIC median fluorescence, RFU	6010 (5360, 13596)
CSF A $\beta$ 42/40 ratio	0.192 (0.17557, 0.22987)
CSF p-tau, pg/mL	23.7 (10.20, 32.70)
ผลต่างของมูมงอเข้าก่อนและหลังทดลองระบายน้ำ, องศา	-15.4 (-21.7, -14.0)
ผลต่างของมูมงอข้อเท้าก่อนและหลังทดลองระบายน้ำ, องศา	-16.0 (-20.0, -4.7)

หมายเหตุ: แสดงค่ามัธยฐาน (interquartile range) หรือจำนวนตัวอย่าง (ร้อยละ) หากที่ระบุ

ตัวย่อ: NPH, normal pressure hydrocephalus; MOCA, The Montreal cognitive assessment; DESH, disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus; WMH, white matter hyperintensities; eTIV, mean estimated intracranial volume; RFU, relative fluorescent unit; CSF, cerebrospinal fluid; A $\beta$ 42/40, Amyloid beta 42/40

#### ผลต่างของมูมงอเข้าและมูมงอข้อเท้าก่อนและหลังการทดลองระบายน้ำ

จากการวัดมูมงอเข้าและข้อเท้าด้วย Kinovea อาสาสมัครส่วนใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นชัดเจนหลังการระบายน้ำ กล่าวคือ จากการเดินที่มีลักษณะแข็งที่อเหยียดขาที่พบได้บ่อยใน NPH พบว่าการเดินมีลักษณะงอมากขึ้น (มูมลดลง) (ตารางที่ 19) โดยแนวโน้มการงอของเข้าและข้อเท้าไปในทิศทางเดียวกัน การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ชัดเจนระหว่างการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ ตามที่แสดงใน Spearman's rho เท่ากับ 0.92 ( $p < 0.001$ )

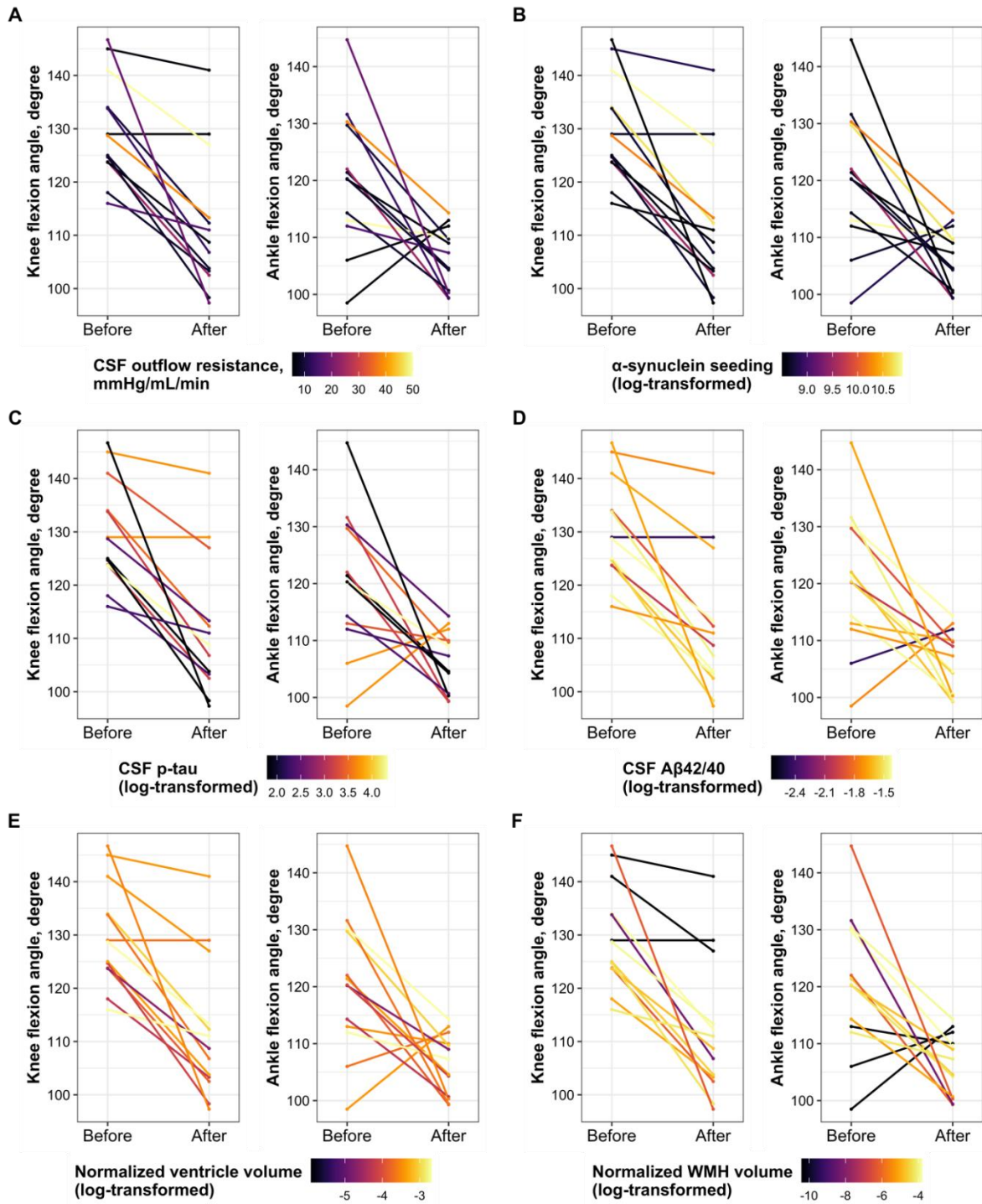
*ความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ กับการเดินที่ดีขึ้นหลังการระบายน้ำ*

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ กับการการเดินที่ดีขึ้นพบว่า ระดับ p-tau181 ใน CSF มีแนวโน้มไปในทิศทางสัมพันธ์กับมุมมองเข้าและข้อเท้าที่ลดลง แม้ว่าอาจยังไม่ถึงจุดที่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับตัวชี้วัดชีวภาพอื่น ๆ ยังไม่พบว่ามีนัยสำคัญมากนัก จึงยังอาจสรุปไม่ได้ ทั้งนี้ ความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ กับการเดินที่ดีขึ้น แสดงใน **ตารางที่ 20** และ **รูปภาพที่ 27** ทั้งนี้ขนาดกลุ่มตัวอย่างในโครงการนี้ไม่เพียงพอที่จะสรุปผลได้ มีสาเหตุจากความยากลำบากในการเก็บข้อมูลของอาสาสมัครแต่ละคน ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญและศูนย์ความเป็นเลิศหลากหลายสาขาในอาสาสมัครหนึ่งคน ทำให้มีอาสาสมัครเพียงไม่กี่คนที่ได้เก็บข้อมูลครบทุกตัวแปรที่วางแผนไว้ อีกทั้งมีอาสาสมัครน้อยคนที่ยินยอมรับการผ่าตัด VPS และ/หรือมาตรวจติดตามในโครงการ ทำให้ยังสามารถสรุปผลได้เพียงแบบ cross-sectional

**ตารางที่ 20** แสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ และการเดินที่ดีขึ้น ซึ่งวัดจากมุมของเข้าและข้อเท้าที่ลดลงหลังจากทดลองระบายน้ำ

	$\Delta$ knee's angle		$\Delta$ ankle's angle	
	Rho	p-value	Rho	p-value
Evan's index	-0.3983498	0.1776	-0.3291918	0.2721
Z-Evan's index	-0.1939125	0.5256	-0.2576266	0.3955
Normalized WMH volume	-0.309397	0.3036	-0.3149219	0.2946
Normalized total ventricular volume	0.09340659	0.7646	-0.01648352	0.9639
CSF outflow resistance	-0.3351648	0.2631	-0.4505495	0.1247
$\alpha$ -synuclein RT-QuIC median fluorescence	0.04395604	0.8918	0.08241758	0.7925
CSF $A\beta$ 42/40 ratio	-0.3736264	0.2094	-0.4230769	0.1516
CSF p-tau	0.4917202	0.08788	0.4806703	0.09637

WMH, white matter hyperintensities;  $A\beta$ 42/40, Amyloid beta 42/40; RT-QuIC, real-time quaking-induced conversion



รูปภาพที่ 27 มุมของเข่าและข้อเท้าที่เปลี่ยนไปหลังจากการทดลองระบายน้ำของอาสาสมัครแต่ละคนร่วมกับค่าตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ ซึ่งแสดงโดยสีของเส้นแต่ละเส้น

### สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

ผลการศึกษาดำเนินการวิจัยของโครงการนี้คือ กล่าวคือเพื่อศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ (ทั้งใน CSF หลังและอื่น ๆ) ในผู้ป่วยที่สงสัยและได้รับการประเมินเพื่อทำนายการตอบสนองต่อ ventriculoperitoneal shunt (VPS) วัดความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพดังกล่าวรวมถึงความสามารถในการทำนายการตอบสนองต่อ VPS เพื่อเป็นแนวทางในการประเมินผู้ป่วยที่สงสัย normal pressure (NPH) ที่มีมาตรฐานในอนาคต จากการศึกษาวิเคราะห์ผลตรวจวัดทางชีวภาพของอาสาสมัคร NPH พบว่า CSF p-tau181 มีแนวโน้มว่าส่งผลต่อการตอบสนองต่อการระบายน้ำของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย แสดงถึงความเกี่ยวข้องของพยาธิสภาพของ AD ต่อพยาธิสรีรวิทยาของ NPH สอดคล้องกับการศึกษาบางการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าพยาธิสภาพของ AD มีผลต่ออาการของ NPH (155) ในขณะที่ พยาธิสภาพของ  $\alpha$ -synuclein มีผลไม่ชัดเจน หรือมีผลน้อยกว่า (156) ทั้งนี้ ในการศึกษาต่อ ๆ ไป อาจพิจารณารวบรวมอาสาสมัครเพิ่มเติมเพื่อให้มี statistical power มากขึ้นในการยืนยัน ทั้งผลของพยาธิสภาพ AD และ synucleinopathies

การศึกษานี้มีประโยชน์ในทางคลินิก เพราะองค์ความรู้เรื่องบทบาทของพยาธิสภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาทต่ออาการของ NPH อาจนำมาสู่การปรับปรุงแนวทางปฏิบัติ อาทิเช่น ใช้ตัวชี้วัดชีวภาพที่หลากหลายมาช่วยทำนายว่าใครควรได้รับการรักษาด้วย VPS ทั้งนี้ ด้วยข้อจำกัดเรื่องการเก็บข้อมูลและการติดตามผู้ป่วยดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น ผู้วิจัยมีความเห็นว่าการศึกษาไม่สามารถดำเนินการต่อให้เกิดประโยชน์และคุ้มค่ากับทุนวิจัยที่ต้องใช้ อย่างไรก็ตาม ยังมีการใช้ประโยชน์จากองค์ความรู้ที่ได้จากการเก็บข้อมูลที่ผ่านมาตั้งแต่เริ่มโครงการ เช่น ผลการศึกษาในโครงการได้รับการคัดเลือกให้นำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์ ชื่อเรื่อง A proposed scheme for comprehensive and systematic evaluation of normal pressure hydrocephalus. และงานประกวดผลงานวิจัยแพทย์ประจำบ้าน สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย ประจำปีการศึกษา 2567 โดยผู้วิจัยจะเผยแพร่เป็นบทความในวารสารวิชาการต่อไป

## VII. โครงการที่ 5 โครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ neurofilament light chain ในเลือดคนไทย

### เป้าหมายและวัตถุประสงค์

เพื่อหาค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในการวินิจฉัยโรคทางระบบประสาทสำหรับคนไทย ในแต่ละช่วงอายุ

### ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

*ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง*

ประชากรที่ต้องการศึกษาได้แก่คนไทยที่ปราศจากโรคทางระบบประสาท

*รูปแบบการศึกษา*

การวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study)

*การสรรหาอาสาสมัคร*

ผู้วิจัยจะใช้ตัวอย่างเลือดในคลังตัวอย่างชีวภาพของอาสาสมัครสี่กลุ่ม ได้แก่ แผนพัฒนาเชิงรุกสุขภาพสมองคนไทย สบายสมองอินซิเอทีฟส์ คลินิกสูงวัยสุขภาพดี โครงการรักษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริซันปัญญา cohort A และอาสาสมัครอายุ 15-60 ปีจากศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

*เกณฑ์การคัดเข้า*

A. แผนพัฒนาเชิงรุกสุขภาพสมองคนไทย สบายสมองอินซิเอทีฟส์

แผนพัฒนาเชิงรุกสุขภาพสมองคนไทย เป็นคลินิกให้บริการแนะนำเรื่องการป้องกันภาวะสมองเสื่อม ร่วมกับตรวจเลือดเพื่อวินิจฉัย AD และตรวจแบบทดสอบทางปริซันปัญญา เพื่อประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะสมองเสื่อม โดยผู้เข้าร่วมทุกคนทราบว่าตัวอย่างเลือดและข้อมูลของตน มีโอกาสที่จะถูกใช้ในงานวิจัยในอนาคต (โดยไม่มีข้อมูลระบุตัวตน)

*เกณฑ์การคัดเข้า*

- ไม่มีประวัติของโรคทางระบบประสาท
- ไม่มีประวัติโรคไตเรื้อรัง
- ตรวจ overall clinical dementia rating ได้ 0.0
- ตรวจ MMSE ได้มากกว่า หรือเท่ากับ 24

*เกณฑ์การคัดออก*

- ไม่ยินยอมให้ใช้ตัวอย่างในการวิจัย

B. คลินิกสูงวัยสุขภาพดี

คลินิกสูงวัยสุขภาพดี ตั้งอยู่ที่อาคาร สธ. ชั้น 4 ผู้ที่เข้ารับบริการในคลินิกนี้ส่วนมากไม่มีโรคประจำตัว ในโครงการยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท: การพัฒนาตัวชี้วัดระดับโมเลกุล ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาค่าความชุกของ AD ที่ยังไม่มีอาการโดยอาศัย

การเก็บตัวอย่างพลาสมาเพื่อวัดระดับ p-tau181 ทั้งนี้ ในโครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ neurofilament light chain ในเลือดคนไทย ผู้วิจัยจะใช้ตัวอย่างที่เหลือจากโครงการก่อนหน้า โดยผู้เข้าร่วมทุกคนทราบว่าตัวอย่างเลือดและข้อมูลของตน มีโอกาสที่จะถูกใช้ในงานวิจัยในอนาคต (โดยไม่มีข้อมูลระบุตัวตน)

เกณฑ์การคัดเข้า

- ไม่มีประวัติของโรคทางระบบประสาท
- ไม่มีประวัติโรคไตเรื้อรัง
- ตรวจ MoCA ได้มากกว่า หรือเท่ากับ 23
- ระดับ p-tau181 ในเลือด < 2.45 pg/mL

เกณฑ์การคัดออก

- ไม่ยินยอมให้ใช้ตัวอย่างในการวิจัย

#### C. ศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริซันปัญญา cohort A

เกณฑ์การคัดเข้า

- อายุมากกว่า 35 ปี
- ได้รับการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องภาวะสมองเสื่อมแล้วว่าไม่มีอาการทางปริซันปัญญา รวมถึงต้องไม่เข้าเกณฑ์ของ MCI ตาม NIA-AA (133)
- สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริซันปัญญา

เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่น ตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดยาเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

#### D. อาสาสมัครอายุ 15-60 ปี (ต้องรวบรวมอาสาสมัครเพิ่ม)

เกณฑ์การคัดเข้า

- อายุมากกว่า 15-60 ปี
- ไม่มีประวัติโรคไตเรื้อรัง
- ไม่มีประวัติของโรคทางระบบประสาท
- แพทย์ระบบประสาทลง clinical record form แล้วพบว่าไม่มีอาการของโรคทางระบบประสาท

เกณฑ์การคัดออก

- มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 หรือมากกว่า 40 kg/m<sup>2</sup>

### การประมวลผล

ตัวแปรหลักของโครงการนี้คือระดับ NFL ในพลาสมา (Simoa® NF-light, Quanterix, Lexington, MA, USA) และอายุของอาสาสมัคร

### การวิเคราะห์ทางสถิติ

เนื่องจากยังไม่มีวิธีการวิเคราะห์ข้อมูลที่เป็นมาตรฐานหรือเป็นที่ยอมรับสำหรับการหาค่าอ้างอิงนี้ ผู้วิจัยจะทำการวิเคราะห์ข้อมูล 2 วิธี ดังนี้:

#### I. Quantile regression

ผู้วิจัยจะนำข้อมูลทั้งหมดมาสร้าง model โดยใช้วิธี quantile regression กำหนด  $\ln$  NFL (natural logarithm of plasma NFL) เป็นตัวแปรตาม และอายุเป็นตัวแปรต้น ซึ่งจะทำให้ได้ค่า 95<sup>th</sup> percentile ตามช่วงอายุ นำมาใช้เป็นค่าอ้างอิงได้

#### II. Reference value for each decade

ผู้วิจัยจะแบ่งอาสาสมัครตามช่วงอายุ (ทุก ๆ สิบปี คือ 10-19, 20-29 ...) ไล่หาค่า 95<sup>th</sup> percentile ของระดับ NFL ของแต่ละช่วงอายุมาเป็นค่าอ้างอิง (threshold for abnormality) โดยอาจรวมช่วงอายุหากได้ค่า NFL ที่ใกล้เคียงกัน เพื่อความง่ายของการใช้งานในคลินิก

### ขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

เนื่องโครงการย่อยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ไม่มีสมมติฐาน อีกทั้งสถิติที่ใช้ศึกษาในงานนี้มีหลายแบบและยังไม่มีวิธีที่เหมาะสมที่สุด จึงไม่มีวิธีประมาณขนาดตัวอย่างที่ชัดเจน โดยผู้วิจัยอ้างอิงจากการศึกษา ก่อน ๆ ทั้งสามการศึกษา ที่มีขนาดตัวอย่าง 1,689, 1,100 และ 1,724 คน (116-118) คิดว่าการศึกษานี้ควรมีขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 1,000 คน

### กรอบระยะเวลาของการดำเนินการ

กรอบระยะเวลาของโครงการนี้คือ 2 ปี นับตั้งแต่ เริ่มการศึกษา เดือนเมษายน พ.ศ. 2566 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2568

## ผลการศึกษา

### ลักษณะและข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่รวบรวมได้

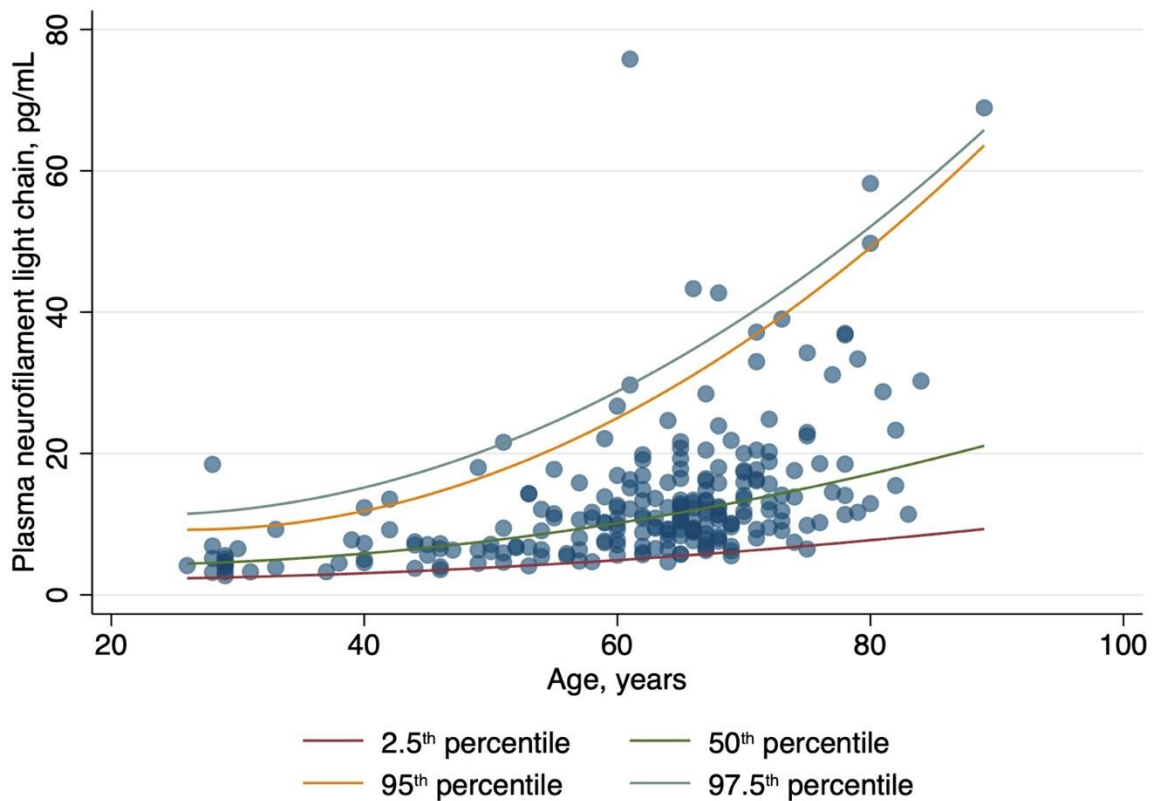
สำหรับความคืบหน้าของโครงการนี้ในปีแรก ขณะนี้ผู้วิจัยสามารถเก็บข้อมูลอาสาสมัครสุขภาพดีได้ 233 คน จากแผนพัฒนาเชิงรุกสุขภาพสมองคนไทย สบายสมองอินซิเอทีฟส์ คลินิกสูงวัยสุขภาพดี และโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริซันปัญญา cohort A โดยมีค่ามัธยฐานอายุ 65 ปี (IQR: 56.0-69.0) เป็นเพศหญิงร้อยละ 72.5 ละมีค่ามัธยฐานคะแนน median Montreal Cognitive Assessment ที่ 27 (IQR: 25.0-28.0), ค่ามัธยฐานคะแนน Mini-Mental State Examination 29.0 (IQR: 28.0-30.0) และระดับการศึกษา 16.0 ปี (IQR: 16.0-18.0)

อย่างไรก็ดี ยังมีจำนวนอาสาสมัครในช่วง 15-60 ปีน้อย ไม่เพียงพอที่จะสรุปผล ซึ่งมีสาเหตุมาจากความล่าช้าในการขอการรับรองจริยธรรม ทั้งนี้ โครงการนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยตั้งแต่วันที่ 3 สิงหาคม พ.ศ.2566 (Med Chula IRB 465/66) โดย ผู้วิจัยตั้งใจจะเก็บตัวอย่างจากอาสาสมัครในช่วงอายุนี้นี้มาจากคนที่มา

บริจาคเลือดจากศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยมาทราบในภายหลังว่า ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติไม่อนุญาตให้ดำเนินโครงการที่ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการภายนอกศูนย์ จึงจำเป็นต้องยื่นข้อเสนอโครงการให้คณะกรรมการจริยธรรมของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติพิจารณาอีกครั้ง ก่อนเข้าไปเก็บตัวอย่างอาสาสมัครได้

ค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดีจาก *quantile regression*

รูปภาพที่ 28 แสดงระดับ NFL ในเลือดและอายุของอาสาสมัครแต่ละคน ร่วมกับเส้นที่แสดงถึงค่าอ้างอิงในแต่ละอายุ โดยวิเคราะห์ด้วยวิธี *quantile regression* (118) ซึ่งโดยหลักการของเคมีคลินิกทั่ว ๆ ไป จะถือว่าจุดตัดที่เหมาะสมจะใช้เป็นค่าอ้างอิงคือ percentile ที่ 95 หรือ 97.5 ตามระดับความไว/ความจำเพาะเจาะจงที่เหมาะสมกับสถานการณ์ทางคลินิกที่ใช้ตัวชี้วัดชีวภาพ

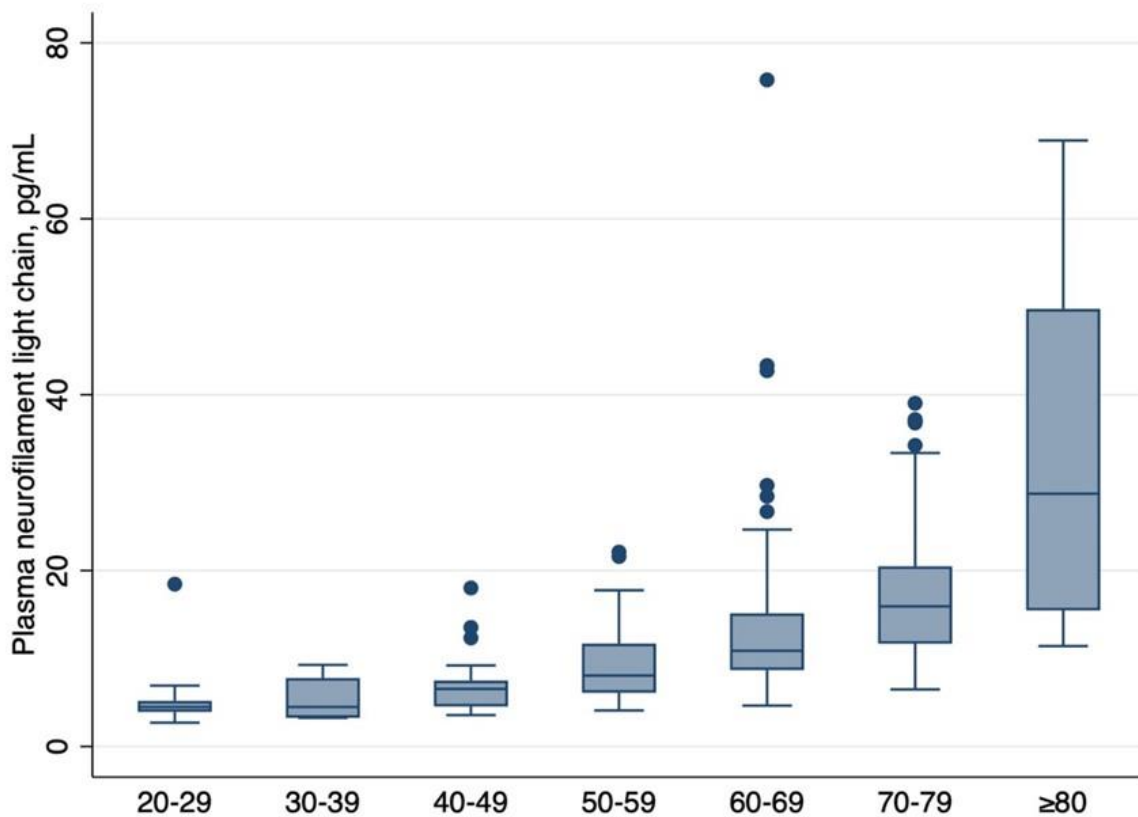


รูปภาพที่ 28 ระดับ NFL ในเลือดและอายุของอาสาสมัครแต่ละคน ร่วมกับเส้นที่แสดงถึงค่าอ้างอิงในแต่ละอายุ โดยวิเคราะห์โดยใช้วิธี *quantile regression* ตามแบบการวิเคราะห์ของ Bornhorst JA และคณะ (2022)

ค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดีแบ่งตามช่วงอายุ

การใช้ค่าอ้างอิงที่ต้องอาศัยสมการอาจทำให้ใช้จริงในทางคลินิกได้ยาก เนื่องจากผู้ใช้ต้องมีอุปกรณ์ที่คำนวณได้ หรือห้องปฏิบัติการต้องคำนวณให้ในแต่ละครั้ง ทำให้แพทย์ต้องมีความคุ้นเคยกับตัวชี้วัดชีวภาพนั้นก่อนจะใช้ได้อย่างคล่องแคล่ว อีกวิธีที่มักใช้ในเคมีคลินิกคือการแบ่งอายุของอาสาสมัครเป็นช่วง ๆ โดย assume ว่าอาสาสมัครในช่วงอายุเดียวกันน่าจะมีระดับ NFL ใกล้เคียงกัน ซึ่งอาจทำให้ใช้ตัวชี้วัดชีวภาพนี้ได้สะดวกขึ้น โดยผู้วิจัยได้ลองวิเคราะห์โดยการแบ่งอาสาสมัครตามช่วงอายุ และเปรียบเทียบระดับ NFL ในเลือดของแต่ละช่วงอายุ แสดงดังรูปภาพที่ 29

ทั้งนี้ หากพิจารณา percentile ที่ 95 และ 97.5 ของอาสาสมัครตามช่วงอายุ จะได้ค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในเลือดคนไทยสุขภาพดีดังแสดงในตารางที่ 21



รูปภาพที่ 29 ระดับ NFL ในเลือดของอาสาสมัครแต่ละคนแบ่งตามช่วงอายุ (ทุก 10 ปี)

**ตารางที่ 21** ค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในเลือดของอาสาสมัครคนไทยแบ่งตามช่วงอายุ

ช่วงอายุ, ปี	จำนวนอาสาสมัคร (รวม = 233)	จุดตัดค่าอ้างอิงตามช่วงอายุ, pg/mL
Percentile ที่ 95.0		
20 ถึง <30	13	18.5
30 ถึง <40	7	9.3
40 ถึง <50	19	18.0
50 ถึง <60	35	21.6
60 ถึง <70	103	26.7
70 ถึง <80	47	37.0
80 ขึ้นไป	9	68.9
Percentile ที่ 97.5		
20 ถึง <30	13	18.5
30 ถึง <40	7	9.3
40 ถึง <50	19	18.0
50 ถึง <60	35	22.1
60 ถึง <70	103	42.7
70 ถึง <80	47	37.2
80 ขึ้นไป	9	68.9

### สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

สรุปความคืบหน้าในโครงการนี้ ผู้วิจัยได้รวบรวมตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดีที่ไม่มีโรคทางระบบประสาท นำมาวัดระดับ NFL และลองวิเคราะห์โดยใช้อาสาสมัครเหล่านี้เป็นตัวแทนของประชากรอ้างอิง เพื่อหาค่าปกติของตัวชี้วัดชีวภาพนี้ ซึ่งจะทำให้สามารถใช้ตัวชี้วัดชีวภาพนี้ในการวินิจฉัยและติดตามผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบประสาทได้ การสรุปผลการศึกษาดังกล่าว ซึ่งได้แก่ เพื่อหาค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในการวินิจฉัยโรคทางระบบประสาทสำหรับคนไทย ในแต่ละช่วงอายุ ในขณะนี้ พอจะสรุปค่าอ้างอิงได้ในช่วงกลุ่มอายุ 60 ถึง <70 เพราะเป็นช่วงเดียวที่มีอาสาสมัครจำนวนมาก และผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่าค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในคนไทยยังมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา ดังที่ได้ไปนำเสนอข้อมูลเบื้องต้นในผลงาน “The generalizability of proposed reference values for plasma neurofilament light chain in cognitively healthy adults in Thailand.” ที่งานประชุม The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์ (157) โดยการดำเนินการในลำดับถัดไปยังคงต้องรวบรวมอาสาสมัครเพิ่มให้ได้ขนาดตัวอย่างตามที่ตั้งเป้าไว้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงอายุ < 50 ปียังมีจำนวนตัวอย่างน้อย จึงยังอาจสรุปค่าอ้างอิงในช่วงอายุนี้นี้ได้ยาก ทั้งนี้ โครงการนี้ผ่านรับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติแล้วเมื่อวันที่ 7 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2567 (รหัสโครงการ 1/2567, COA No. NBC 2/2024) และผู้วิจัยได้รับความร่วมมือจากคุณวลาพร พัฒนาพงศ์ศักดิ์ หัวหน้าพยาบาลฝ่ายเจาะเก็บโลหิต ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติเป็นผู้ร่วมวิจัย ได้ประชุมวางแผนการเก็บ และเริ่มดำเนินการเก็บตัวอย่างในวันทำการตั้งแต่วันที่ 2 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 ได้

ตัวอย่างประมาณวันละ 60 ตัวอย่าง เท่ากับเดือนละประมาณ 1200 ตัวอย่าง หากลองเก็บได้ทุกวันทำการ ทั้งนี้ ผู้วิจัยคิดว่าสามารถเก็บตัวอย่างได้ตามเป้า ภายในงวดที่ 2 ของทุนปี 2567 และทยอยตรวจวัดค่า NFL ต่อไป

หากโครงการนี้สำเร็จลุล่วง และได้รับการเผยแพร่ จะเกิด impact ที่สำคัญคือ มีค่าอ้างอิงที่เป็นมาตรฐานในประเทศไทย ทำให้แพทย์สามารถใช้ตัวชี้วัดชีวภาพนี้ได้ในเวชปฏิบัติจริง เพื่อประเมินความเสียหายต่อเซลล์ประสาท เช่นเดียวกับที่แพทย์ใช้ serum transaminase ในการประเมินความเสียหายต่อเซลล์ตับ หรือ serum troponins ในการประเมินความเสียหายต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมานาน ซึ่งผู้วิจัยได้แสดงตัวอย่างการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพนี้ในเวชปฏิบัติจริง ๆ แล้วเผยแพร่ในวารสารนานาชาติ (แต่เป็นระดับใน CSF) (158) โดยขณะนี้ยังมีสถานพยาบาลในประเทศไทยที่สามารถวัดระดับ NFL ด้วย Simoa ได้อีกแห่ง คือ โรงพยาบาลศิริราช ฉะนั้น ขั้นตอนหลังจากนั้นคือพยายามสร้างความร่วมมือ วางระบบ logistics และแนวทางการใช้ ให้เหมาะสม รวมถึงพยายามหาทางลดต้นทุน

ตารางที่ 22 สรุปผลการดำเนินงานตั้งแต่ปีพ.ศ. 2564-2566 และแผนการดำเนินการในอนาคต

ชื่อโครงการ	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2564/5	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2565/6	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2566/7	แผนการดำเนินงาน ในปี 2567-2568/9	ผลผลิต (หลัก)	ผลลัพธ์ (หลัก)	หมายเหตุ
การตรวจหาโปรตีน PrP ที่ม้วนพับ ผิดปกติจาก CSF ด้วยวิธี RT-QuIC	จัดตั้งห้องปฏิบัติการ เครื่องมือผลิตโปรตีน substrate ลองผลิต จากแบคทีเรียที่ปลูก เองและทดสอบ โปรตีน substrate	ทดสอบ RT-QuIC กับตัวอย่างจาก ผู้ป่วยจริง ๆ ที่มี ข้อมูลทางคลินิก ชัดเจนและส่ง ตัวอย่างไปทดสอบ กับห้องปฏิบัติการต้นตำหรับที่สหรัฐฯ	ไม่มีการเก็บข้อมูล เพิ่ม (มีเพียงการนำ ผลการวิจัยมาใช้ ประโยชน์)	ไม่มีการเก็บข้อมูล เพิ่ม (มีเพียงการนำ ผลการวิจัยมาใช้ ประโยชน์)	ชุดตรวจ RT-QuIC มีความไว 92% จำเพาะ 100% เทียบเท่า มาตรฐานสากล ด้วย ต้นทุนที่ประหยัด ลด ค่าใช้จ่ายได้มากกว่า 95% เป็นที่เดียว ภูมิภาค ASEAN	ผู้ป่วยโรคพรีออนใน ไทยและประเทศ เพื่อนบ้านสามารถ เข้าถึง key diagnostic test ของโรคนี้ได้ และ เผยแพร่ผลงานใน วารสารนานาชาติ (Q1)	มีความร่วมมือกับ สถาบัน National Institute of Allergy and Infectious Diseases ประเทศ สหรัฐอเมริกา
โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรีออนแห่งชาติ	ยังไม่ได้รับการ สนับสนุนในปี	ยังไม่ได้รับการ สนับสนุนในปี	วางระบบการเก็บ ข้อมูลระบาดวิทยา และทางคลินิกของ โรคพรีออน และ ทดสอบระบบโดย เริ่มต้นเก็บข้อมูล	ปรับปรุงระบบ ประชาสัมพันธ์ โครงการ และเก็บ ข้อมูล และตัวอย่าง ชีวภาพ สร้างเป็น registry เพื่อศึกษา โรคอย่างละเอียด (ไม่มีกำหนดสิ้นสุด โครงการ)	เครื่องมือและแนวทางการให้บริการ ผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มี การดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว และ แนวทางการศึกษา โรคพรีออน คุณภาพสูง	ผู้ป่วยโรคพรีออน สามารถเข้าถึงการ ตรวจ RT-QuIC โดย ไม่เสียค่าใช้จ่าย และ เกิดโครงการเฝ้า ระวังโรคพรีออนแห่ง เดียวในภูมิภาค เอเชีย	มีความร่วมมือกับ สถาบัน The Broad Institute of MIT and Harvard (สหรัฐฯ) โดย หลังจากสวรส.มี แผนการในการขอ ทุนวิจัยจาก CJD foundation, NIH Fogarty เพื่อ ดำเนินการโครงการ ต่อ

ชื่อโครงการ	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2564/5	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2565/6	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2566/7	แผนการดำเนินงาน ในปี 2567-2568/9	ผลผลิต (หลัก)	ผลลัพธ์ (หลัก)	หมายเหตุ
พัฒนาการตรวจหา $\alpha$ -synuclein ที่มีวนพับ ผิดปกติด้วยวิธี RT-QuIC เพื่อวินิจฉัยโรคในกลุ่ม synucleinopathies	จัดตั้งห้องปฏิบัติการ เครื่องมือผลิตโปรตีน substrate ลองผลิต จากแบคทีเรียที่ปลูกเอง และทดสอบโปรตีน substrate เริ่มเก็บตัวอย่างตัวภาพ จากผู้ป่วย	ทดสอบปฏิกิริยา RT-QuIC กับตัวอย่างจาก ผู้ป่วยจริงที่มีข้อมูลทาง คลินิก ศึกษาโปรตีนคอลล ต่าง ๆ จากคณะผู้วิจัย อื่น ๆ ที่พบตามงาน ประชุม	ปรับปรุงวิธีการ สังเคราะห์โปรตีนและ ทดสอบโปรตีนคอลลต่าง ๆ รวบรวมตัวอย่าง ผู้ป่วยเพิ่มเติม	ขณะนี้ได้โปรตีนคอลลที่ แม่นยำที่สุดแล้ว ในขั้น ต่อไป คือทดสอบกับ ตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น และทดลองกับ โปรตีนที่ผลิตเองเพื่อลด ต้นทุน (กำหนดสิ้นสุดโครงการ ปี 2568/9)	ชุดตรวจ RT-QuIC ของ โรคในกลุ่ม synucleinopathy เช่น PD ที่ตรวจได้จาก CSF ที่มีความไวและ ความจำเพาะเกิน 90% รวมถึงขยายผลไปทำใน เลือดหรือตัวอย่างส่ง ตรวจอื่น ๆ	ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัย โรคในกลุ่ม synucleinopathy ใน ประเทศไทยสามารถ เข้าถึงการตรวจวินิจฉัย ที่สามารถระบุถึงพยาธิ สภาพได้ เตรียมการ สำหรับยาที่อาจมีใน อนาคตต่อไป	
พัฒนาการตรวจตัวชี้วัด ชีวภาพในเลือดเพื่อ วินิจฉัยและพยากรณ์ โรค AD	จัดตั้งห้องปฏิบัติการ ตรวจ Simoa และเริ่ม รวบรวมตัวอย่างเลือด จากผู้ป่วยคลินิก ความจำ เตรียมการเพื่อ รวบรวมตัวอย่างใน prospective diagnostic study	รวบรวมอาสาสมัคร prospective study ส่งตรวจ PET scan นำ เลือดมาตรวจ วิเคราะห์ ผล หาจุดตัวในการ วินิจฉัยโรค เขียน บทความส่งวารสาร	ไม่มีการเก็บข้อมูลเพิ่ม (มีเพียงการนำ ผลการวิจัยมาใช้ ประโยชน์)	ไม่มีการเก็บข้อมูลเพิ่ม (มีเพียงการนำ ผลการวิจัยมาใช้ ประโยชน์)	ตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วย คลินิกความจำที่มีข้อมูล สำคัญ เช่นผลตรวจ PET และ ชุดตรวจพยาธิสภาพ AD จากเลือด (p-tau) ที่มีความแม่นยำสูง ใกล้เคียงหรือเทียบเท่า CSF	ผู้ป่วยในประเทศไทย และสามารถเข้าถึง การ ตรวจที่ระดับพยาธิสภาพ AD ได้จากการเจาะ เลือด และ เผยแพร่ผลงานใน วารสารนานาชาติ (Tier 1 ส่องบทความ)	การดำเนินการในปี 2565 ส่งอาสาสมัคร ตรวจ PET ด้วยทุน สำรองของศูนย์ฯ (2.4 ล้านบาท) มีความร่วมมือกับ นักวิจัยจากสถาบัน ประสาทวิทยาแห่ง ประเทศไทย
โครงการศึกษาการเกิด และดำเนินของโรคทาง ปรีชานปัญญา	ยังไม่ได้รับการ สนับสนุนในปีนี้	ยังไม่ได้รับการ สนับสนุนในปีนี้	เตรียมการเพื่อรวบรวม ตัวอย่างใน prospective longitudinal study รวบรวมอาสาสมัคร ตัวอย่างเลือดและเก็บ ข้อมูลปัจจัยต่าง ๆ ของ โรคทางปรีชานปัญญา อย่างละเอียด	ดำเนินการรวบรวม อาสาสมัครต่อ รวมถึง ติดตามอาสาสมัครแต่ละคนในระยะยาวเป็น ลักษณะ cohort วิเคราะห์ข้อมูล (กำหนดสิ้นสุดโครงการ ปี 2578)	แบบจำลองทาง คณิตศาสตร์โดยอาศัย ผลตรวจตัวชี้วัดชีวภาพ จากเลือดของผู้ป่วยเพื่อ ทำนายการเกิดอาการ สมองเสื่อมในคนไทย	เครื่องมือที่สามารถระบุ ความเสี่ยงในการเกิด สมองเสื่อมในระดับ บุคคลจากข้อมูลคนไทย เพื่อให้สามารถดำเนิน มาตรการป้องกันตาม ความเสี่ยง (personalized prevention)	หลังจากสรรส.มี แผนการในการขอทุน วิจัยจาก Alzheimer's Association, NIH Fogarty เพื่อ ดำเนินการโครงการต่อ

ชื่อโครงการ	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2564/5	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2565/6	กิจกรรมที่ทำให้ปี 2566/7	แผนการดำเนินงาน ในปี 2567-2568/9	ผลผลิต (หลัก)	ผลลัพธ์ (หลัก)	หมายเหตุ
ศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในเลือดคนไทย	ยังไม่ได้รับการสนับสนุนในปีนี้	ยังไม่ได้รับการสนับสนุนในปีนี้	รวบรวมอาสาสมัครและตัวอย่างจากโครงการต่าง ๆ ที่เข้าเกณฑ์ และเตรียมการเพื่อรวบรวมตัวอย่างในศูนย์บริการโลหิต	รวบรวมตัวอย่างต่อเนื่อง ดำเนินการวัดระดับ NFL เพื่อหาค่าอ้างอิงในแต่ละช่วงอายุ (กำหนดสิ้นสุดโครงการปี 2567/8)	ค่าระดับ NFL ในเลือดคนไทยที่ปราศจากโรคทางระบบประสาท จำนวน 1000 คน ทำให้มีค่าอ้างอิงในแต่ละช่วงอายุ	แพทย์สามารถใช้ NFL เป็นตัวชี้วัดเพื่อระบุระดับของการสูญเสียเซลล์ประสาท ช่วยในการวินิจฉัย และพยากรณ์โรค เลือกการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป	การดำเนินการในปี 2566 ได้ทุนจากสมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย (200,000 บาท)
โครงการตรวจหาโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วย NPH เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย VPS	เตรียมการเพื่อรวบรวมข้อมูลและเก็บตัวอย่างใน prospective study	รวบรวมอาสาสมัครผู้ป่วยสงสัย NPH ที่ได้รับการประเมินโดยตัวชี้วัดชีวภาพหลากหลายรูปแบบ	รวบรวมอาสาสมัครวิเคราะห์ข้อมูล สรุปผลวิเคราะห์และวิจารณ์ผล	ไม่มีการเก็บข้อมูลเพิ่ม (มีเพียงการนำผลการวิจัยมาใช้ประโยชน์)	มีข้อมูลและตัวอย่างชีวภาพจากผู้ป่วยที่สงสัย NPH	นำเสนอผลงานในงานประชุมระดับนานาชาติ และเผยแพร่ผลงานในวารสารวิชาการต่อไป	
โครงการคลังตัวอย่างชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาท	จัดตั้งระบบเก็บรักษาและรวบรวมตัวอย่างชีวภาพ	ปรับปรุงการดำเนินการในแง่ต่าง ๆ เช่น เกณฑ์ในการขนส่งตัวอย่าง ฯลฯ	ไม่มีการเก็บข้อมูลเพิ่ม (มีเพียงการนำผลการวิจัยมาใช้ประโยชน์)	ไม่มีการเก็บข้อมูลเพิ่ม (มีเพียงการนำผลการวิจัยมาใช้ประโยชน์)	คลังตัวอย่างชีวภาพที่มีตัวอย่างอาสาสมัครกว่า 200 ตัวอย่าง	เป็นรากฐานที่จำเป็นต่อการดำเนินการโครงการอื่น ๆ ทั้งหมด	

## IX. เอกสารอ้างอิง

1. WHO. Ageing and health 2018 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>].
2. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):327-39.
3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* (London, England). 2020;396(10248):413-46.
4. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e25.
5. Duthey Ba. Update on 2004 Background Paper, BP 6.11 Alzheimer Disease: World Health Organization.; 2013 [Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_11Alzheimer.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf)]
6. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2023;19(4):1598-695.
7. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol*. 2018;75(1):9-10.
8. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(4):266-73.
9. Alzheimer's Update, Part 1. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(19):e33.
10. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *Jama*. 2019;321(13):1286-94.
11. Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, Zetterberg H, Masters CL, Lista S, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(11):639-52.
12. Fazio S, Pace D, Maslow K, Zimmerman S, Kallmyer B. Alzheimer's Association Dementia Care Practice Recommendations. *Gerontologist*. 2018;58(suppl\_1):S1-s9.
13. Gilster SD, Boltz M, Dalessandro JL. Long-Term Care Workforce Issues: Practice Principles for Quality Dementia Care. *Gerontologist*. 2018;58(suppl\_1):S103-s13.
14. Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):255-65.

15. Jia J, Ning Y, Chen M, Wang S, Yang H, Li F, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2024;390(8):712-22.
16. Li Y, Yen D, Hendrix RD, Gordon BA, Dlamini S, Barthélemy NR, et al. Timing of Biomarker Changes in Sporadic Alzheimer's Disease in Estimated Years from Symptom Onset. *Ann Neurol*. 2024.
17. Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(9):526-38.
18. Paganoni S, Nicholson K, Leigh F, Swoboda K, Chad D, Drake K, et al. Developing multidisciplinary clinics for neuromuscular care and research. *Muscle Nerve*. 2017;56(5):848-58.
19. Rajan R, Brennan L, Bloem BR, Dahodwala N, Gardner J, Goldman JG, et al. Integrated Care in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2020.
20. van der Marck MA, Bloem BR. How to organize multispecialty care for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20 Suppl 1:S167-73.
21. Rabinovici GD. Controversy and Progress in Alzheimer's Disease - FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med*. 2021;385(9):771-4.
22. Prillaman M. Alzheimer's drug slows mental decline in trial - but is it a breakthrough? *Nature*. 2022;610(7930):15-6.
23. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2022.
24. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330(6):512-27.
25. Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021;7(1):e12179.
26. Liu JL, Hlavka JP, Hillestad R, Mattke S. Assessing the Preparedness of the U.S. Health Care System Infrastructure for an Alzheimer's Treatment: RAND Corporation; 2017.
27. Musiek ES, Morris JC. Possible Consequences of the Approval of a Disease-Modifying Therapy for Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*. 2020.
28. Jansen WJ, Janssen O, Tijms BM, Vos SJB, Ossenkoppele R, Visser PJ, et al. Prevalence Estimates of Amyloid Abnormality Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum. *JAMA Neurol*. 2022;79(3):228-43.
29. Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu-Gaya L, et al. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility. *Nat Rev Neurol*. 2022.
30. Karikari TK, Benedet AL, Ashton NJ, Lantero Rodriguez J, Snellman A, Suárez-Calvet M, et al. Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Mol Psychiatry*. 2020.

31. Alzheimer's Update, Part 1: ITT Episode 20. *N Engl J Med.* 2023;389(19):e33.
32. Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev.* 2009;89(4):1105-52.
33. Aguzzi A, Lakkaraju AKK. Cell Biology of Prions and Prionoids: A Status Report. *Trends Cell Biol.* 2016;26(1):40-51.
34. Prusiner SB. Shattuck lecture--neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med.* 2001;344(20):1516-26.
35. Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:27-68.
36. Jarrett JT, Lansbury PT, Jr. Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell.* 1993;73(6):1055-8.
37. Hardy J, Revesz T. The spread of neurodegenerative disease. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2126-8.
38. Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. *Nat Med.* 2015;21(12):1406-15.
39. Eisenberg D, Jucker M. The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell.* 2012;148(6):1188-203.
40. Katsnelson A, De Strooper B, Zoghbi HY. Neurodegeneration: From cellular concepts to clinical applications. *Sci Transl Med.* 2016;8(364):364ps18.
41. Scheckel C, Aguzzi A. Prions, prionoids and protein misfolding disorders. *Nat Rev Genet.* 2018;19(7):405-18.
42. Geschwind MD. Prion Diseases. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1612-38.
43. Will RG, Ironside JW. Sporadic and Infectious Human Prion Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(1).
44. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol.* 2019;19(1):49-55.
45. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):235-46.
46. RübSamen N, Pape S, Konigorski S, Zapf A, Rücker G, Karch A. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers for the differential diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a (network) meta-analysis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2022;29(5):1366-76.
47. Thanapornsanguth P, Chongsuksantikul A, Saraya AW, Hiransuthikul A, Hemachudha T. Real-time quaking-induced conversion assay using a small-scale substrate production workflow for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurochem.* 2023;166(2):403-13.

48. Mok TH, Nihat A, Majbour N, Sequeira D, Holm-Mercer L, Coysh T, et al. Seed amplification and neurodegeneration marker trajectories in individuals at risk of prion disease. *Brain*. 2023;146(6):2570-83.
49. Vallabh SM, Mortberg MA, Allen SW, Kupferschmid AC, Kivisäkk P, Hammerschlag BL, et al. Biomarker changes preceding symptom onset in genetic prion disease. *medRxiv*. 2023.
50. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2013;501(7465):45-51.
51. Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Del Tredici K. Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(12):708-14.
52. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(8):457-76.
53. Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):829-43.
54. Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):255-65.
55. Yao Q, Zhu D, Li F, Xiao C, Lin X, Huang Q, Shi J. Altered Functional and Causal Connectivity of Cerebello-Cortical Circuits between Multiple System Atrophy (Parkinsonian Type) and Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9(266).
56. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 1991;1(1):103-16.
57. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795-804.
58. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121-34.
59. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-16.
60. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9996):896-912.
61. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):435-50.
62. Bloom GS. Amyloid- $\beta$  and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):505-8.
63. Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy--moving from amyloid- $\beta$  to tau. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(12):677-86.

64. Jack CR, Jr., Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2013;80(6):1347-58.
65. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62.
66. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):669-78.
67. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*. 2011;305(3):275-83.
68. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008;131(Pt 6):1630-45.
69. Murray ME, Lowe VJ, Graff-Radford NR, Liesinger AM, Cannon A, Przybelski SA, et al. Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*. 2015;138(Pt 5):1370-81.
70. Seo SW, Ayakta N, Grinberg LT, Villeneuve S, Lehmann M, Reed B, et al. Regional correlations between [(11)C]PIB PET and post-mortem burden of amyloid-beta pathology in a diverse neuropathological cohort. *Neuroimage Clin*. 2017;13:130-7.
71. Blennow K, Mattsson N, Schöll M, Hansson O, Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):297-309.
72. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(7):673-84.
73. Soleimani-Meigooni DN, Iaccarino L, La Joie R, Baker S, Bourakova V, Boxer AL, et al. 18F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Brain*. 2020.
74. Therriault J, Servaes S, Tissot C, Rahmouni N, Ashton NJ, Benedet AL, et al. Equivalence of plasma p-tau217 with cerebrospinal fluid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023.
75. Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, Benedet AL, Arslan B, Jonaitis E, et al. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol*. 2024.
76. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler S, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly Accurate Blood Test for Alzheimer's Disease Comparable or Superior to Clinical CSF Tests. *Nat Med*. 2024.

77. Mendes AJ, Ribaldi F, Lathuiliere A, Ashton NJ, Janelidze S, Zetterberg H, et al. Head-to-head study of diagnostic accuracy of plasma and cerebrospinal fluid p-tau217 versus p-tau181 and p-tau231 in a memory clinic cohort. *J Neurol*. 2024.
78. The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA - AA). Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease: Alzheimer's Association Workgroup. 2023 [Available from: <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp>].
79. Cullen NC, Leuzy A, Janelidze S, Palmqvist S, Svenningsson AL, Stomrud E, et al. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations. *Nat Commun*. 2021;12(1):3555.
80. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, Dage JL, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nat Med*. 2021;27(6):1034-42.
81. Mattsson-Carlgren N, Collij LE, Stomrud E, Pichet Binette A, Ossenkoppele R, Smith R, et al. Plasma Biomarker Strategy for Selecting Patients With Alzheimer Disease for Anti-amyloid Immunotherapies. *JAMA Neurol*. 2024;81(1):69-78.
82. Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, Barthélemy NR, Vanbrabant J, Stoops E, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain*. 2023;146(4):1592-601.
83. Brum WS, Cullen NC, Janelidze S, Ashton NJ, Zimmer ER, Therriault J, et al. A two-step workflow based on plasma p-tau217 to screen for amyloid  $\beta$  positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases. *Nat Aging*. 2023;3(9):1079-90.
84. Dharmasaroja PA, Assanasen J, Pongpakdee S, Jaisin K, Lolekha P, Phanasathit M, et al. Etiology of Dementia in Thai Patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2021;11(1):64-70.
85. Thanapornsanguth P, Booncharoen K, Luechaipanit W, Supharatpariyakorn T, Sarutikriangkri Y, Tangnimitchok S, et al. Prospective evaluation of plasma phosphorylated tau in a real-life memory clinic in Thailand. *Alzheimers Dement*. 2023;19(6):2745-9.
86. Hilton D, Stephens M, Kirk L, Edwards P, Potter R, Zajicek J, et al. Accumulation of  $\alpha$  - synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):235-41.
87. Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord*. 2012;27(6):716-9.
88. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological  $\alpha$  - synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):940-9.
89. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White lli CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):689-702.

90. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 2006;21(12):2042-51.
91. Donadio V, Incensi A, Leta V, Giannoccaro MP, Scaglione C, Martinelli P, et al. Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82(15):1362-9.
92. Doppler K, Ebert S, Uçeyler N, Trenkwalder C, Ebentheuer J, Volkmann J, Sommer C. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol.* 2014;128(1):99-109.
93. Lee JM, Derkinderen P, Kordower JH, Freeman R, Munoz DG, Kremer T, et al. The Search for a Peripheral Biopsy Indicator of  $\alpha$ -Synuclein Pathology for Parkinson Disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017;76(1):2-15.
94. Fairfoul G, McGuire LI, Pal S, Ironside JW, Neumann J, Christie S, et al. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(10):812-8.
95. Bongianini M, Ladogana A, Capaldi S, Klotz S, Baiardi S, Cagnin A, et al.  $\alpha$ -Synuclein RT-QuIC assay in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(10):2120-6.
96. Rossi M, Candelise N, Baiardi S, Capellari S, Giannini G, Orrù CD, et al. Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. *Acta Neuropathol.* 2020;140(1):49-62.
97. Kang UJ, Boehme AK, Fairfoul G, Shah Nawaz M, Ma TC, Hutten SJ, et al. Comparative study of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein seeding aggregation assays for diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(4):536-44.
98. Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, Farris CM, Ma Y, Urenia PA, et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using  $\alpha$ -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):407-17.
99. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology.* 2014;83(5):406-12.
100. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin SC, Silber MH, Pedraza O, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2011;77(9):875-82.
101. Simuni T, Chahine LM, Poston K, Brumm M, Buracchio T, Campbell M, et al. A biological definition of neuronal  $\alpha$ -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol.* 2024;23(2):178-90.

102. Stefani A, Iranzo A, Holzkecht E, Perra D, Bongianni M, Gaig C, et al. Alpha-synuclein seeds in olfactory mucosa of patients with isolated REM sleep behaviour disorder. *Brain*. 2021;144(4):1118-26.
103. De Luca CMG, Elia AE, Portaleone SM, Cazzaniga FA, Rossi M, Bistaffa E, et al. Efficient RT-QuIC seeding activity for  $\alpha$ -synuclein in olfactory mucosa samples of patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Transl Neurodegener*. 2019;8:24.
104. Perra D, Bongianni M, Novi G, Janes F, Bessi V, Capaldi S, et al. Alpha-synuclein seeds in olfactory mucosa and cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Brain Commun*. 2021;3(2):fcab045.
105. Xiao K, Yang X, Zhou W, Chen C, Shi Q, Dong X. Validation and Application of Skin RT-QuIC to Patients in China with Probable CJD. *Pathogens*. 2021;10(12).
106. Wang Z, Becker K, Donadio V, Siedlak S, Yuan J, Rezaee M, et al. Skin  $\alpha$ -Synuclein Aggregation Seeding Activity as a Novel Biomarker for Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2020.
107. Kluge A, Bunk J, Schaeffer E, Drobny A, Xiang W, Knacke H, et al. Detection of neuron-derived pathological  $\alpha$ -synuclein in blood. *Brain*. 2022;145(9):3058-71.
108. Okuzumi A, Hatano T, Matsumoto G, Nojiri S, Ueno S-i, Imamichi-Tatano Y, et al. Propagative  $\alpha$ -synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies. *Nature Medicine*. 2023;29(6):1448-55.
109. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(8):870-81.
110. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577-89.
111. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017;81(6):857-70.
112. Gisslén M, Price RW, Andreasson U, Norgren N, Nilsson S, Hagberg L, et al. Plasma Concentration of the Neurofilament Light Protein (NFL) is a Biomarker of CNS Injury in HIV Infection: A Cross-Sectional Study. *EBioMedicine*. 2016;3:135-40.
113. Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalinou N, Lees AJ, Andreasson U, et al. Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology*. 2017;88(10):930-7.
114. Katisko K, Cajanus A, Jääskeläinen O, Kontkanen A, Hartikainen P, Korhonen VE, et al. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders. *J Neurol*. 2020;267(1):162-7.

115. Syrjanen JA, Campbell MR, Algeciras-Schimnich A, Vemuri P, Graff-Radford J, Machulda MM, et al. Associations of amyloid and neurodegeneration plasma biomarkers with comorbidities. *Alzheimers Dement*. 2022;18(6):1128-40.
116. Simrén J, Andreasson U, Gobom J, Suarez Calvet M, Borroni B, Gillberg C, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5-90 years. *Brain Commun*. 2022;4(4):fcac174.
117. Vermunt L, Otte M, Verberk IMW, Killestein J, Lemstra AW, van der Flier WM, et al. Age- and disease-specific reference values for neurofilament light presented in an online interactive support interface. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(11):1832-7.
118. Bornhorst JA, Figdore D, Campbell MR, Pazdernik VK, Mielke MM, Petersen RC, Algeciras-Schimnich A. Plasma neurofilament light chain (NfL) reference interval determination in an Age-stratified cognitively unimpaired cohort. *Clin Chim Acta*. 2022;535:153-6.
119. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):246-57.
120. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019;5:272-93.
121. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(10):565-81.
122. Day GS, Tang-Wai DF. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. *Neurodegener Dis Manag*. 2014;4(1):41-56.
123. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology*. 2011;76(20):1711-9.
124. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(6):1551-62.
125. Pattanaphesaj J, Thavorncharoensap M, Ramos-Goñi JM, Tongsir S, Ingsrisawang L, Teerawattananon Y. The EQ-5D-5L Valuation study in Thailand. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(5):551-8.
126. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(6):362-79.
127. Feng S, Zhao X, Zhou X, Ye X, Yu X, Jiang W, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Study in Eastern China. *Front Neurol*. 2021;12:700485.

128. Sun Y, Fan LY, Huang CT, Liu CC, Chen TF, Lu CJ, et al. Prognostic Features of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: An Analysis of Taiwan's Nationwide Surveillance. *J Am Med Dir Assoc.* 2022;23(5):845-51.
129. Wadman M. Foiling deadly prions. *Science.* 2024;383(6689):1284-9.
130. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
131. Groveman BR, Orrù CD, Hughson AG, Raymond LD, Zanusso G, Ghetti B, et al. Rapid and ultra-sensitive quantitation of disease-associated  $\alpha$ -synuclein seeds in brain and cerebrospinal fluid by  $\alpha$  Syn RT-QuIC. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):7.
132. Concha-Marambio L, Pritzkow S, Shahnawaz M, Farris CM, Soto C. Seed amplification assay for the detection of pathologic alpha-synuclein aggregates in cerebrospinal fluid. *Nat Protoc.* 2023;18(4):1179-96.
133. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.
134. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.
135. Barthélemy NR, Saef B, Li Y, Gordon BA, He Y, Horie K, et al. CSF tau phosphorylation occupancies at T217 and T205 represent improved biomarkers of amyloid and tau pathology in Alzheimer's disease. *Nat Aging.* 2023;3(4):391-401.
136. Montoliu-Gaya L, Benedet AL, Tissot C, Vrillon A, Ashton NJ, Brum WS, et al. Mass spectrometric simultaneous quantification of tau species in plasma shows differential associations with amyloid and tau pathologies. *Nat Aging.* 2023;3(6):661-9.
137. Salvadó G, Horie K, Barthélemy NR, Vogel JW, Pichet Binette A, Chen CD, et al. Disease staging of Alzheimer's disease using a CSF-based biomarker model. *Nat Aging.* 2024.
138. Barthélemy NR, Mallipeddi N, Moiseyev P, Sato C, Bateman RJ. Tau Phosphorylation Rates Measured by Mass Spectrometry Differ in the Intracellular Brain vs. Extracellular Cerebrospinal Fluid Compartments and Are Differentially Affected by Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:121.
139. Chotipanich C, Jantarato A, Kunawudhi A, Kongthai S, Promteangtrong C. (11)C-Pittsburgh compound B and (18)F-THK 5351 positron emission tomography brain imaging in cognitively normal individuals. *World J Nucl Med.* 2021;20(2):133-8.
140. Šlechtová T, Gilar M, Kalíková K, Tesařová E. Insight into Trypsin Miscleavage: Comparison of Kinetic Constants of Problematic Peptide Sequences. *Anal Chem.* 2015;87(15):7636-43.

141. Ashton NJ, Puig-Pijoan A, Milà-Alomà M, Fernández-Lebrero A, García-Escobar G, González-Ortiz F, et al. Plasma and CSF biomarkers in a memory clinic: Head-to-head comparison of phosphorylated tau immunoassays. *Alzheimers Dement*. 2022.
142. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the *Lancet* Commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
143. Frisoni GB, Altomare D, Ribaldi F, Villain N, Brayne C, Mukadam N, et al. Dementia prevention in memory clinics: recommendations from the European task force for brain health services. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;26:100576.
144. Maharani A, Dawes P, Nazroo J, Tampubolon G, Pendleton N. Longitudinal Relationship Between Hearing Aid Use and Cognitive Function in Older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(6):1130-6.
145. Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):232-41.
146. Pitkala KH, Routasalo P, Kautiainen H, Sintonen H, Tilvis RS. Effects of socially stimulating group intervention on lonely, older people's cognition: a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(7):654-63.
147. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(6):553-61.
148. Piercy KL, Troiano RP. Physical Activity Guidelines for Americans From the US Department of Health and Human Services. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(11):e005263.
149. Ohara T, Honda T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Hirakawa Y, et al. Association Between Daily Sleep Duration and Risk of Dementia and Mortality in a Japanese Community. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(10):1911-8.
150. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1015-22.
151. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1007-14.
152. Kivimäki M, Livingston G, Singh-Manoux A, Mars N, Lindbohm JV, Pentti J, et al. Estimating Dementia Risk Using Multifactorial Prediction Models. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2318132.
153. Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology*. 2009;73(22):1914-22.

154. Therriault J, Ashton NJ, Pola I, Triana-Baltzer G, Brum WS, Di Molfetta G, et al. Comparison of two plasma p-tau217 assays to detect and monitor Alzheimer's pathology. *eBioMedicine*. 2024;102:105046.
155. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Sugano H, Hara T, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for prognosis of long-term cognitive treatment outcomes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2015;357(1-2):88-95.
156. Fasano A, Martinez-Valbuena I, Azevedo P, da Silva CC, Algarni M, Vasilevskaya A, et al. Alpha-Synuclein RT-QuIC in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Ann Neurol*. 2022;92(6):985-91.
157. Rianaree J, Anukoolwittaya P, Hiransuthikul A, Hemachudha P, Hemachudha T, Thanapornsanguth P. The generalizability of proposed reference values for plasma neurofilament light chain in cognitively healthy adults in Thailand. *Alzheimer's & Dementia*. 2023;19.
158. Ongphichetmetha T, Thanapornsanguth P, Luechaipanit W, Loymunkong N, Rattanawong W, Hiransuthikul A, et al. Neurofilament light chain for classifying the aetiology of alteration of consciousness. *Brain Commun*. 2023;5(6):fcad278.

# ภาคผนวก

## X. ภาคผนวก

### บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ (Public summary)

ประเทศไทยกำลังจะเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างเต็มตัวในอีกไม่กี่ปีข้างหน้า หมายความว่า จะมีจำนวนผู้สูงอายุที่ต้องได้รับการดูแลเพิ่มขึ้น และสัดส่วนคนวัยทำงานที่ต้องดูแลลดลง นับเป็นภัยคุกคามต่อความมั่นคงของระบบสุขภาพ เพราะจำนวนผู้ป่วยโรคเรื้อรัง (กล่าวคือ โรคที่รักษาไม่หาย แต่ไม่ได้ทำให้เสียชีวิตในเวลาอันสั้น) จะเพิ่มขึ้นตามจำนวนผู้สูงอายุ และหนึ่งในกลุ่มโรคเรื้อรังที่น่าเป็นห่วงที่สุดคือโรคกลุ่ม**สมองเสื่อม** เพราะพบได้บ่อยและมีแนวโน้มว่าจำนวนจะพุ่งทะยานเรื่อย ๆ อาการของโรคส่งผลต่อชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแลอย่างมาก ต้องใช้ทรัพยากรมหาศาลในการดูแล และปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใด ๆ ที่สามารถยับยั้งหรือแม้แต่ชะลอการดำเนินของโรคหรือความเสื่อมลงของสมองได้

กลไกการเกิดโรคสมองเสื่อมนั้นมีความซับซ้อนและมีหลายส่วนที่ไม่มีใครทราบอย่างชัดเจน ส่วนมากเกิดจากการสะสมของสารโปรตีนชยะชนิดต่าง ๆ ในสมอง ที่กำจัดไม่ได้ ทำให้เซลล์สมองตายทีละชนิด ๆ ทุกวัน โปรตีนชยะเหล่านี้เริ่มสะสมในสมองนานกว่าสิบปีก่อนจะมีอาการ และด้วยเทคโนโลยีในปัจจุบันสามารถตรวจพบโปรตีนชยะเหล่านี้ได้จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ เช่น เลือดหรือน้ำไขสันหลัง ดังนั้นการตรวจดังกล่าวสามารถทำนายโรคสมองเสื่อมได้หลายปีก่อนจะมีอาการ หมายความว่า หากมีวิธีการตรวจที่เป็นมาตรฐานและทดสอบแล้วว่ามีแนวโน้มในคนไทย ข้อมูลที่ได้จากการตรวจย่อมมีประโยชน์ในหลาย ๆ ระดับ ดังนี้

- 1) **ระดับตัวบุคคล** หากทราบว่าตนหรือสมาชิกในครอบครัวเริ่มมีการสะสมของโปรตีนชยะในสมองและอาจเป็นโรคสมองเสื่อมในอนาคต จะทำให้เกิดแรงผลักดันในการดูแลและสุขภาพ ควบคุมปัจจัยเสี่ยง (ซึ่งมีผลในการป้องกันโรคได้หากเริ่มในระยะที่ยังไม่มีอาการ) ทำให้เริ่มวางแผนทางการเงิน สร้างเสริมความเข้าใจเกี่ยวกับโรคแก่สมาชิกครอบครัว เข้ารับการดูแลโดยผู้เชี่ยวชาญตั้งแต่นั้น ๆ เตรียมความพร้อมรับมือในด้านต่าง ๆ
- 2) **ระดับการบริการทางการแพทย์** แพทย์ทั้งในโรงพยาบาลเล็กหรือใหญ่ ที่ดูแลผู้ป่วยที่มีอาการต่าง ๆ มีเครื่องมือในการตรวจโรคตั้งแต่ตอนที่อาการยังไม่ชัดเจน ทำให้สามารถจัดกลุ่มและแยกแยะผู้ป่วยส่งไปยังสถานบริการที่ให้การดูแลได้อย่างเหมาะสม เป็นการลดภาระไม่ให้โรงพยาบาลขนาดเล็กดูแลผู้ป่วยโรครายกเกินไปและไม่ให้โรงพยาบาลใหญ่ดูแลผู้ป่วยจำนวนมากเกินไป
- 3) **ระดับสาธารณสุขของประเทศ** ทำให้มีสถิติ ที่ใช้ทำนายได้อย่างแม่นยำมากขึ้นว่า ในอีกกี่ปีจะมีคนไทยที่เป็นเป็นโรคสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นกี่คน เป็นข้อมูลสำคัญในการเตรียมสร้างบุคลากรและสถานที่ที่จำเป็นในการดูแลผู้ป่วยเหล่านั้น รวมถึงลงทุนส่งเสริมสุขภาพดังที่จะกล่าวต่อไป

ทั้งนี้ แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีอะไรที่สามารถรักษาโรคสมองเสื่อมได้หากมีอาการแล้ว แต่สำหรับคนที่ยังไม่มีอาการ สามารถป้องกันไม่ให้เกิดโรคสมองเสื่อมได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การลดปัจจัยเสี่ยงทั้ง 12 อย่าง ได้แก่ การศึกษาต่ำ หูหนวก อุบัติเหตุศีรษะกระแทก โรคความดันโลหิตสูง การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป โรคอ้วน สูบบุหรี่ โรคซึมเศร้า ความเปลาเปื่อยทางสังคม การไม่ออกกำลังกาย มลพิษทางอากาศ และเบาหวาน สามารถลดโอกาสการเกิดโรคสมองเสื่อมได้มากถึงร้อยละ 40 ซึ่งเป็นโอกาสที่ดีที่ผู้ดูแลระบบสุขภาพของประเทศจะลงทุนเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ เพราะฉะนั้น ข้อมูลว่าในอีกกี่ปีจะมีคนไทยที่เป็นโรคสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นกี่คนมีความสำคัญ ในการใช้ประกอบการตัดสินใจและกำหนดนโยบายเพื่อป้องกันภัยคุกคามจากโรคสมองเสื่อมนี้

นอกจากนี้ มีความเป็นไปได้อย่างยิ่งว่านักวิจัยทั่วโลกจะค้นพบยารักษาโรคที่มีประสิทธิภาพ และคนไทยจะเข้าถึงยาดังกล่าวได้ในอนาคตอันใกล้ ยาดังกล่าวจะใช้ได้ผลเมื่อรักษาตั้งแต่เนิ่น ๆ ตอนที่ยังเหลือเซลล์สมองมากพอ และมีสูตรเฉพาะตัวสำหรับโรคสมองเสื่อมแต่ละชนิด แสดงว่าก่อนที่คนไทยจะมีสิทธิ์ใช้ยาเหล่านั้น จำเป็นต้องสามารถตรวจยืนยันชนิดของสารโปรตีนพิษที่ก่อโรคสมองเสื่อมให้ได้ก่อน และตรวจได้ในระยะที่ไม่มีอาการหรืออาการน้อยด้วย ความสามารถในการตรวจที่แม่นยำจะมีความจำเป็นมากขึ้นหลายเท่าเมื่อวันนั้นมาถึง

ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ เล็งเห็นถึงความสำคัญของการตรวจโรคสมองเสื่อมด้วยการตรวจหาสารโปรตีนพิษเหล่านี้ เนื่องจากสามารถตรวจพบโรคได้ตั้งแต่มีก่อนมีอาการกว่าสิบปีดังที่กล่าวมาข้างต้น จึงดำเนินโครงการวิจัย “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคสมองเสื่อม: การวิจัยและพัฒนาครบวงจร” ในปีพ.ศ. 2564 โครงการ “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคสมองเสื่อม: การพัฒนาตัวชี้วัดระดับโมเลกุล” ในปีพ.ศ. 2565 และโครงการ “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคสมองเสื่อม: การใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในเวชปฏิบัติ” ในปีพ.ศ. 2566 โดยมุ่งเน้นการศึกษาค้นหาวิธีตรวจที่เหมาะสมกับคนไทย ซึ่งครอบคลุมเรื่องประสิทธิภาพความแม่นยำ ความปลอดภัย ความเสมอภาคในการเข้าถึง ราคา ไปจนถึงศักยภาพในการใช้ประโยชน์ด้านอื่น ๆ เช่นการวิจัยตอบคำถามเรื่องกลไกการเกิดโรค ฯลฯ

โครงการนี้แบ่งออกเป็นโครงการย่อย ๆ จำนวน 5 โครงการ ดังนี้

- 1) **โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพรionenแห่งชาติ** เป็นโครงการที่ก่อตั้งศูนย์ซึ่งช่วยเหลือ ให้คำแนะนำ ให้บริการตรวจตัวอย่างผู้ป่วย ตลอดจนเก็บสถิติการรายงานเคสของโรคในกลุ่ม “พรionen” ซึ่งเป็นโรคสมองเสื่อมหายากที่เกิดจากโปรตีนพิษที่เรียกว่า “พรionen” ตัวอย่างโรคในกลุ่มนี้ได้แก่ โรคครอยท์เฟลด์ท-จาคอบ หรือ โรค CJD (Creutzfeldt-Jakob disease) และ โรควัวบ้าที่เคยระบาดในยุโรปเมื่อหลายปีก่อน (ซึ่งเกิดจากโปรตีนพรionenคนละสายพันธุ์) ในขณะนี้ ผู้วิจัยได้ริเริ่มโครงการแล้ว มีตัวอย่างส่งมาจากทั่วประเทศ ทำให้แพทย์ที่สงสัยโรคกลุ่มนี้สามารถเข้าถึงการตรวจทางชีวเคมีขั้นสูงต่าง ๆ ได้โดยผู้ป่วยและครอบครัวไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย รวมถึงคำแนะนำในการดูแลโรคหายากเหล่านี้ และเพื่อเก็บข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการศึกษาและเฝ้าระวังการระบาดของโรคต่อไป
- 2) **โครงการตรวจโรคพาร์กินสันจากเลือด น้ำมูก และการแยงจมูกด้วยวิธี RT-QuIC** เป็นโครงการพัฒนาวิธีการตรวจโรคพาร์กินสันด้วยเทคโนโลยี RT-QuIC โดยใช้ตัวอย่างเลือด น้ำมูกและการแยงจมูกซึ่งเก็บได้ง่าย สำหรับโครงการนี้ในปีที่สาม ผู้วิจัยได้ทดลองเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสูตรต่าง ๆ ในการทำ RT-QuIC ในน้ำไขสันหลัง ซึ่งนับว่ายังอยู่ในขั้นวิจัยและพัฒนา การตรวจโรคพาร์กินสันได้จากเลือดหรือสิ่งส่งตรวจที่เก็บง่ายอื่น ๆ เหล่านี้ จะทำให้สามารถทำนายว่าใครจะเป็นโรคพาร์กินสันได้แม่นยำมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีอาการที่เป็นสัญญาณเตือนของโรคพาร์กินสันเช่นอาการนอนละเมอ จมูกไม่ได้กลิ่น ฯลฯ ซึ่งขั้นตอนต่อไปพัฒนาวิธีการตรวจในรายละเอียดต่อไป และทดลองตรวจกับตัวอย่างผู้ป่วยที่เก็บได้ รวมถึงดำเนินการรวบรวมอาสาสมัครต่อเพื่อให้ได้ครบตามเป้าหมาย
- 3) **โครงการศึกษาการเกิดสมองเสื่อม** เป็นโครงการที่ตั้งใจศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมตั้งแต่มีก่อนเกิดอาการ โดยผู้วิจัยเริ่มศึกษาอาสาสมัครตั้งแต่วัยที่ไม่มีอาการ และติดตามอาสาสมัครทุก 1-2 ปี เพื่อพยายามหาวิธีทำนายได้ว่าใครบ้างจะเกิดภาวะสมองเสื่อม ความเสี่ยงสูงเท่าใด ใช้เวลาเท่าใด ฯลฯ โดยผู้วิจัยตั้งสมมติฐานไว้ว่าการตรวจเลือดเพื่อหาโรคอัลไซเมอร์แผลงร่วมกับคะแนนการตรวจแบบทดสอบสมองจะสามารถทำนายการเกิดสมองเสื่อมได้ดี สำหรับความคืบหน้าของโครงการนี้ใน 6 เดือนแรกผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างเลือด เก็บข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลโรคประจำตัว ข้อมูลปัจจัยเสี่ยง อาการ และแบบทดสอบสมอง ในอาสาสมัคร 144 คน เบื้องต้น พบว่าอาสาสมัครร้อยละ 56 ปัจจัยเสี่ยงของ

ภาวะสมองเสื่อมที่แก้ไขได้อย่างน้อย 2 อย่าง โดยปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดคือการออกกำลังกายน้อย พบถึงร้อยละ 63 ทั้งนี้ ผู้วิจัยหวังว่า ผลของการศึกษานี้จะช่วยประกอบการตัดสินใจการดำเนินนโยบายสุขภาพ คัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงสูงเพื่อดำเนินมาตรการป้องกันต่าง ๆ รวมถึงเลือกดำเนินนโยบายสุขภาพที่สอดคล้องกับปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อย เช่น เพิ่มพื้นที่สาธารณะเพื่อออกกำลังกาย เพิ่มการเข้าถึงการออกกำลังกายและสิ่งอำนวยความสะดวกสำหรับผู้สูงอายุ ฯลฯ

- 4) **โครงการตรวจน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยโรคน้ำเกินในโพรงสมองเพื่อทำนายผลการรักษาด้วยการผ่าตัด** สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเดินช้าก้าวสั้น ไม่มีสมาธิ นึกอะไรไม่ค่อยออก กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ และตรวจเอ็กซเรย์สมองพบน้ำเกินในโพรงสมอง ผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับการผ่าตัดฝังสายระบายน้ำและบางท่านจะมีอาการดีขึ้น แต่สำหรับบางท่าน การผ่าตัดก็จะได้ผล ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีโปรตีนชยะเหล่านี้สะสมอยู่ในเนื้อสมอง ผู้วิจัยจึงวางกรอบแนวทางในการตรวจน้ำไขสันหลังเพื่อหาโปรตีนดังกล่าวก่อนผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด ร่วมกับแนวทางการวัดผลการตอบสนองด้วยอุปกรณ์ทันสมัยต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นนาฬิกาข้อมือวัดการเคลื่อนไหว การวิเคราะห์การเดินด้วยระบบคอมพิวเตอร์ การตรวจเอ็มอาร์ไอขั้นสูง ฯลฯ ทั้งนี้เพื่อหาเครื่องมือที่จะเป็นตัวทำนายผลการผ่าตัดให้แม่นยำมากขึ้น ให้ผู้ป่วยมีข้อมูลมากขึ้นในการตัดสินใจว่าจะรับการผ่าตัดหรือไม่ และศึกษาโรคน้ำเกินในโพรงสมองเชิงลึก สำหรับโครงการนี้ในปีที่สาม ผู้วิจัยสามารถรวบรวมอาสาสมัครที่มีอาการดังกล่าวเพื่อเข้าโครงการได้ 13 คน และทำการวิเคราะห์ทางสถิติแล้วพบว่าโรคน้ำเกินในโพรงสมองนี้อาจมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

- 5) **โครงการศึกษาค่าปกติของสาร neurofilament light chain ในเลือดคนไทย** เป็นโครงการที่มีเป้าหมายในการหาปริมาณของสาร neurofilament light chain (NFL) ในเลือดของคนไทยที่มีสุขภาพแข็งแรง เพื่อให้แพทย์ใช้ค่าเหล่านี้เป็นตัวเปรียบเทียบในการวินิจฉัยแยกโรค ซึ่งสาร NFL นี้สะท้อนถึงภัยอันตรายต่อเซลล์สมอง กล่าวคือ ถ้าผู้ป่วยคนหนึ่งมีปริมาณสาร NFL ในเลือดมากกว่าที่ควร แสดงว่ามีโรคหรือภัยอันตรายบางอย่างที่ก่อให้เกิดการสูญเสียเซลล์สมองในผู้ป่วยคนนั้น ถึงแม้อาการจะมากหรือไม่มากก็ตาม ในทางกลับกัน ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางสมอง แต่ปริมาณของสาร NFL ในเลือดปกติ อาจบ่งได้ว่าผู้ป่วยคนนั้นมีอาการจากสาเหตุที่ไม่เป็นภัยอันตรายต่อเซลล์สมอง เช่น ความเครียด ซึมเศร้า หรือ ยาที่ออกฤทธิ์กดประสาท เป็นต้น ซึ่งขณะนี้ผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างเลือดของคนไทยที่มีสุขภาพแข็งแรงและวัดปริมาณสาร NFL แล้ว 233 คน และจะดำเนินการเก็บตัวอย่างเพิ่มเพื่อหาค่าปกติของสาร NFL ในเลือดคนไทยต่อไป

ทั้งนี้ ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ ขอขอบพระคุณอาสาสมัครทุกท่านที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา ผู้วิจัยขอรับรองว่าการเข้าร่วมของท่านจะทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมและการวางแผนรองรับผู้ป่วยที่จะมีจำนวนเพิ่มขึ้นในอนาคต อีกทั้งยังขอขอบพระคุณหน่วยงานต่าง ๆ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ดูแลอาสาสมัครทุกท่านเป็นอย่างดีเลิศตลอดมาและช่วยอำนวยความสะดวกในการดำเนินโครงการวิจัยครั้งนี้

**การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์**

โปรดกรอกข้อมูลรายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ในมิติต่างๆที่เกิดขึ้นจริงอย่างเป็นรูปธรรมจากโครงการวิจัยของท่าน (หากสามารถประเมินมูลค่าเป็นตัวเลขทางเศรษฐกิจได้ให้ระบุด้วย)

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง
วิธีการตรวจหาโปรตีน PrP <sup>Sc</sup> จากน้ำไขสันหลังซึ่งสามารถใช้วินิจฉัย CJD อย่างแม่นยำ	<b>มิติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ บทความชื่อ Real-time quaking-induced conversion assay using a small-scale substrate production workflow for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. <i>Journal of Neurochemistry</i> , 166, 403–413. <a href="https://doi.org/10.1111/jnc.15841">https://doi.org/10.1111/jnc.15841</a>	แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพนี้
	<b>มิติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการนำเสนอใน International conference on Alzheimer's and Parkinson's and related neurological disorders (AD/PD 2023), March 28- April 1 2023, Gothenburg, Sweden.	แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพนี้
	<b>มิติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการนำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์: Real-time quaking-induced conversion assay using a small-scale substrate production workflow for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. <i>Alzheimer's Dement.</i> , 19: e073529. <a href="https://doi.org/10.1002/alz.073529">https://doi.org/10.1002/alz.073529</a>	แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพนี้
	<b>มิติวิชาการ:</b> เกิดความร่วมมือกับคณะผู้วิจัยในระดับนานาชาติ ได้แก่โครงการ Natural history of symptomatic prion disease (project number: NHSR-8597, primary investigator Dr. Eric Minikel at the Broad Institute of MIT and Harvard.)	คณะนักวิจัยที่มีความร่วมมือ แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาหัวข้อนี้ ผู้ป่วย/อาสาสมัครและครอบครัว
	<b>มิติวิชาการ:</b> กำลังเตรียมตัวจะส่งนักวิจัยไปร่วมกับคณะผู้วิจัยในระดับนานาชาติ ได้แก่โครงการ Tracking longitudinal change in presymptomatic genetic prion disease (TLC-Pre-gPrD) (project number: 5R01AG062562-04, primary investigator Dr. Michael Geschwind, University of California, San Francisco.)	คณะนักวิจัยที่มีความร่วมมือ แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาหัวข้อนี้ ผู้ป่วย/อาสาสมัครและครอบครัว
	<b>มิติวิชาการ:</b> เกิดความร่วมมือกับคณะผู้วิจัยในระดับนานาชาติคือ Dr. Emiliano Biasini, University of Trento ผ่านโครงการ ERASMUS+ program	คณะนักวิจัยที่มีความร่วมมือ แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ และ

ผลผลิตและ ผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/ หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง
		นักวิชาการของทั้งสอง สถาบัน
	<b>มิติวิชาการ:</b> นำองค์ความรู้ที่ได้จากงานวิจัยมาพัฒนาการเรียนการสอนแพทย์ประจำบ้านสาขาประสาทวิทยา วิชา องค์ความรู้ แนวหน้าในกลุ่มโรคความเสื่อมของระบบประสาท (รหัสวิชา 3022892) เรื่อง การตรวจวินิจฉัยโรคครอยทซ์เฟลด์ท-ยาคอบ	สาขาประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ป่วยโรคทางระบบ ประสาทและครอบครัว
	<b>มิติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับโรค CJD ใน รายการคุยกับหมอ สถานีโทรทัศน์ TNN 2 (True Visions 784) วันที่ 14 มกราคม พ.ศ. 2566	ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงวัย และผู้ดูแลผู้สูงวัย
	<b>มิติเศรษฐกิจ/พาณิชย์:</b> เปิดให้บริการสถานพยาบาลของรัฐบาล และเอกชน ทั้งในประเทศและต่างประเทศ รวมแล้ว 60 ราย เกิด รายได้ 390,000 บาท แก่ศูนย์ฯ จากผู้ป่วย(ครอบครัว) ชำระ ค่าบริการคนละ 6,500 บาท แต่ผลจากการวินิจฉัยที่แม่นยำทำให้ ช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายอีกคนละหลายหมื่นบาท	สาขาประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยทั่ว ประเทศ ผู้ป่วยโรคทาง ระบบประสาทและ ครอบครัว
การตรวจระดับ p-tau และ ตัวชี้วัดชีวภาพอื่น ๆ ในเลือด เพื่อ บ่งถึงพยาธิสภาพ ของโรคอัลไซ เมอร์	<b>มิติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร นานาชาติ บทความชื่อ Elevation of plasma phosphorylated tau181 during neurological illnesses affecting consciousness and kidney dysfunction.” Alzheimer's & dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring vol. 14,1 e12358. 30 Sep. 2022,	คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพของ โรคอัลไซเมอร์ในเลือด รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ ร่างแนวทางเวชปฏิบัติ
	<b>มิติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร นานาชาติ บทความชื่อ Prospective evaluation of plasma phosphorylated tau in a real-life memory clinic in Thailand. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 10.1002/alz.13022. 16 Mar. 2023.	คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพของ โรคอัลไซเมอร์ในเลือด รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ ร่างแนวทางเวชปฏิบัติ
	<b>มิติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการนำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศ เนเธอร์แลนด์: Plasma phosphorylated tau 181 in relation to Alzheimer's prevalence and cognition in the Thai	คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพของ โรคอัลไซเมอร์ในเลือด

ผลผลิตและ ผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/ หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง
	community. Alzheimer's Dement., 19: e075993. <a href="https://doi.org/10.1002/alz.075993">https://doi.org/10.1002/alz.075993</a>	รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ ร่างแนวทางเวชปฏิบัติ
	<b>มติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการนำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์: Prospective evaluation of plasma phosphorylated tau in real-life memory clinic in Thailand. Alzheimer's Dement., 19: e073536. <a href="https://doi.org/10.1002/alz.073536">https://doi.org/10.1002/alz.073536</a>	คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพของ โรคอัลไซเมอร์ในเลือด รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ ร่างแนวทางเวชปฏิบัติ
	<b>มติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการนำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์: Combinations of blood biomarkers in a real-life memory clinic in Thailand. Alzheimer's Dement., 19: e073544. <a href="https://doi.org/10.1002/alz.073544">https://doi.org/10.1002/alz.073544</a>	คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพของ โรคอัลไซเมอร์ในเลือด รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ ร่างแนวทางเวชปฏิบัติ
	<b>มติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการนำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์: Salivary lactoferrin for detection of early stage Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement., 19: e080102. <a href="https://doi.org/10.1002/alz.080102">https://doi.org/10.1002/alz.080102</a> .	คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพของ โรคอัลไซเมอร์ในเลือด รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ ร่างแนวทางเวชปฏิบัติ
	<b>มติวิชาการ:</b> งานวิจัย Evaluating the effects of blood brain barrier permeability on the accuracy of blood-based Alzheimer's disease biomarkers ได้รับ รางวัลชนะเลิศอันดับที่ 1 ในการประกวดผลงานวิจัยแพทย์ประจำบ้าน สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย ประจำปีการศึกษา 2567	สาขาประสาทวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และสมาคมประสาทวิทยา แห่งประเทศไทย
	<b>มติวิชาการ:</b> เกิดความร่วมมือกับคณะผู้วิจัยในระดับนานาชาติ ได้แก่โครงการ Alzheimer's Association QC program for CSF and plasma biomarkers (primary investigator Dr Kaj Blennow, Gothenburg University, Sweden.)	คณะนักวิจัยที่มีความร่วมมือ แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาหัวข้อนี้
	<b>มติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ “แพทยศาสตร์ จุฬาฯ ศึกษานวัตกรรมตรวจเลือดหาสารบ่งชี้อาการสมองเสื่อมแฝง รู้ล่วงหน้า 10 ปี	ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงอายุ ผู้ดูแลผู้สูงอายุ และผู้ที่เริ่มมี

ผลผลิตและ ผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/ หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง
	เตรียมตัวเพื่อชะลออาการอัลไซเมอร์เมื่อสูงวัย” ผ่านจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ( <a href="https://www.chula.ac.th/highlight/93245/">https://www.chula.ac.th/highlight/93245/</a> )	ความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม
	<b>มติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ “แพทยศาสตร์ จุฬาฯ ศึกษาวัฏกรรมตรวจเลือดหาสารบ่งชี้อาการสมองเสื่อมแฝง รู้ล่วงหน้า 10 ปี เตรียมตัวเพื่อชะลออาการอัลไซเมอร์เมื่อสูงวัย” ผ่านจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภาษาไทย: <a href="https://www.chula.ac.th/highlight/93245/">https://www.chula.ac.th/highlight/93245/</a> ภาษาอังกฤษ: <a href="https://www.chula.ac.th/en/highlight/96395/">https://www.chula.ac.th/en/highlight/96395/</a>	ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงวัย ผู้ดูแลผู้สูงวัย และผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม
	<b>มติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ “EP.22 Innovative blood test for Alzheimer’s indicators.” ในรายการ Chula Innovations Unlocked ทางสถานีวิทยุ Chula Radio Plus FM101.5 วันที่ 20 พฤศจิกายน พ.ศ. 2566	ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงวัย ผู้ดูแลผู้สูงวัย และผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม
	<b>มติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับโครงการพัฒนาเชิงรุกตรวจภาวะสมองเสื่อม ในรายการคุยกับหมอ สถานีโทรทัศน์ TNN 2 (True Visions 784) วันที่ 10 ตุลาคม พ.ศ. 2565	ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงวัย ผู้ดูแลผู้สูงวัย และผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม
	<b>มติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับการป้องกันภาวะสมองเสื่อม ในรายการคุยกับหมอ สถานีโทรทัศน์ TNN 2 (True Visions 784) วันที่ 15 มกราคม พ.ศ. 2566	ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงวัย ผู้ดูแลผู้สูงวัย และผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม
	<b>มติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ “ภาวะสมองเสื่อม” รู้ก่อน-รักษาก่อน เพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยและครอบครัว ในหนังสือพิมพ์สยามรัฐออนไลน์ วันที่ 16 มกราคม พ.ศ. 2566	ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงวัย ผู้ดูแลผู้สูงวัย และผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม
	<b>มติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> เผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ ในรายการ Single Being PODCAST วันที่ 2 มิถุนายน พ.ศ. 2566	ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงวัย ผู้ดูแลผู้สูงวัย และผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม

ผลผลิตและ ผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/ หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง
	<p><b>मितเศรษฐกิจ/พาณิชย์:</b> เปิดให้บริการตรวจตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ แผนพัฒนาเชิงรุกสุขภาพสมองคนไทย สบายสมองอินซิเอทีฟส์ ซึ่งเป็นการนำผลิตผลและผลิตภัณฑ์ของโครงการโครงการย่อยที่ 3 การพัฒนาการตรวจตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดเพื่อวินิจฉัยและพยากรณ์โรคอัลไซเมอร์ในปีที่หนึ่ง ไปใช้ประโยชน์ โดยผู้วิจัยได้จัดตั้ง “คลินิกสบายสมอง” ซึ่งเปิดให้บริการนำร่องแล้วที่คลินิกเวชกรรมแพทย์ธีระวัฒน์ (ช. ปรีดี พนมยงค์ 41) โรงพยาบาลสมิติเวช สุขุมวิท และ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ให้ประชาชนที่มีความเสี่ยงและสนใจ เจาะเลือดเพื่อวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์แฝง ยีนหลักที่เป็นปัจจัยเสี่ยง และทราบความเสี่ยงในการพัฒนาไปเป็นโรคอัลไซเมอร์ที่มีอาการ หรือภาวะสมองเสื่อมอื่น ๆ รวมถึงประเมินความรุนแรง หรือวินิจฉัยสาเหตุของโรคในคนที่มีอาการสมองเสื่อมไปแล้ว และขณะนี้ผู้เข้าร่วมแล้ว 635 คน</p>	<p>ประชาชนทั่วไปที่อยากทราบแนวโน้มสุขภาพตนเอง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้สูงวัยผู้ดูแลผู้สูงวัย และผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม สถานพยาบาล คุณภาพสูงต่าง ๆ ที่ต้องการพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยให้ดีขึ้น</p>
<p>การใช้ตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์เป็นตัววัดผลกระทบต่อสมองของโควิด 19 และวัคซีนโควิด 19</p>	<p><b>มิติวิชาการ:</b> ใช้ผลิตผลจากโครงการนี้เพื่อศึกษาในโครงการ “การพัฒนาระบบประเมินตัวชี้วัดผลกระทบจากวัคซีนโควิด-19 และการติดเชื้อโควิด-19” โดน ศ.นพ.ธีระวัฒน์ เหมะจุธา และศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพ โรคอุบัติใหม่ฯ ซึ่งได้รับทุนจากสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ (วช.) ประจำปี พ.ศ. 2565</p>	<p>คณบดีนักวิจัยที่ศูนย์ แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาหัวข้อนี้</p>
	<p><b>มิติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการได้รับการนำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงฮัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์: Development of system for assessing neurologic impact of long COVID-19 and post-COVID-19 vaccination symptoms. Alzheimer's Dement., 19: e080093. <a href="https://doi.org/10.1002/alz.080093">https://doi.org/10.1002/alz.080093</a></p>	<p>คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาหัวข้อนี้</p>
	<p><b>มิติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:</b> การจัดเสวนาและหน่วยแพทย์เคลื่อนที่สำหรับภาวะ Long Covid-19 และผลกระทบต่อวัคซีนวันที่ 8 กุมภาพันธ์ 2567 ที่ หอศิลป์กรุงเทพ</p>	<p>ประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ที่ได้รับผลกระทบจาก Covid-19 และวัคซีน และผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม</p>
<p>การตรวจระดับ neurofilament</p>	<p><b>มิติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ บทความชื่อ Neurofilament light is associated</p>	<p>แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก</p>

ผลผลิตและ ผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/ หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง
light chain ในเลือด เพื่อป้องกันความเสียหายของสมอง	with clinical outcome and hemorrhagic transformation in moderate to severe ischemic stroke.” <i>Journal of central nervous system disease</i> vol. 15 11795735221147212. 4 Jan. 2023.	ที่ศึกษาเกี่ยวกับแง่มุมต่างๆ ของโรคของระบบประสาท
	<b>มติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ บทความชื่อ Neurofilament light chain for classifying the aetiology of alteration of consciousness, <i>Brain Communications</i> , Volume 5, Issue 6, 2023, fcd278, <a href="https://doi.org/10.1093/braincomms/fcd278">https://doi.org/10.1093/braincomms/fcd278</a>	แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาเกี่ยวกับแง่มุมต่างๆ ของโรคของระบบประสาท
	<b>มติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการนี้ได้รับการนำเสนอใน The World Federation of Neurology’s XXVI World Congress of Neurology 15-19 ตุลาคม พ.ศ. 2566 Montreal, Canada: The Utility of Neurofilament Light Chain in Etiologic Classification in Altered Mental Status.	แพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาเกี่ยวกับแง่มุมต่างๆ ของโรคของระบบประสาท
	<b>มติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการได้รับการนำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์: The generalizability of proposed reference values for plasma neurofilament light chain in cognitively healthy adults in Thailand. <i>Alzheimer's Dement.</i> , 19: e075994. <a href="https://doi.org/10.1002/alz.075994">https://doi.org/10.1002/alz.075994</a>	คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพ รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ร่างแนวทางเวชปฏิบัติ
แนวทางการประเมินตัวชี้วัดชีวภาพหลากหลายรูปแบบในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ iNPH	<b>มติวิชาการ:</b> ผลการศึกษาในโครงการได้รับการนำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์: A proposed scheme for comprehensive and systematic evaluation of normal pressure hydrocephalus. <i>Alzheimer's Dement.</i> , 19: e076369. <a href="https://doi.org/10.1002/alz.076369">https://doi.org/10.1002/alz.076369</a>	คณะแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ นักวิชาการ นักวิจัยทั่วโลก ที่ศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพ รวมถึงแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ร่างแนวทางเวชปฏิบัติ

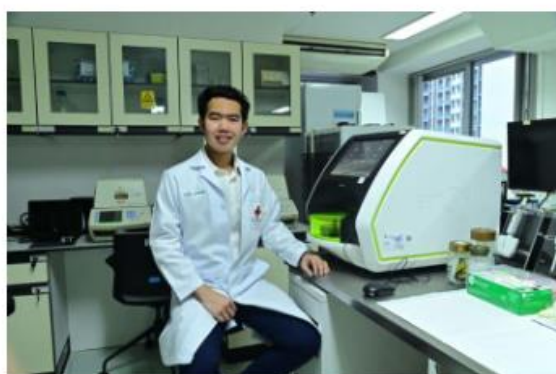
\* หมายเหตุ

1. การใช้ประโยชน์เชิงนโยบาย หมายถึง การนำองค์ความรู้ที่ได้จากผลงานวิจัยไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจด้านการบริหาร และการกำหนดนโยบาย/มาตรการ/แนวทางสำคัญในการพัฒนาด้านสุขภาพหรือการส่งเสริมคุณภาพชีวิต (ขอให้ระบุการนำข้อมูล มาตรการ แนวทาง ไปประกอบการตัดสินใจ/การบริหาร/กำหนดนโยบาย ต่อหน่วยงาน คณะกรรมการหรือกลุ่มเป้าหมายต่างๆ)
2. การใช้ประโยชน์เชิงวิชาการ หมายถึง การนำองค์ความรู้ที่ได้จากผลงานวิจัยไปใช้เพื่อปรับแนวทางเวชปฏิบัติ การนำผลงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับประเทศ/ระดับนานาชาติ (ขอให้ระบุแนวทางเวชปฏิบัติ, การตีพิมพ์ระดับปีที่พิมพ์, ชื่อบทความ, ชื่อวารสาร, ปีที่, ฉบับที่)

3. การใช้ประโยชน์เชิงการพัฒนาสังคม/ชุมชน หมายถึง การนำองค์ความรู้ที่ได้จากผลงานวิจัยไปถ่ายทอดและเผยแพร่ให้แก่กลุ่มเป้าหมายที่กำหนดผ่านรูปแบบต่างๆ เช่น การอบรม การแจกคู่มือ การเผยแพร่ด้วยแผ่นพับ โปสเตอร์ และเว็บไซต์ เป็นต้น (ขอให้ระบุวัน เดือน ปีที่จัดกิจกรรม, กลุ่มเป้าหมาย, คู่มือ, เว็บไซต์ต่างๆ)
4. การใช้ประโยชน์เชิงเศรษฐกิจ/พาณิชย์ หมายถึง การนำนวัตกรรม เทคโนโลยี ผลิตภัณฑ์ใหม่ ไปสู่การผลิตในเชิงพาณิชย์ การสร้างมูลค่าเพิ่มของผลิตภัณฑ์ และการขอรับความคุ้มครองทรัพย์สินทางปัญญา (ขอให้ระบุข้อมูลการจดทะเบียน สิทธิบัตร เลขที่คำขอ, คู่เจรจาทางธุรกิจ, หน่วยงานที่เข้าร่วม, ชื่อสัญญาต่างๆ เป็นต้น)

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ในสื่อสารมวลชน (รายการข่าว สารคดี เว็บไซต์หรือนิตยสารที่เป็นที่รู้จัก กว้างขวาง)

Link1: <https://www.chula.ac.th/highlight/93245/>

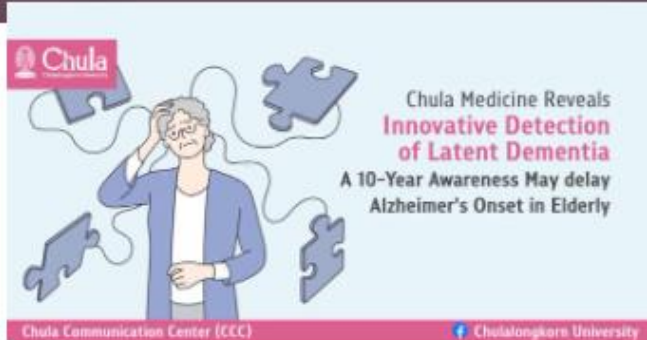


Link 2: <https://www.chula.ac.th/en/highlight/96395/>

Highlights

## Chula Medicine Reveals Innovative Detection of Latent Dementia A 10-Year Awareness May delay Alzheimer's Onset in Elderly

📅 5 January 2023  
✍️ Writer: Suneech Pankas



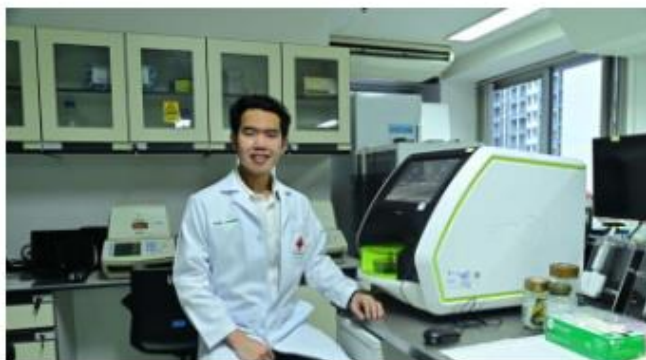
*Thai Red Cross Emerging Infectious Diseases Health Science Center, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University has researched a blood test for markers of Alzheimer's that can give a 10-year warning, so people can be prepared to slow down the development of dementia in old age.*

Highlights

Alzheimer's is a disease that many people pray that they or their loved ones do not experience. But looking at today's social context, there's no denying that the disease is more relevant to us than it seems because it usually manifests itself when we are 80 years old and above. The fact that we are in an aging society, dementia, therefore, becomes more common.

Currently, 50 million people are suffering from dementia around the world. In Thailand, there are 700 thousand of such patients, 500 thousand of which suffer from Alzheimer's. Without individual and social measures to slow or prevent dementia, the number of cases will increase. It is estimated that the global population of elderly people suffering from dementia will increase threefold within thirty years!

Dementia and Alzheimer's are incurable, so it's best to prevent them from developing or slow them down as soon as possible.



OTHERS VIEW ALL

- Study Abroad at Chulalongkorn University: A Gateway to World-Class Education in Asia
- "Buddhist Studies" at Chula in-depth studies, activities, and research
- Chulalongkorn University BRIDGES Hotel Laneside Talk Series: A Global Gathering of Minds
- "Chula - Banladthung - Sani Yai" - Foodies' Paradise A Hub of Hip Thai Street Food
- "Organic Fertilizer from Cassava Waste" An Innovation from Chula to Replace Chemical Fertilizers and Increase the Value of Agricultural Waste
- "Atoll Cholo Muaj" - Chula Innovation for Neared Patients to Drink Water Confidently

SEE MORE

Link 3: [https://youtu.be/cooAlqIpVck?si=Y\\_uHtnIpyWnOzFUM](https://youtu.be/cooAlqIpVck?si=Y_uHtnIpyWnOzFUM)



Link 4: [https://youtu.be/Sl\\_BjvfUzuo?si=e9-ficO8qb1FKsAD](https://youtu.be/Sl_BjvfUzuo?si=e9-ficO8qb1FKsAD)



Link 5: <https://siamrath.co.th/n/414705>

วันพุธที่ ๑๖ มกราคม พุทธศักราช ๒๕๖๖

หน้าหนึ่ง | ข่าวสังคม | ภาพเมือง | ราชบัณฑิต | ข่าวต่างประเทศ | ภูมิภาค | กีฬา | เศรษฐกิจ | อดิโตนโบาย | การศึกษา | วาไรตี้ | เกษตร

คอลัมน์ | กสม. | งานบันเทิง | อวกาศ | สเปซ | สตรี | วิถีชีวิต | ช่องทีวี | วันเสาร์ | ศาสนา-ความเชื่อ | พระเครื่อง | สุขภาพชีวิต | รอบด้านเรื่องอื่น

WORLD OF FROZEN  
LET IT GO  
สนุกให้สุดกับอินแดนบ์คัสเซอร์รี่ใหม่

“ภาวะสมองเสื่อม” รู้ก่อน-รักษาก่อน เพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยและครอบครัว

16 มกราคม 2566 06:00 น. | สถานััฐธรรมนูญ | คุณภาพชีวิต

Link 6: <https://podcasters.spotify.com/pod/show/singlebeing/episodes/Single-Being-EP-206-e25323s/a-a9ufh5e>

Episode 206

อัลไซเมอร์ ยังไม่แก้ก็เป็นได้

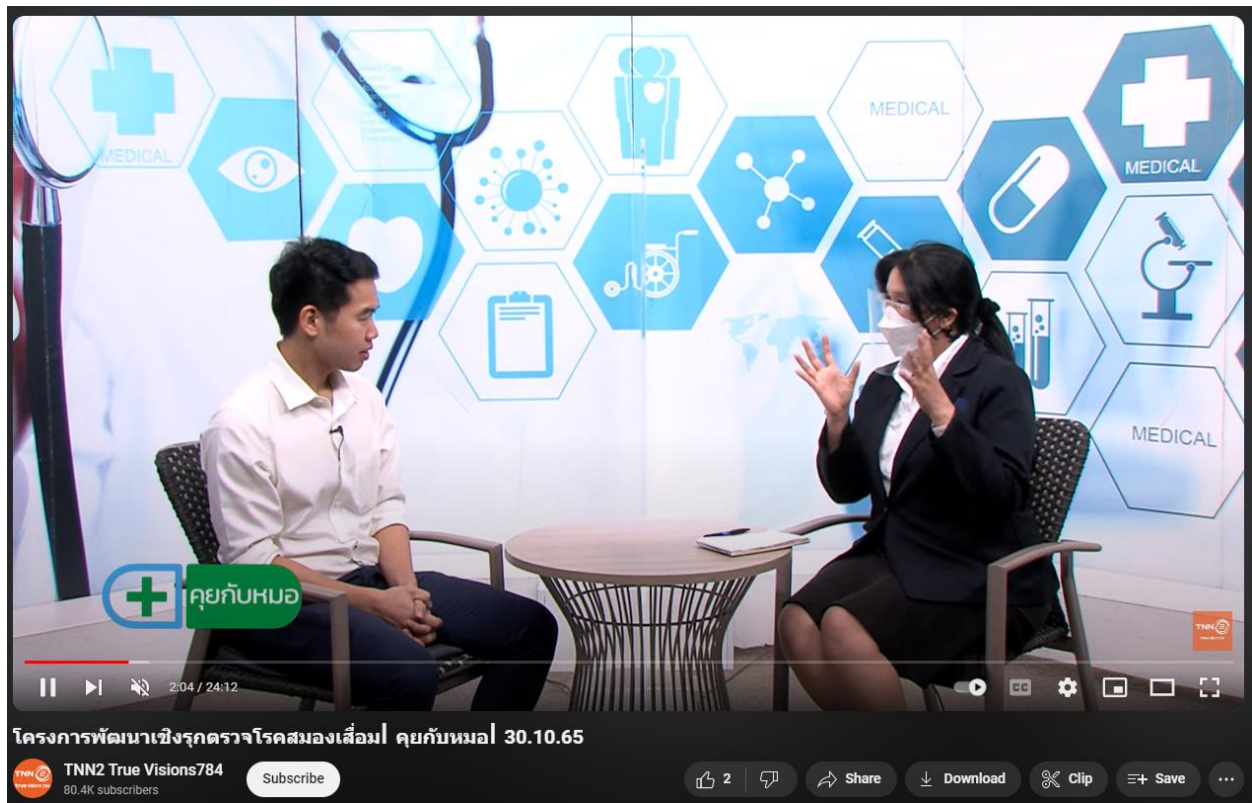
Single Being EP.206 อัลไซเมอร์ ยังไม่แก้ก็เป็นได้...

Single Being PODCAST • Jun 02, 2023

00:40

Share 21:02

Link 7: <https://youtu.be/SyXuWIN7xc?si=oH-TuxIGDw1D1r1u>



Link 8: [https://youtu.be/INwjive6upA?si=P3s4C\\_UxBpDD9O4X](https://youtu.be/INwjive6upA?si=P3s4C_UxBpDD9O4X)



CJD โรคกลุ่มัวบ้า | ค่ายกับหมอ | 14.01.66

พญ.ณัฐนิช พรเทพารักษ์ ได้รับ รางวัลชนะเลิศอันดับที่ 1 ในการประกวดผลงานวิจัยแพทย์ประจำบ้าน สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย ประจำปีการศึกษา 2567 ในงานวิจัย Evaluating the effects of blood brain barrier permeability on the accuracy of blood-based Alzheimer’s disease biomarkers



เอกสารเผยแพร่ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

## เกียรติภูมิแพทย์จุฬาฯ

<p><b>อ.นพ.กิตติธัช บุญเจริญ</b> พญ.จุฬามาศ เจริญญารีย์ นายยุทธชัย ศรีดิษฐ์เกียรติ หน่วยประสาทวิทยา ฝ่ายอายุรศาสตร์</p>	<p><b>นพ.ภาสิน เหมะจุทา</b> ดร.อดิภา จงสุขสินดิกุล น.ส.ชนิดา รุจศรีสารโส น.ส.ธนพร แห่ไทยสง นายวาทยุทธ คือชัยพานิชย์ น.ส.เสาวลิกชนน์ บุญประกอบ ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่</p>	<p><b>อ.นพ.ธนกฤต พงษ์พิทักษ์เมธา</b> ภาควิชาเภสัชวิทยา <b>อ.นพ.อักรินทร์ ศิริณุกสุทธิกุล</b> ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม <b>ผศ.นพ.เสกข์ แก่นประเสริฐสุข</b> ภาควิชาสรีรวิทยา</p>
---	---	--

ได้รับรางวัล  
**Conference Fellowship Award**  
 จาก งานประชุมวิชาการ Alzheimer’s Association International Conference (AAIC) 2023  
 ณ กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์

**การจัดเสวนาและหน่วยแพทย์เคลื่อนที่สำหรับภาวะ Long Covid-19 และผลกระทบต่อวัคซีน วันที่ 8 กุมภาพันธ์ 2567 ที่ หอศิลป์กรุงเทพ**

ทางศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ร่วมกับวิทยาลัยการแพทย์แผนตะวันออก มหาวิทยาลัยรังสิต โดย ศ.นพ.ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา และ ปานเทพ พัวพงษ์พันธ์ ได้จัดเสวนาแลกเปลี่ยนประสบการณ์เชิงวิชาการในการเยียวยา และรักษาผลกระทบจากภาวะ Long Covid-19 ในวันที่ 8 กุมภาพันธ์ 2567 ณ ห้องเอนกประสงค์ ชั้น 1 หอศิลป์วัฒนธรรมแห่งกรุงเทพมหานคร โดยภายในงานมีการให้ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับภาวะ Long Covid-19 กับผลกระทบทางสมอง โดยทางคณะผู้วิจัยได้มีโอกาสไปประชาสัมพันธ์บริการการตรวจคัดกรองโรคอัลไซเมอร์ด้วยเลือด และภาวะการอักเสบด้วย รวมทั้งได้ให้ข้อมูลของการตรวจ และให้ถ่ายทอดความรู้เรื่องโรคทางสมองโดย อ.นพ.ภูษณ ธนาพรสงสุทธิ อีกด้วย



## ผลสัมฤทธิ์ในด้านวิชาการ ระดับนานาชาติที่ได้รับการตอบรับตลอดการดำเนินโครงการ

งานวิจัยทั้งหมดในโครงการ ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท ที่เริ่มดำเนินงานมาตั้งแต่ปี 2564-2566 ได้ถูกตีพิมพ์และตอบรับให้ตีพิมพ์ชิ้นต้นในงานระดับนานาชาติ ที่ผ่านกระบวนการ การทบทวนโดยผู้รู้เสมอกัน (peer-review) ทั้งสิ้นดังนี้

### Published Original Research Article (3 ฉบับ)

1. Thanapornsanguth, P., Chongsuksantikul, A., Saraya, A. W., Hiransuthikul, A., & Hemachudha, T. (2023). Real-time quaking-induced conversion assay using a small-scale substrate production workflow for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Neurochemistry*, 166, 403–413. <https://doi.org/10.1111/jnc.15841>
2. Tatchaporn Ongphichetmetha, Poosanu Thanapornsanguth, Watayuth Luechaipanit, Nattawan Loymunkong, Wanakorn Rattanawong, Akarin Hiransuthikul, Thirawat Supharatpariyakorn, Sira Sriswasdi, Thiravat Hemachudha, Neurofilament light chain for classifying the aetiology of alteration of consciousness, *Brain Communications*, Volume 5, Issue 6, 2023, fcad278, <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad278>
3. Rattanawong W, Ongphichetmetha T, Hemachudha T, Thanapornsanguth P. Neurofilament light is associated with clinical outcome and hemorrhagic transformation in moderate to severe ischemic stroke. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2023;15. doi:10.1177/11795735221147212

### In Preparation Manuscript (1 ฉบับ)

Poosanu Thanapornsanguth, Kittithatch Booncharoen, Jedsada Khieukhajee, Watayuth Luechaipanit, Thanaporn Haethaisong, Adipa Chongsuksantikul, Thirawat Supharatpariyakorn, Chaipat Chunharas, Yuttachai Likitjaroen, Thiravat Hemachudha, The Bayesian approach for real-world implementation of plasma p-tau217 in tertiary care memory clinics in Thailand (Status: In review)

### Short Communication/ Note (2 ฉบับ)

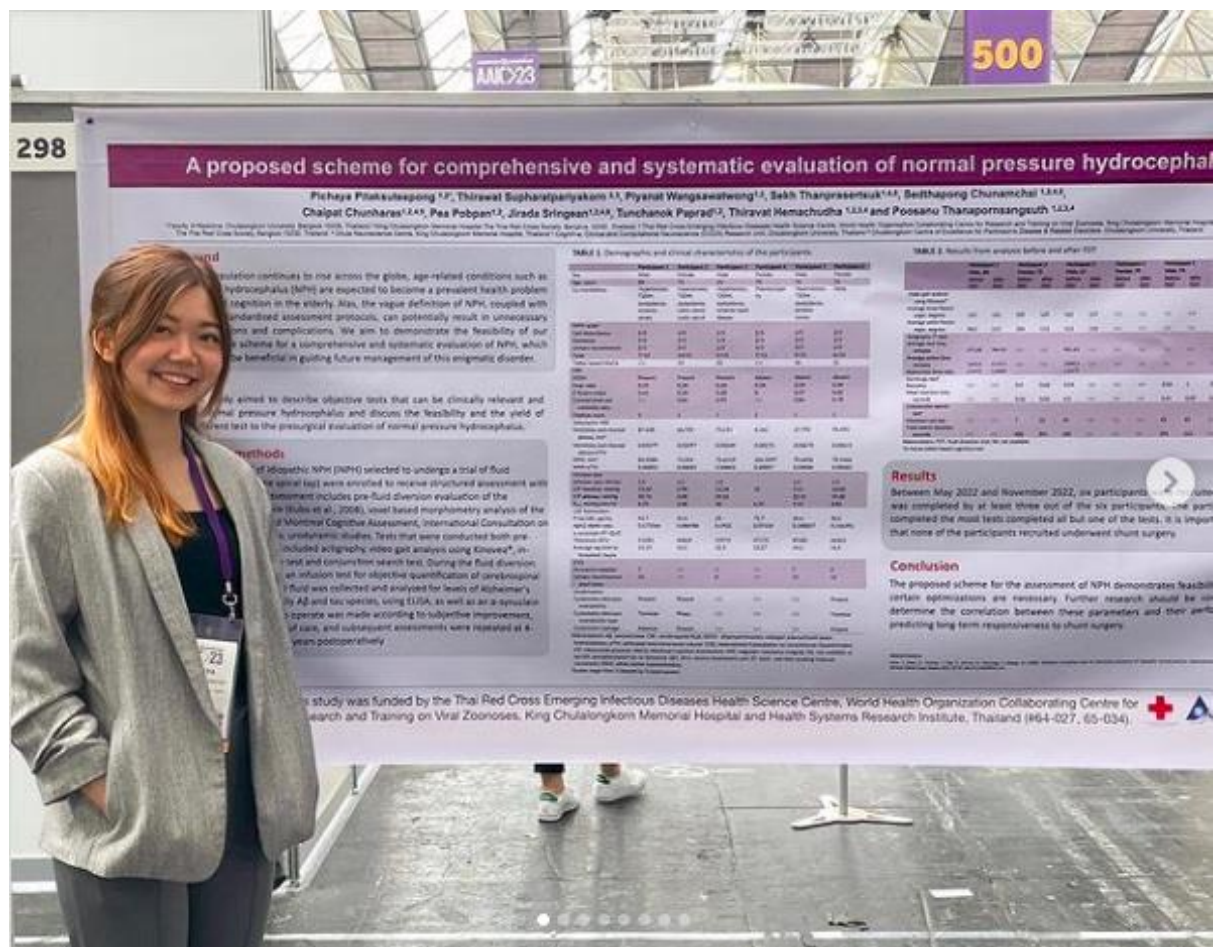
1. Thanapornsanguth, P, Ongphichetmetha, T, Luechaipanit, W, Hemachudha, P, Hemachudha, T. Elevation of plasma phosphorylated tau181 during neurological illnesses affecting consciousness and kidney dysfunction. *Alzheimer's Dement*. 2022; 14:e12358. <https://doi.org/10.1002/dad2.12358>
2. Thanapornsanguth, P, Booncharoen, K, Luechaipanit, W, et al. Prospective evaluation of plasma phosphorylated tau in a real-life memory clinic in Thailand. *Alzheimer's Dement*. 2023; 19: 2745–2749. <https://doi.org/10.1002/alz.13022>

Conference Material (9 ฉบับ)

1. Thanapornsangsuth, P., Ongphichetmetha, T. and Hemachudha, T. (2022), Non-specific elevation of plasma phosphorylated tau181 during neurological illnesses affecting consciousness. *Alzheimer's Dement.*, 18: e060978.

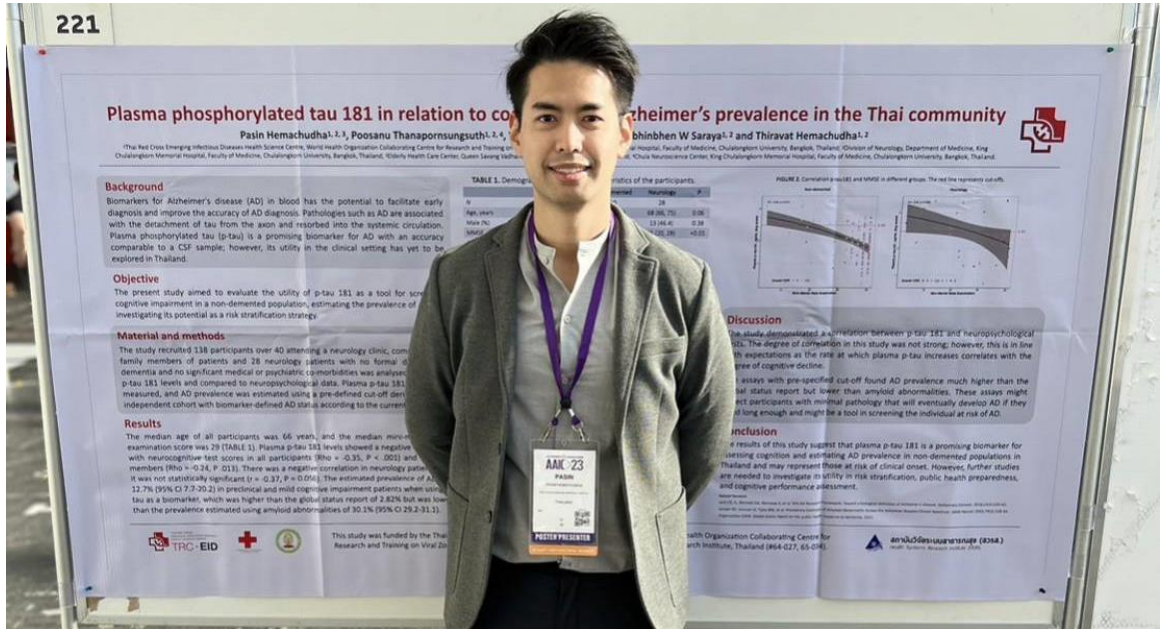
<https://doi.org/10.1002/alz.060978> (In-person poster presented)

งานในโครงการที่ดำเนินการเสร็จเรียบร้อยแล้วในปีที่ผ่านมาถูกนำเสนอเป็นผลงานทางวิชาการ ในรูปแบบ In person poster conference ในงาน The Alzheimer's Association International Conference 2023 ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์ ในช่วง 16-20 กรกฎาคม 2566

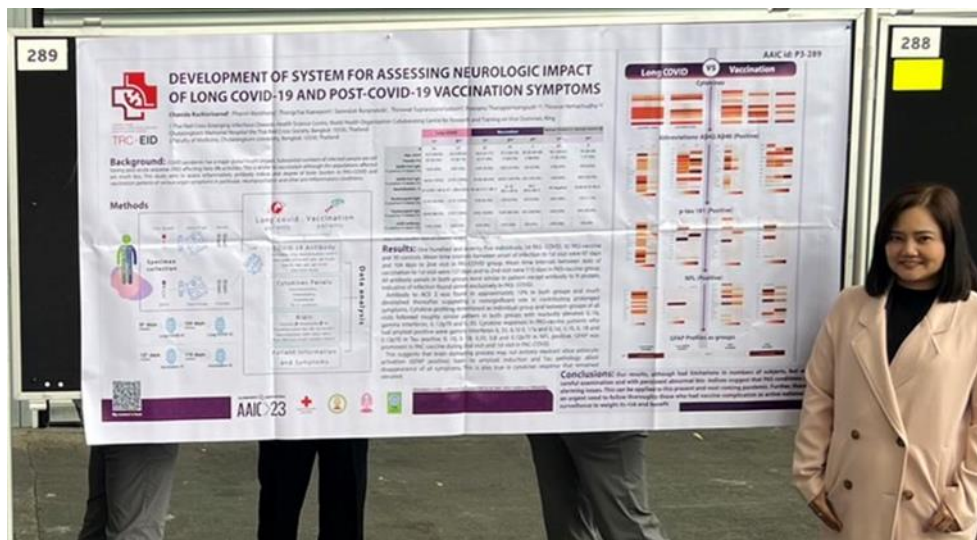


2. รูปภาพ: พญ.พิชญา พัทธ์กษุณีพงศ์ นำเสนองานวิจัยในหัวข้อ Pitaksuteepong, P., Supharatpariyakorn, T., Wangsawatwong, P., Thanprasertsuk, S., Chunamchai, S., Chunharas, C., Pobpan, P., Sringean, J., Paprad, T., Hemachudha, T. and Thanapornsangsuth, P. (2023), A proposed scheme for comprehensive and systematic evaluation of normal pressure hydrocephalus. *Alzheimer's Dement.*, 19: e076369. <https://doi.org/10.1002/alz.076369>

- Rianaree, J., Anukoolwittaya, P., Hiransuthikul, A., Hemachudha, P., Hemachudha, T. and Thanapornsanguth, P. (2023), The generalizability of proposed reference values for plasma neurofilament light chain in cognitively healthy adults in Thailand. *Alzheimer's Dement.*, 19: e075994. <https://doi.org/10.1002/alz.075994>



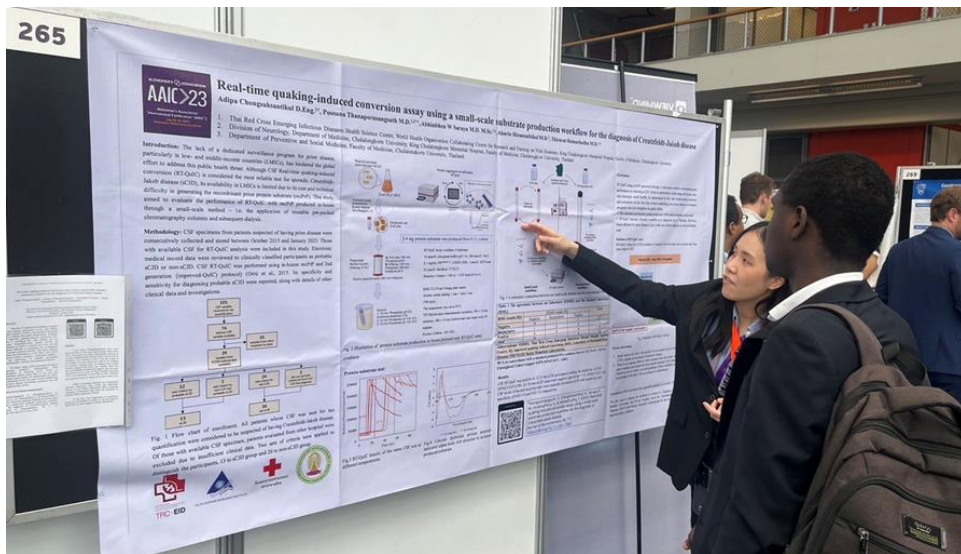
- รูปภาพ: นพ.ภาสสิน เหมะจุฑา นำเสนองานวิจัยในหัวข้อ Hemachudha, P., Thanapornsanguth, P., Saraya, A.W., Luechaipanit, W. and Hemachudha, T. (2023), Plasma phosphorylated tau 181 in relation to Alzheimer's prevalence and cognition in the Thai community. *Alzheimer's Dement.*, 19: e075993. <https://doi.org/10.1002/alz.075993>



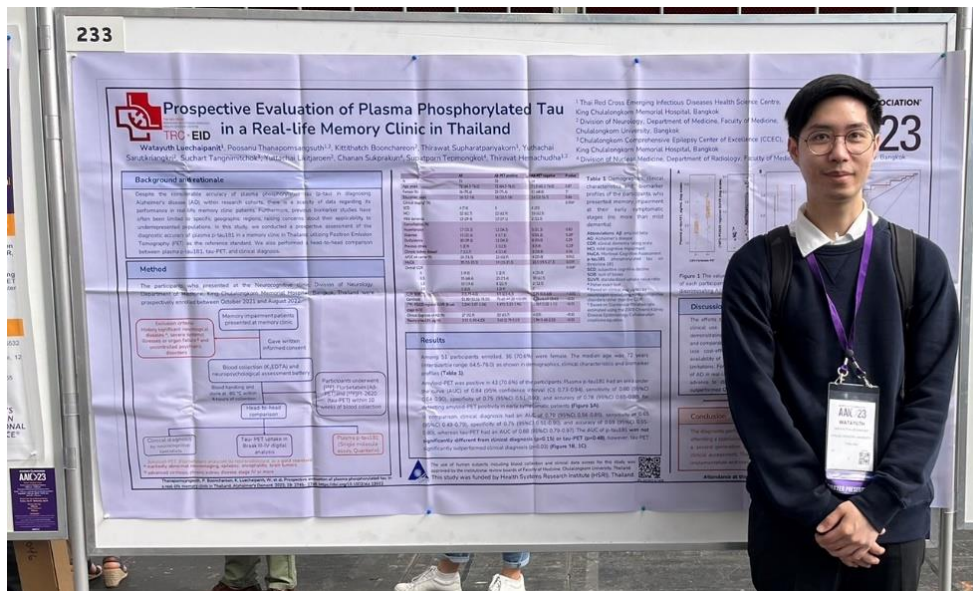
- รูปภาพ: นางสาวชนิดา รุจิศรีสาโรช นำเสนองานวิจัยในหัวข้อ Ruchisrisarod, C. (2023), Development of system for assessing neurologic impact of long COVID-19 and post-COVID-19 vaccination symptoms. *Alzheimer's Dement.*, 19: e080093. <https://doi.org/10.1002/alz.080093>



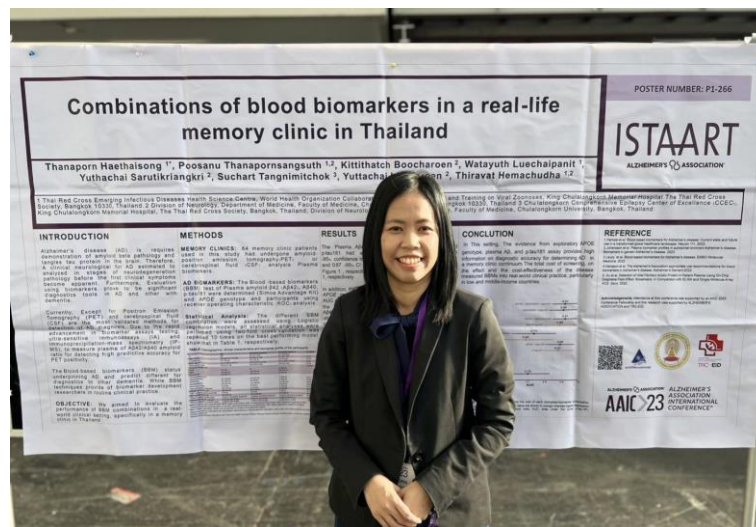
6. รูปภาพ: นางสาวเสาวลักษณ์ บุญประกอบ นำเสนองานวิจัยในหัวข้อ Bunprakop, S. (2023), Salivary lactoferrin for detection of early stage Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.*, 19: e080102. <https://doi.org/10.1002/alz.080102>



7. รูปภาพ: ดร. อติภา จงสุขสันติกุล นำเสนองานวิจัยในหัวข้อ Chongsuksantikul, A., Thanapornsanguth, P., Saraya, A.W., Hiransuthikul, A. and Hemachudha, T. (2023), Real-time quaking-induced conversion assay using a small-scale substrate production workflow for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Alzheimer's Dement.*, 19: e073529. <https://doi.org/10.1002/alz.073529>



8. รูปภาพ: นายวาทยุทธ ลือชัยพาณิชย์ นำเสนองานวิจัยในหัวข้อ Luechaipanit, W., Thanapornsanguth, P., Booncharoen, K., Supharatpariyakorn, T., Sarutikriangkri, Y., Tangnimitchoke, S., Likitjaroen, Y., Sukprakun, C., Tepmongkol, S. and Hemachudha, T. (2023), Prospective evaluation of plasma phopshorylated tau in real-life memory clinic in Thailand. *Alzheimer's Dement.*, 19: e073536. <https://doi.org/10.1002/alz.073536>



9. รูปภาพ: นางสาวธนพร แหโสรัง นำเสนองานวิจัยในหัวข้อ Haethaisong, T., Thanapornsanguth, P., Booncharoen, K., Luechaipanit, W., Sarutikriangkri, Y., Tangnimitchoke, S., Likitjaroen, Y. and Hemachudha, T. (2023), Combinations of blood biomarkers in a real-life memory clinic in Thailand. *Alzheimer's Dement.*, 19: e073544. <https://doi.org/10.1002/alz.073544>



XI. ผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์ของโครงการ

วัตถุประสงค์ของโครงการ	ผลการศึกษา	
	Output	Outcomes
เพื่อให้ผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่มีอาการดำเนินอย่างรวดเร็ว เข้าถึงการตรวจทางชีวเคมีได้อย่างเท่าเทียมทุกระดับเศรษฐฐานะ เป็นประโยชน์ต่อกระบวนการรักษา คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว	มีผู้ป่วยได้รับการตรวจโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายแล้ว 19 คน	ทำให้ได้รับการวินิจฉัยและแนะนำอย่างเหมาะสม รวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ดูแลมีแนวโน้มดีกว่าผู้ที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย
เพื่อช่วยเหลือ แนะนำ และอำนวยความสะดวกแก่แพทย์ในการวินิจฉัยโรคพรีออน	แพทย์ส่งตัวอย่างมาตรวจได้รับผลรวดเร็วภายในไม่กี่วัน (median = 5 วัน, IQR 3-7.8 ) ไม่ว่าจะเข้าโครงการ หรือไม่เข้า (ผู้ป่วยชำระค่าใช้จ่ายเอง)	แพทย์วางแผนการรักษาได้รวดเร็ว ลดเวลาและค่าใช้จ่ายในกระบวนการวินิจฉัย
เพื่อเก็บข้อมูลทางระบาดวิทยาเชิงลึกของโรคพรีออนในประเทศไทย	ในผู้ป่วย 19 คนแรกเข้าร่วมโครงการ ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลทางระบาดวิทยาตามที่ได้นำเสนอ	แนวทางในการศึกษาลักษณะทางคลินิกและเฝ้าระวังการระบาดของโรคพรีออน
เพื่อเฝ้าระวังการระบาดของโรคพรีออน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงของระบาดวิทยา	ในผู้ป่วย 19 คนแรกเข้าร่วมโครงการ พิจารณาจากลักษณะพื้นฐาน (อายุ) ปัจจัยเสี่ยง ประวัติเรื่องอาการ และผล MRI พบว่ายังไม่มีลักษณะที่บ่งชี้ถึงการระบาด ผู้ป่วยทุกคนยังเข้าได้กับ sporadic prion disease	แนวทางในการศึกษาลักษณะทางคลินิกและเฝ้าระวังการระบาดของโรคพรีออน
เพื่อพัฒนาการใช้ $\alpha$ -synuclein RT-QuIC ในการตรวจโรค ในกลุ่ม synucleinopathies จากตัวอย่างน้ำไขสันหลัง	Protocol ที่ผลการแยกโรคพอใช้ (ความไวร้อยละ 75 และความจำเพาะร้อยละ 77) ซึ่งแม้จะยังไม่สามารถใช้ได้ทันที แต่ก็เป็นการทดสอบเทคโนโลยี RT-QuIC สำหรับ $\alpha$ -synuclein ครั้งแรกในประเทศไทย เป็นเทคโนโลยีที่ได้รับการยอมรับว่าใช้วินิจฉัยโรคได้แต่ยังสามารถทำได้เพียงไม่กี่ที่ในโลก	แนวทางในการปรับปรุงโปรโตคอล และนำไปสู่ชุดตรวจที่ราคาถูกลง ได้ผลจริง ดังที่ผู้วิจัยได้ทำสำเร็จกับ PrP RT-QuIC

วัตถุประสงค์ของโครงการ	ผลการศึกษา	
	Output	Outcomes
เพื่อหาแนวทางในการทำนายการเสื่อมถอยของปริชานปัญญาอย่างแม่นยำ โดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพและข้อมูลอื่น ๆ	ขณะนี้สามารถเก็บข้อมูล baseline ได้ 144 คน ซึ่งรวมถึงตัวอย่างเลือดและผลตรวจแบบทดสอบทางปริชานปัญญา	เมื่อติดตามอาสาสมัครเหล่านี้ตามแผนจะสามารถระบุอาสาสมัครที่มีความเสื่อมถอยและสามารถศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพที่แยกอาสาสมัครเหล่านี้จากคนที่มีอาการคงที่ โดยใช้โมเดลทางคณิตศาสตร์
เพื่อศึกษาการดำเนินโรคทั่วไป (natural history) ของโรคทางปริชานปัญญา ในบริบทของประเทศไทย และปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการดำเนินโรคดังกล่าว	ขณะนี้สามารถเก็บข้อมูล baseline ได้ 144 คน ซึ่งมีข้อมูลปัจจัยแวดล้อมต่าง ๆ ครบถ้วนดังแสดง รวมถึงมีแผนที่จะติดตามการดำเนินโรคต่อไป	องค์ความรู้เกี่ยวกับระบาดวิทยาของโรคทางปริชานปัญญาในไทย ซึ่งอาจครอบคลุมปัจจัยด้านสังคมที่แตกต่างกับประเทศอื่น
เพื่อก่อตั้งคลังข้อมูลและตัวอย่างทางชีวภาพคุณภาพสูงและสามารถใช้ศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต	มีตัวอย่างเลือด 144 คน คนละประมาณ 30 มิลลิลิตร รักษาตามมาตรฐานสากล (153) รวมถึง “เอกสารแสดงความยินยอมแบบเปิดกว้าง เพื่อเก็บรักษาข้อมูลและตัวอย่างชีวภาพไว้สำหรับการวิจัยในอนาคต” ลงนามโดยอาสาสมัครทั้งหมด	สามารถขยายผลต่อยอดในการทดสอบตัวชี้วัดชีวภาพอื่น ๆ และได้โดยไม่ต้องเก็บข้อมูลซ้ำ
เพื่อศึกษาแนวทางการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในการทำนายพยาธิสภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาท ซึ่งจะมีความสำคัญเมื่อมียารักษาที่มีประสิทธิภาพ	ผลการศึกษาในคลินิกความจำพบว่า ระดับ p-tau217 ในเลือดสามารถวินิจฉัย AD ได้ด้วย AUC 0.94 (95% CI 0.90-0.98) ซึ่งจะได้ความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 90.3 และ 92.0 ตามลำดับ	แนวทางในการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในเวชปฏิบัติหรือการคัดกรองประชาชนทั่วไปที่มีความเสี่ยง
เพื่อศึกษาตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ (ทั้งใน CSF หลังและอื่น ๆ) ในผู้ป่วยที่สงสัยและได้รับการประเมินเพื่อทำนายการตอบสนองต่อ ventriculoperitoneal shunt (VPS) วัดความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพดังกล่าวรวมถึงความสามารถในการทำนายการ	องค์ความรู้เกี่ยวกับ CSF p-tau181 มีแนวโน้มว่าส่งผลการตอบสนองต่อการระบายน้ำของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย แสดงถึงความเกี่ยวข้องของพยาธิสภาพของ AD ต่อพยาธิสรีรวิทยาของ NPH	ผลการศึกษาในโครงการได้รับการคัดเลือกให้นำเสนอใน The Alzheimer's Association International Conference 2023, 16-20 กรกฎาคม 2566, ที่กรุงอัมสเตอร์ดัม ประเทศเนเธอร์แลนด์ และงานประกวด

วัตถุประสงค์ของโครงการ	ผลการศึกษา	
	Output	Outcomes
ตอบสนองต่อ VPS เพื่อเป็นแนวทางในการประเมินผู้ป่วยที่สงสัย normal pressure (NPH) ที่มีมาตรฐานในอนาคต		ผลงานวิจัยแพทย์ประจำบ้าน สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย ประจำปีการศึกษา 2567
เพื่อหาค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในการวินิจฉัยโรคทางระบบประสาทสำหรับคนไทย ในแต่ละช่วงอายุ	เก็บข้อมูลอาสาสมัครสุขภาพดีได้ 233 คน พร้อมวัดระดับ NFL ค่าอ้างอิงได้ในช่วงกลุ่มอายุ 60 ถึง <70	สรุปข้อมูลในระดับ preliminary พบว่าค่าอ้างอิงในคนไทยยังไม่ต่างจากต่างประเทศมากนัก ทำให้ยังใช้ค่าอ้างอิงในต่างประเทศไปพลาง ๆ ระหว่างรอผลการศึกษา