

ภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย

ปณิตา ลิมปะวัฒน์นะ, มัญชุมาส มัญจาวงษ์

สาขาวิชาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ. ขอนแก่น 40002

Mild Cognitive Impairment

Panita Limpawattana, Manchumad Manjavong

Division of Geriatric Medicine, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

บทคัดย่อ

ภาวะสูญเสียความสามารถของสมองเล็กน้อยเป็นภาวะที่อยู่ระหว่างภาวะหลงลืมตามวัยและภาวะสมองเสื่อม ความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะนี้พบมากขึ้นเมื่ออายุสูงขึ้น และสามารถดำเนินโรคเป็นภาวะสมองเสื่อมได้ โดยเฉพาะชนิดที่มีอาการหลงลืมเป็นอาการเด่น ซึ่งภาวะสมองเสื่อมเป็นภาวะที่คาดการณ์ว่าจะเป็นปัญหาที่สำคัญลำดับต้นของโลก การวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรกและให้การดูแลรักษาตามหลักฐานเชิงประจักษ์อาจช่วยป้องกันหรือชะลอการเนิ่นโรค ประกอบด้วย การรักษาโดยการไม่ใช้ยา และการรักษาโดยใช้ยา บทความนี้ได้สรุปเกี่ยวกับความชุก อุบัติการณ์ คำจำกัดความ ปัจจัยเสี่ยง ชนิด พยาธิสรีรวิทยา แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาภาวะสูญเสียความสามารถของสมองเล็กน้อย

วารสารอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2563:1:25-35.

คำสำคัญ: โรคอัลไซเมอร์, ภาวะสูญเสียการรู้คิด, ภาวะเปราะบาง, กลุ่มอาการสูงอายุ, ระยะก่อนเป็นสมองเสื่อม

Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) is the transitional stage between normal aging and dementia. Its prevalence and incidence increase with age and it can lead to dementia especially for the amnesic type which is projected to become a worldwide health priority. Early diagnosis of the patients with MCI with offering evidenced-based interventions may prevent or delay the progression to greater cognitive impairment including non-pharmacological and pharmacological management. This review summarized prevalence, incidence, definition, risk factors, types of MCI, pathophysiology, how to diagnosis and management of MCI.

KKU J Med 2020;1:25-35.

Key words: Alzheimer's disease, cognitive impairment, frailty, geriatric syndrome, predementia

* ผู้รับผิดชอบบทความ: รศ.พญ.ปณิตา ลิมปะวัฒน์นะ สาขาวิชาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002 อีเมลล์: lpanit@kku.ac.th

แหล่งเงินสนับสนุน: ไม่มี

ผลประโยชน์ขัดกัน: ไม่มี

ได้รับบทความ (received) 26 ธันวาคม 2562 ; รับบทความตีพิมพ์ (accepted) 10 กุมภาพันธ์ 2563

บทนำ

ภาวะสูญเสียการรู้คิด (cognitive impairment) เป็นหนึ่งในกลุ่มอาการสูงอายุ (geriatric syndromes) ที่พบบ่อยในผู้สูงอายุโดยพบมากขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้นและความรุนแรงของภาวะนี้มีตั้งแต่เล็กน้อยถึงรุนแรงถึงขั้นเป็นภาวะสมองเสื่อม (dementia) ซึ่งเมื่อผู้ป่วยดำเนินโรคเป็นภาวะสมองเสื่อมแล้ว สาเหตุประมาณร้อยละ 90 ไม่สามารถรักษาให้หายได้ การรักษาในปัจจุบันสามารถชะลอการดำเนินโรคในภาวะสมองเสื่อมบางชนิดเท่านั้น ภาวะสมองเสื่อมส่งผลต่อผู้ป่วยให้มีความสามารถในการรับรู้สิ่งรอบตัวและความสามารถเชิงปฏิบัติลดลง มีภาวะพึ่งพิงมากขึ้น เสี่ยงต่อการเกิดโรคทางกายอื่นร่วมด้วยง่ายขึ้น ส่งผลต่อการเพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา และมีผลต่อการเพิ่มภาระของผู้ดูแล (caregiver burden)¹⁻³ การวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรกหรือก่อนที่จะมีภาวะสมองเสื่อมสามารถช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสม รวดเร็ว และอาจสามารถป้องกันการดำเนินโรคได้อีกด้วย⁴ นอกจากนี้ยังมีอีกกลุ่มอาการหนึ่งคือ cognitive frailty ได้แก่ผู้สูงอายุที่มีทั้งภาวะเปราะบางทางกายภาพ (physical frailty) ร่วมกับภาวะสูญเสียการรู้คิด แต่ยังไม่ถึงขั้นเป็นภาวะสมองเสื่อม⁵ โดยทั่วไปผู้สูงอายุที่มีภาวะเปราะบางจะสัมพันธ์กับผลไม่พึงประสงค์ทางสุขภาพหลายประการเช่น กระดูกหัก การนอนพักรักษาในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการรักษา ภาวะทุพพลภาพ และอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น⁶⁻⁸ แต่ในผู้สูงอายุที่มี cognitive frailty ร่วมด้วยจะมีผลกระทบทางคลินิกแย่กว่าผู้ที่มีภาวะเปราะบางอย่างเดียวโดยที่ไม่มีปัญหาทางการรู้คิด ความชุกของ cognitive frailty จากข้อมูลประชากรที่เก็บแบบไปข้างหน้า (cohort) ของประเทศสิงคโปร์ พบได้ถึงร้อยละ 10.7⁵ ขณะที่การศึกษาแบบภาคตัดขวางในผู้สูงอายุที่อาศัยในชุมชนของประเทศจีน พบได้ร้อยละ 2.7 พบสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้นและพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย⁹ ดังนั้นการที่ผู้สูงอายุที่มีภาวะเปราะบางจะสามารถช่วยเหลือตนเองให้นานที่สุดและมีภาวะพึ่งพิงน้อยที่สุด จึงไม่ใช่แค่ให้ความสำคัญเพียงภาวะเปราะบางเท่านั้น บุคลากรทางการแพทย์มีความจำเป็นต้องให้ความสำคัญกับปัญหาการสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยร่วมด้วย เนื่องจากบางสาเหตุสามารถแก้ไขหรือรักษาให้ดีขึ้นได้ ดังนั้นบทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลของภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์มีความรู้ ความเข้าใจที่ถูกต้อง เหมาะสม นำไปสู่การดูแลผู้สูงอายุได้ครอบคลุมมากยิ่งขึ้น

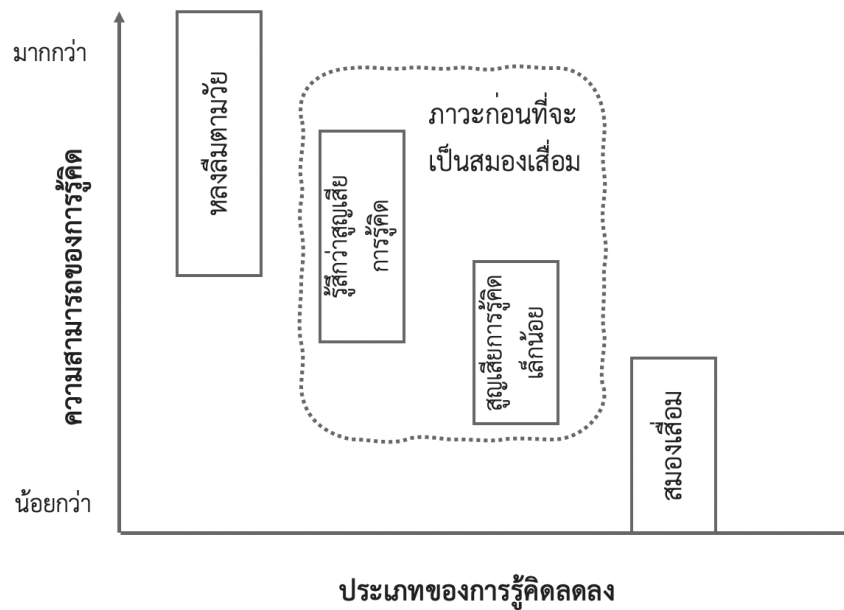
ความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย

ภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยเป็นภาวะที่อยู่ระหว่างภาวะหลงลืมตามวัยและภาวะสมองเสื่อม โดยเป็นส่วนหนึ่งของภาวะก่อนที่จะดำเนินโรคเป็นภาวะสมองเสื่อม (prodromal dementia) ซึ่งภาวะดังกล่าวประกอบด้วยภาวะที่รู้สึกละเลยการรู้คิด (Subjective Cognitive Decline; SCD) และ ภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย (Mild Cognitive Impairment; MCI) (รูปที่ 1)¹⁰ ความชุกของ MCI โดยรวมในผู้ที่อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปประมาณ ร้อยละ 6.7-25.2¹¹⁻¹³ ในผู้ที่อายุ 60-64 ปี, 65-69 ปี, 70-74 ปี และ 75-79 ปี เท่ากับร้อยละ 6.7, 8.4, 10.1 และ 25.2 ตามลำดับ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าความชุกที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น โดยอุบัติการณ์สะสม (cumulative incidence) ของการเกิด MCI ใน 2 ปีเท่ากับร้อยละ 14.9¹⁴ อย่างไรก็ตามความชุกของ MCI มีความหลากหลายในแต่ละการศึกษา เนื่องจากคำจำกัดความของ MCI มีความแตกต่างกัน เช่น หลายการศึกษาเน้น MCI ที่มีความจำลดลงเป็นหลัก (amnestic MCI) ขณะที่การศึกษาในระยะหลังคำจำกัดความของ MCI มีกว้างมากขึ้น

คำจำกัดความของภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย

การวินิจฉัยภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยตาม National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA/AA) workgroup แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ เกณฑ์การวินิจฉัยตามอาการทางคลินิก (core clinical criteria; CCR) และ เกณฑ์การวินิจฉัยจากงานวิจัยทางคลินิก (core clinical research; CCR) ดังนี้¹⁵

1. เกณฑ์การวินิจฉัยตามอาการทางคลินิก เป็นเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในเวชปฏิบัติทั่วไปที่ไม่สามารถใช้ภาพถ่ายทางรังสีของสมองหรือการตรวจวิเคราะห์น้ำไขสันหลังที่จำเพาะต่อภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยได้แก่ ดัชนีวัดทางชีวภาพ (biomarkers) การวินิจฉัยอาศัยการเปลี่ยนแปลงของการรู้คิด โดยได้ข้อมูลจากผู้ป่วย ผู้ดูแล หรือแพทย์ ร่วมกับมีข้อมูลหลักฐานว่ามีพหุพิสัย (cognitive domain) บกพร่องจากเดิมตั้งแต่ 1 อย่างขึ้นไป ความผิดปกติที่เกิดขึ้นยังไม่ส่งผลกระทบต่อความสามารถในการใช้ทำกิจวัตรประจำวัน (activities of daily living) โดยรวม และไม่เข้ากับภาวะสมองเสื่อม



รูปที่ 1 ประเภทของการรู้คิดลดลง (ดัดแปลงมาจาก¹⁰)

2. เกณฑ์การวินิจฉัยจากงานวิจัยทางคลินิก เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยที่เหมาะสมในสถาบันการศึกษาใหญ่ๆ หรือสถาบันที่ทำงานวิจัยที่มีภาพถ่ายทางรังสีของสมองหรือการตรวจวิเคราะห์น้ำไขสันหลังที่จำเพาะต่อภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการใช้ดัชนีวัดทางชีวภาพยังมีข้อจำกัด เพราะยังไม่มีค่ามาตรฐานเดียวกันของทุกสถาบัน ยังไม่มีค่าปกติที่เป็นที่ยอมรับ และยังไม่สามารถตรวจค่าดังกล่าวได้มากในแต่ละสถาบัน ดัชนีวัดทางชีวภาพที่ใช้พยากรณ์การดำเนินโรคจาก MCI เป็นภาวะสมองเสื่อมโดยเฉพาะชนิดอัลไซเมอร์แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

- ดัชนีวัดทางชีวภาพที่สัมพันธ์กับพยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ การวัดค่าโปรตีนเบต้าอะไมลอยด์ (beta-amyloid protein:Aβ) ในน้ำไขสันหลังลดลง การตรวจภาพถ่ายทางรังสีด้วยวิธี positron emission tomography (PET) scanning เพื่อหาโปรตีนเบต้าอะไมลอยด์ในเนื้อสมอง

- ดัชนีวัดทางชีวภาพที่สัมพันธ์กับการทำลายระบบประสาทที่พบในโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ การวัดค่าtau/p-tau ในน้ำไขสันหลังสูงขึ้น การตรวจสมองด้วยเครื่องสแกนแม่เหล็กกำลังสูง (MRI brain) พบสมองบริเวณ hippocampus หรือ medial temporal lobe ฝ่อ การตรวจทางรังสีด้วย PET พบเมตาบอลิซึมของน้ำตาลลดลงใน

บริเวณสมองที่จำเพาะหรือ single-photon emission computerized tomography (SPECT) พบมีเลือดไปเลี้ยงบริเวณ temporoparietal cortex ลดลง

ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยตาม Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association (DSM-5) ครั้งที่ 5¹⁶ จะครอบคลุมภาวะสูญเสียการรู้คิดจากทุกสาเหตุ ขณะที่ของ NIA/AA จะเน้นการสูญเสียความจำจากโรคอัลไซเมอร์เป็นหลัก สำหรับ DSM-5 ได้จัด MCI เป็น กลุ่ม mild neurocognitive disorder; mild NCD ส่วนภาวะสมองเสื่อมเป็น major NCD ข้อแตกต่างคือ ความผิดปกติของการสูญเสียการรู้คิดในภาวะสมองเสื่อมจะชัดเจนและมีผลต่อการทำกิจวัตรประจำวัน ส่วน MCI มีความผิดปกติเล็กน้อยและสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้เกือบจะปกติ เกณฑ์ของ DSM-5 จะครอบคลุมสาเหตุของการรู้คิดจากหลายสาเหตุ เช่น อัลไซเมอร์ frontotemporal dementia, Lewy body disease, vascular disease, traumatic brain injury, HIV infection เป็นต้น และยังคงครอบคลุมว่ามีความผิดปกติของพฤติกรรมและอาการทางจิตประสาท (neuropsychiatric symptoms) ร่วมด้วยหรือไม่ เช่น อาการทางจิต (psychotic symptoms) อารมณ์ผิดปกติ (mood disturbance), พลุ่่งปล่านกระวนกระวาย (agitation), เฉยเฉย (apathy) เป็นต้น ข้อแตกต่างที่สำคัญ

ของ mild NCD กับ MCI คือ mild NCD ครอบคลุมภาวะสูญเสียการรู้คิดทุกช่วงอายุ ขณะที่ MCI หมายถึงภาวะสูญเสียการรู้คิดที่มักพบในผู้สูงอายุ¹⁵

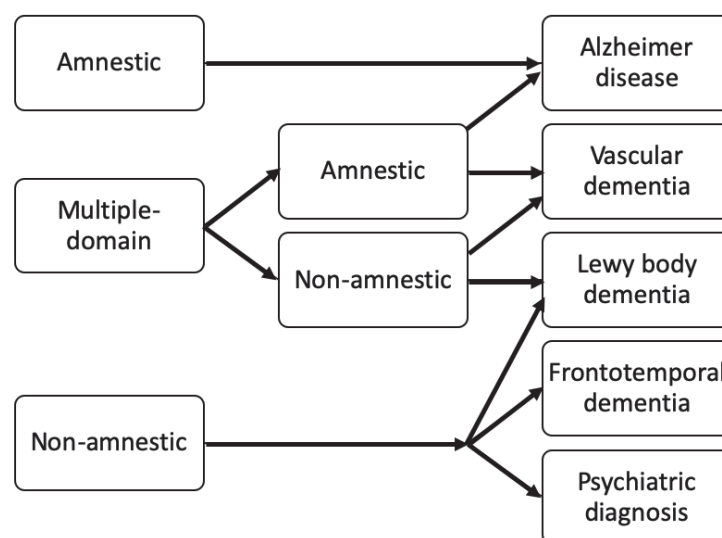
ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุมาก พฤติกรรมเนือยนิ่ง (sedentary lifestyle) การพบมี apolipoprotein E epsilon4 allele, โรคหลอดเลือดหัวใจ เบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง โรคความดันโลหิตสูงช่วงอายุวัยกลางคน การสูบบุหรี่ ประวัติโรคซึมเศร้า การใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepines โรคจิต กระดูกสะโพกหัก การใช้ยาหลายขนาน ส่วนปัจจัยป้องกัน ได้แก่ ระดับการศึกษาที่สูง การออกกำลังกาย และการรับประทานอาหารเมดิเตอเรเนียน (Mediterranean diet)¹⁵

ชนิดของภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยและการดำเนินโรค

MCI สามารถแบ่งตามสาเหตุเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ ชนิด amnestic (มีปัญหาคำจำและการเรียนรู้สิ่งใหม่) และชนิด non-amnestic (มีปัญหาคำจำและการเรียนรู้สิ่งใหม่) และแต่ละชนิดแบ่งย่อยเป็น single domain และ multiple domain ตามจำนวน cognitive domain ที่ผิดปกติ¹⁷ การดำเนินโรคของ MCI ไปเป็นภาวะสมองเสื่อม

แต่ละชนิดแสดงในรูปแบบที่ 2 โดยทั่วไปอัตราการดำเนินโรคจาก MCI ไปเป็นภาวะสมองเสื่อมเท่ากับร้อยละ 10-15 ต่อปี^{15,18} การศึกษา German AgeCoDe ในประเทศเยอรมัน ซึ่งติดตามผู้ป่วย 357 รายที่เป็น MCI อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปเป็นเวลา 3 ปีโดยการสัมภาษณ์ พบว่าร้อยละ 42 กลับเป็นปกติ ร้อยละ 21 มีการดำเนินโรคไม่แน่นอน ร้อยละ 15 ยังคงเป็น MCI เหมือนเดิม และร้อยละ 22 ดำเนินโรคเป็นสมองเสื่อม โดยพบว่าผู้ป่วยที่เป็น MCI ชนิด amnestic และ multidomain amnestic ดำเนินโรคเป็นภาวะสมองเสื่อม ร้อยละ 41 และ 48 ตามลำดับ ส่วนผู้ที่เป็นชนิด single domain non-amnestic MCI ประมาณครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 53) กลับไปสู่ภาวะปกติได้¹⁹ โดยปัจจัยที่จะดำเนินโรคเป็นอัลไซเมอร์ สมองเสื่อมชนิดขาดเลือดหรืออัลไซเมอร์ร่วมกับชนิดขาดเลือด หรือกลับเป็นปกติแสดงในตาราง ที่ 1²⁰ อย่างไรก็ตามการศึกษาที่เป็นแบบทบทวนตามระบบ (systematic review) และวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้มีเพียงโรคเบาหวาน และอาการทางจิตประสาท (neuropsychiatric symptom; NPS) เท่านั้นที่ลดการดำเนินโรคเป็นภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วย MCI ขณะที่โรคความดันโลหิตสูง อารมณ์เศร้า ภาวะไร้อารมณ์ (apathy) และระดับการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว²¹



รูปที่ 2 การดำเนินโรคของภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยไปเป็นภาวะสมองเสื่อมแบ่งตามสาเหตุ¹⁷

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่ทำนายการดำเนินโรคของภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อย²⁰

การดำเนินโรคของ MCI ไปสู่โรค/ภาวะต่างๆ	อัลไซเมอร์	สมองเสื่อมจากสมองขาดเลือด/ชนิดผสม	การรู้คิดปกติ
ตัวบ่งชี้การดำเนินโรค	Parietal metabolic rate + t-Tau ≥1 deep WML + HIS score	MTL atrophy ≥1 deep WML + HIS score Subcortical hyperintensities	-
ปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนไม่ได้	APOE e4 No CLY genotype >6 genetic markers Higher CDR-sob Amnesic MCI	Carotid stenosis	Younger age Higher MMSE Non-amnesic, single domain subtype Lower CDR-sob score
ปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนได้	Anxiety, depression, apathy Diabetes, pre-diabetes Any neuropsychiatric symptoms	Diabetes, pre-diabetes Depression Lower blood pressure Atrial fibrillation	-

หมายเหตุ: APOE, apolipoprotein; CDR-sob, Clinical Dementia Rating scale sum of boxes; CLU, clusterin; HIS, Hachinski Ischemic Score; MMSE, Mini-Mental Status Examination; MTL, medial temporal lobe; t-Tau, total Tau protein from cerebrospinal fluid; WML, white matter lesions

พยาธิสรีรวิทยาและลักษณะทางพยาธิวิทยา

การเกิดความผิดปกติทางการรู้คิดก่อนที่จะดำเนินเป็นภาวะสมองเสื่อมที่มักเกิดขึ้นในผู้สูงอายุนั้นเกิดมาก่อนหลายปีตั้งแต่ผู้ป่วยอายุไม่มาก โดยมีความผิดปกติเริ่มแรกทางชีวภาพ (biological change) ต่อมามีการเปลี่ยนแปลงทางจิตประสาท (neuropsychological change) และในที่สุดจึงมีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก (clinical change) ซึ่งก็คือภาวะ MCI และสมองเสื่อมนั่นเอง เช่น โรคอัลไซเมอร์ซึ่งเป็นภาวะสมองเสื่อมที่พบบ่อยที่สุด ระยะแรกของผู้ป่วยยังไม่มีอาการ ตรวจน้ำไขสันหลังพบมี Aβ ต่ำ ก่อนและพบมีการสะสมของอะไมลอยด์ในเนื้อสมองที่ตรวจได้โดย PET scan ระยะต่อมาพบมีการสะสมอะไมลอยด์ในสมองร่วมกับมีการเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) ตรวจพบด้วย FDG-PET หรือ functional MRI การตรวจด้วย structural MRI พบ cortical thinning หรือ hippocampal atrophy เล็กน้อย ตรวจน้ำไขสันหลังพบค่า tau/p-tau สูงขึ้น ระยะต่อมาเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงการรู้คิดจากปกติเล็กน้อย แต่ยังไม่ถึงเกณฑ์การวินิจฉัย MCI และเมื่อถึงระยะ MCI ผู้ป่วยเริ่มมีอาการทางคลินิกชัดเจนขึ้น โดยมีความจำระยะสั้นเริ่มลดลง แต่ความจำระยะยาวและการใช้เหตุผลยังปกติ การตรวจด้วย functional MRI พบ hippocampal

atrophy มากขึ้น ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพตั้งแต่แรกถึงระยะ MCI เป็น pre-clinical stage และเมื่อดำเนินโรคเป็นอัลไซเมอร์แล้ว เรียกว่าเป็น clinical stage^{13,22-24}

ลักษณะทางพยาธิวิทยาจากหลายการศึกษาในผู้ป่วย MCI แต่ละชนิดมักมีหลายพยาธิสภาพร่วมกันเช่น การศึกษาในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ พบว่าส่วนมากมีพยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วย (macroinfarcts, microinfarcts, atherosclerosis, arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy) นอกจากนี้ยังพบพยาธิสภาพของภาวะสมองเสื่อมจากความเสื่อมของระบบประสาทอื่นร่วมด้วย เช่น Lewy bodies, TDP-43, hippocampal sclerosis²⁵

แนวทางการวินิจฉัย

เบื้องต้นผู้ประเมินต้องนึกถึงภาวะ MCI เสมอในผู้สูงอายุที่กังวลเรื่องปัญหาการรู้คิดของตนเอง โดยเฉพาะด้านความจำ ก่อนที่จะคิดว่าปัญหาที่เกิดขึ้นนั้นเป็นภาวะหลงลืมตามวัย การวินิจฉัย MCI ในเวชปฏิบัติทั่วไปประกอบด้วย การซักประวัติจากผู้ป่วยและผู้ใกล้ชิด การตรวจคัดกรองด้วยแบบทดสอบสมอง การตรวจร่างกายโดยเฉพาะการตรวจทาง

ระบบประสาท และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{15,18} โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. **การซักประวัติ** มีหลักการอย่างง่ายคือ “A-B-C” ดังนี้

A. Activities of daily livings (ADLs) ได้แก่ ความผิดปกติที่**ต้องไม่ส่งผลหรือส่งผลเล็กน้อย**ต่อการทำกิจกรรมประจำวันต่อเนื่อง (instrumentalADLs) โดยผู้ป่วยอาจต้องใช้เวลาหรือความพยายามมากขึ้นในการทำกิจกรรมประจำวัน

B. Behavioral and neuropsychiatricsymptoms ได้แก่ ความผิดปกติด้านพฤติกรรม และอาการทางจิตประสาทที่ผู้ป่วย MCI ส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 80) มักมีอาการทางจิตประสาทร่วมด้วย โดยภาวะซึมเศร้าเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 20-32) อาการอื่น เช่น วิตกกังวล อารมณ์ผิดปกติ หลงผ่านกระวนกระวาย เฉยเมย วงจรการนอนผิดปกติ เช่น นอนไม่หลับ หงุดหงิดง่าย

C. Cognition ได้แก่ การประเมินปัญหาด้านการรู้คิดทั้ง 6 ด้านว่ามีความบกพร่องมากกว่าปกติหรือไม่ เปลี่ยนแปลงจากความสามารถเดิมของผู้ป่วยหรือไม่ ประกอบด้วย 1) การเรียนรู้และความจำ (learning และ memory) 2) การใส่ใจหรือสมาธิจดจ่อสิ่งใดสิ่งหนึ่งลดลง (complex attention) รวมไปถึงความเร็วในการประมวลข้อมูล 3) การสื่อสาร การใช้คำและภาษา (language) 4) การวางแผนและจัดการงานให้ราบรื่น (executive function) รวมไปถึงการยับยั้งชั่งใจในการตอบสนอง และความยืดหยุ่นในการทำงาน 5) การรับรู้ที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหว (perceptual-motor function) ได้แก่ การสับสนทิศทาง การสับสนเหตุการณ์อดีตกับปัจจุบัน การทำงานประสานกันของการรับรู้และการเคลื่อนไหว โดยที่ไม่มีปัญหาการรับรู้ความรู้สึกและกล้ามเนื้ออ่อนแรงและ 6) การรู้คิดทางสังคม (social cognition) ได้แก่ ปัญหาการควบคุมอารมณ์ จัดการและเข้าใจสภาพจิตใจของตนเองและผู้อื่น การแสดงออกทางอารมณ์และพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไป

2. **การตรวจคัดกรองด้วยแบบทดสอบสมอง** ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีแนวเวชปฏิบัติภาวะสูญเสียความสามารถของสมองเล็กน้อย แต่มีการศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติของแบบทดสอบสมองในการวินิจฉัยผู้ป่วย MCI ได้แก่ แบบ

ทดสอบสมอง Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Thai version of the Addrenbrooke’s Cognitive Examination III (ACE-T) และ digit backward test²⁶⁻²⁸ โดย cognitive domain ที่ประเมินในแต่ละแบบคัดกรองจุดตัด ความไวและความจำเพาะแสดงในตารางที่ 2 ส่วนข้อมูลในต่างประเทศแนะนำให้ใช้ MoCA ในการตรวจคัดกรอง MCI โดยจากการศึกษาแบบทบทวนตามระบบพบว่า MoCA มีความไวและความจำเพาะที่จุดตัด 24/25 เท่ากับร้อยละ 80.48 และ 81.19 ตามลำดับ ส่วนที่จุดตัด 25/26 มีความไวเท่ากับร้อยละ 80-100 และความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 50-76¹⁸ โดยระดับการศึกษาและเชื้อชาติมีผลต่อค่าคะแนน ดังนั้นการแปลผลต้องแปลอย่างระมัดระวัง นอกจากนี้ยังมีแบบทดสอบสมองอื่นที่มีการศึกษาในต่างประเทศและได้ผลค่อนข้างดี เช่น Visual Cognitive Assessment Test (VCAT) ซึ่งพัฒนาในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แบบทดสอบนี้ต้องใช้คอมพิวเตอร์ประเมินเป็นหลัก พบว่าเป็นแบบทดสอบที่เข้าใจง่าย ไม่จำเป็นต้องแปลเป็นภาษาท้องถิ่น เนื่องจากใช้รูปภาพเป็นสื่อ เมื่อเทียบกับ MoCA พบว่ามีคุณสมบัติโดยรวมของแบบทดสอบสมองทางสถิติโดยดูจากพื้นที่ใต้กราฟ (receiver operating characteristic; ROC) ของ VCAT เท่ากับ 0.905 และของ MoCA เท่ากับ 0.916²⁹ นอกจากนี้มีแบบประเมินสมองมินิค็อก (Mini-Cog) พบว่าระดับการศึกษาและภาษามีผลต่อการทำแบบประเมินนี้เล็กน้อย โดยแบบประเมินนี้ฉบับภาษาจีนมีความไวร้อยละ 85.71 และความจำเพาะร้อยละ 79.41 แบบประเมินความจำ (Recall test) จากผลการศึกษาแบบทบทวนตามระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่ามีความไวร้อยละ 0.89 และความจำเพาะ ร้อยละ 0.84^{30,31}

3. **การตรวจร่างกาย** ได้แก่ การวัดสัญญาณชีพเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง การตรวจทางระบบประสาทหรือหาพยาธิสภาพในสมอง รวมถึงการตรวจการเดิน อาการแสดงเฉพาะที่ทางระบบประสาทและอาการแสดงของ extrapyramid (extrapyramidal signs)

4. **การตรวจทางห้องปฏิบัติการ** ควรตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุที่สามารถรักษาได้ (ตารางที่ 3) เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และเพื่อเป็นผลตรวจพื้นฐานก่อนการรักษา ชนิดของการตรวจที่ควรทำทุกรายโดยทั่วไปแนะนำเหมือนการตรวจ

ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด การตรวจระดับน้ำตาล กลูโคสในเลือด การตรวจการทำงานของไต ตับ ไทรอยด์ และการตรวจคัดกรองโรคซิฟิลิส ส่วนการตรวจทางรังสีสมองและการตรวจอื่นๆ ให้พิจารณาตามข้อบ่งชี้ เช่น ระดับวิตามินบี 12 และกรดโฟลิกในเลือด

การเจาะน้ำไขสันหลัง การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง เป็นต้น อย่างไรก็ตามสำหรับประเทศไทยยังไม่มีคำแนะนำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม ความสามารถของสมองเล็กน้อยที่ชัดเจน¹⁵

ตารางที่ 2 คุณสมบัติของแบบคัดกรอง MCI ที่มีการศึกษาในประเทศไทย²⁶⁻²⁸

แบบทดสอบ	พุทธพิสัยที่ประเมิน	ระดับการศึกษา	จุดตัด/ คะแนนเต็ม	ความไว/ ความจำเพาะ
MoCA	Memory, orientation, attention, executive function, language	ไม่เกินระดับประถมศึกษา บวก 1 คะแนน	25/30	80/80
ACE-T	Orientation, memory, language, attention, visuospatial, executive Function	ทุกราย	75/100	90/86
Digit backward test	Memory, attention, executive function	ทุกราย	4	77/57

หมายเหตุ MoCA; Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ACE-T: Thai version of the Addrenbrooke's Cognitive Examination III

ตารางที่ 3 สาเหตุของภาวะสมองเสื่อมการรู้คิดเล็กน้อยที่สามารถรักษาได้¹⁵

สาเหตุ	โรคหรือภาวะ
โรคระบบประสาท	Intracranial space occupying lesion, NPH
ภาวะทุพโภชนาการ	Vitamin B1, B6, B12, folate, iron deficiency
โรคของต่อมไร้ท่อ	Hypo-/hyperthyroidism, hypoparathyroidism, Wilson's disease, Cushing's syndrome
โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน/หลอดเลือด	SLE, cerebral vasculitis
โรคติดเชื้อ	Neurosyphilis, AIDS, chronic meningitis
ยา	Tranquillizers, anticonvulsants, anti hypertensive, anticholinergics, steroids
โรคทางจิตเวช	Depression, late-onset schizophrenia
โรคอื่นๆ	COPD, OSA

หมายเหตุ NPH; normal pressure hydrocephalus, SLE; systemic lupus erythematosus, AIDS: acquired immune deficiency syndrome, COPD; chronic obstructive pulmonary disease, OSA; obstructive sleep apnea

แนวทางการรักษา

MCI สามารถดำเนินโรคเป็นภาวะสมองเสื่อมได้ ซึ่งภาวะสมองเสื่อมส่วนใหญ่ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาด การรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบันเป็นเพียงการชะลอการเนิ่นโรคและผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ได้ได้ผลทุกราย นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาอีกด้วย ดังนั้นการป้องกันการเกิด MCI หรือป้องกันการดำเนินโรคจาก MCI ไปเป็นภาวะสมองเสื่อมจึงเป็นแนวทางการรักษาที่เหมาะสม¹⁸ โดยหลักการรักษาประกอบด้วย

1. การรักษาโดยการไม่ใช้ยา การศึกษาชื่อ FINGER เป็นการศึกษาที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

และวิเคราะห์แบบ intention to treat ในผู้สูงอายุของ ประเทศฟินแลนด์ อายุ 60-77 ปีที่มีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเสื่อม จำนวน 1190 คน คะแนนสมอง Mini-Mental State Examination (MMSE) เฉลี่ย 26 คะแนน โดยกลุ่มรักษาให้คำแนะนำแบบหลายมิติร่วมกัน (multidomain intervention) ประกอบด้วย ด้านโภชนาการ การออกกำลังกาย การฝึกการรู้คิด และติดตามปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นระยะ ส่วนกลุ่มควบคุมให้คำแนะนำทางสุขภาพทั่วไปตามปกติ ผลการศึกษาพบว่าการให้การรักษาแบบหลายมิติร่วมกัน สามารถช่วยให้ผู้สูงอายุมีระดับการรู้คิดแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ ทั้งคะแนนโดยรวมของการรู้คิด ความจำ ความเร็วในการคิด และการบริหารจัดการงาน³² การศึกษาที่เป็นการศึกษาตามระบบพบว่ายังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปผลของการออกกำลังกายหลายชนิดร่วมกัน ได้แก่ ชนิดที่เพิ่มความยืดหยุ่นของร่างกาย เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ เพิ่มความคงทนของร่างกาย และเพิ่มความสามารถในการทรงตัว ว่าช่วยป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อม อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปก็ยังแนะนำให้ ออกกำลังกายหลายชนิดร่วมกันในทางคลินิก เพราะการออกกำลังกายเหล่านี้มีผลดีในการป้องกันหรือควบคุมดูแลโรคเรื้อรังอื่นด้วย³³

2. การรักษาโดยการให้ยา การศึกษาที่เป็นการศึกษาตามระบบ พบว่ายังไม่มีการศึกษาที่เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมว่ายาที่ใช้รักษาภาวะสมองเสื่อม ยาลดความดันโลหิต ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาแอสไพริน และเทสโทสเตอโรนสามารถป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้³⁴ การศึกษาหนึ่งพบว่า การได้รับเอสโตรเจนอย่างเดียว และเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสทิน เมื่อเทียบกับยาหลอก เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MCI (Hazard ratio 1.34 และ 1.07 ตามลำดับ) ส่วนผลของอาหารเสริม ได้แก่ กรดไขมันโอเมก้า-3 กรดโฟลิก ถั่วเหลือง วิตามินบีต่างๆ วิตามินดี ร่วมกับแคลเซียม วิตามินอี วิตามินซี เบต้าแคโรทีนในการป้องกันการเกิด MCI นั้น ยังไม่มีการศึกษาที่เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปผลของอาหารเสริมเหล่านี้ได้³⁵

การศึกษาที่เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่มีขนาดไม่ใหญ่มากพบว่าการให้ยาที่เป็นสารสกัดปรับมาตรฐานจากแปะก๊วย (extract EGB 761) ในผู้ที่อายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น MCI ชนิด amnesic ที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย จำนวน 159 ราย โดยกลุ่มรักษาได้ยาขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าสารสกัดปรับมาตรฐานจากแปะก๊วยช่วยให้อาการทางจิตและการรู้คิดดีขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะอาการกังวล³⁶ และอีกการศึกษาหนึ่งที่เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย 300 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยมาก (Very MCI; vMCI) โดยกลุ่มรักษาได้ยาขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามีสมรรถภาพ

คะแนนทดสอบความสามารถของสมองโดยรวมดีขึ้น โดยเฉพาะรายที่การรู้คิดต่ำกว่าจะได้ผลดีกว่า³⁷ นอกจากนี้มีอีกการศึกษาหนึ่งเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมชื่อ GuideAge เป็นการศึกษาโดยให้สารสกัดปรับมาตรฐานจากแปะก๊วยเป็นระยะเวลา 5 ปีในผู้ที่อายุมากกว่า 70 ปีที่มีปัญหาทั้งวลเรื่องความจำ จำนวน 2854 ราย กลุ่มรักษาได้ยาขนาด 120 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่าการได้รับยาดังกล่าวไม่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม³⁸ ดังนั้นข้อมูลในปัจจุบัน การใช้สารสกัดปรับมาตรฐานจากแปะก๊วยจึงอาจจะช่วยรักษาในผู้ป่วย MCI แต่ยังไม่สามารถป้องกันในผู้สูงอายุที่ยังไม่เป็น MCI ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญในเอเชีย (Asian expert consensus) ในการใช้สารสกัดปรับมาตรฐานจากแปะก๊วย โดยแนะนำว่า อาจพิจารณาใช้สารสกัดปรับมาตรฐานจากแปะก๊วยในผู้ป่วย MCI (ระดับหลักฐาน A, IIB) แต่ไม่สามารถแนะนำให้ใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้ในปัจจุบัน (ระดับหลักฐาน A, I) และไม่พบหลักฐานว่ายานี้มีปฏิกิริยากับแอสไพริน (ระดับหลักฐาน A) และต้านการแข็งตัวของเลือด (ระดับหลักฐาน B)³⁹ โดยกลไกของสารสกัดปรับมาตรฐานจากแปะก๊วย อธิบายได้จาก การลดความหนืดของเลือด เพิ่มความยืดหยุ่นของเม็ดเลือดแดง เพิ่ม neuroplasticity และ neuroregeneration เพิ่มการทำงานของไมโทคอนเดรีย ยับยั้งการสร้างอะไมลอยด์เบต้า และเพิ่มระดับโดพามีนในสมองส่วน pre-frontal cortex⁴⁰⁻⁴³

โดยสรุปภาวะสูญเสียการรู้คิดเล็กน้อยเป็นภาวะที่อยู่ระหว่างภาวะหลงลืมตามวัยและภาวะสมองเสื่อม ภาวะนี้พบมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น ผู้ป่วย MCI มีโอกาสการดำเนินโรคเป็นภาวะสมองเสื่อมร้อยละ 10-15 ต่อปี การวินิจฉัย MCI อาศัยอาการและอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ การลดลงของการรู้คิดจากภาวะปกติ โดยที่ไม่ส่งผลหรือส่งผลเล็กน้อยต่อการทำกิจวัตรประจำวัน การตรวจวัดทางชีวภาพยังมีข้อจำกัดในการวินิจฉัยในปัจจุบัน แบบทดสอบสมองที่ช่วยในการวินิจฉัยที่แนะนำให้ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปในประเทศไทยคือ แบบทดสอบสมอง MoCA ผู้ป่วย MCI ทุกรายควรได้รับการตรวจคัดกรองหาสาเหตุที่รักษาได้ของภาวะสูญเสียการรู้คิด และการรักษา MCI ประกอบด้วย การรักษาโดยการไม่ใช้ยา และการใช้ยา ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการรักษาแบบหลายมิติร่วมกัน ได้แก่ การให้คำแนะนำ

ด้านโภชนาการ การออกกำลังกาย การฝึกการรู้คิด และติดตามปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นระยะสามารถป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้ ส่วนการรักษาโดยการใส่ยาที่มาจากการศึกษาเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดเล็ก พบว่าการใช้สารสกัดปรับมาตรฐานจากแปะก๊วยจึงอาจช่วยรักษาในผู้ป่วย MCI ในการดำเนินโรคเป็นภาวะสมองเสื่อมได้ แต่ยังไม่สามารถป้องกันในผู้สูงอายุที่ยังไม่เป็น MCI

เอกสารอ้างอิง

1. Brodaty H, Breteler MM, Dekosky ST, et al. The world of dementia beyond 2020. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:923-7.
2. Eppers L, Goodall D, Harrison BE. Caregiver burden among dementia patient caregivers: a review of the literature. *J Am Acad Nurse Pr* 2008;20:423-8.
3. Lopez OL. Mild cognitive impairment. *Contin Minneap Minn* 2013;19:411-24.
4. Daly MP. Dementia. In: Adelman AM, Daly MP, Weiss BD, editors. 20 common problems in geriatrics. Singapore: McGraw-Hill; 2001. p. 237-60.
5. Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Yap KB, Ng TP. Cognitive frailty and adverse health outcomes: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS). *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:252-8.
6. Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C. Frailty screening in the community using the FRAIL scale. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:412-9.
7. Park SK, Richardson CR, Holleman RG, Larson JL. Frailty in people with COPD, W Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003-2006). *Heart Lung J Crit Care* 2013;42:163-70.
8. Diaz de Leon Gonzalez E, Gutierrez Hermosillo H, Martinez Beltran JA, et al. Validation of the FRAIL scale in Mexican elderly: results from the Mexican Health and Aging Study. *Aging Clin Exp Res* 2016;28:901-8.
9. Ma L, Zhang L, Zhang Y, Li Y, Tang Z, Chan P. Cognitive frailty in China: results from China comprehensive geriatric assessment study. *Front Med* 2017;4:174.
10. Feldman HH, Jacova C. Mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:645-55.
11. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
12. Cheng YW, Chen TF, Chiu MJ. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:491-8.
13. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014;312:2551-61.
14. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:126-35.
15. Assaf G, Tanielian M. Mild cognitive impairment in primary care: a clinical review. *Postgrad Med J* 2018;94:647-52.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [Online]. 2016 [cited 2019Dec25]. Available from: <http://bit.ly/2c3Tgr>
17. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-6.

18. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2018;33:500-7.
19. Kaduszkiewicz H, Eisele M, Wiese B, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. *Ann Fam Med* 2014;12:158-65.
20. Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med* 2013;29:873-93.
21. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015;172:323-34.
22. Sperling RA, Jack CR, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:367-85.
23. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.
24. Hänninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002;106:148-54.
25. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 2017;134:171-86.
26. Tangwongchai S, Charernboon T, Phanasathit M, et al. The validity of Thai version of The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-T). *Psychiatry and clinical neuroscience* [Online]. 2011 Oct 31 [cited 2019 Dec 25]. Available from: <http://bit.ly/2pJ0Zqz>
27. Muangpaisan W, Intalapaporn S, Assantachai P. Digit span and verbal fluency tests in patients with mild cognitive impairment and normal subjects in Thai-community. *J Med Assoc Thai* 2010;93:224-30.
28. Charembon T, Jaisin K, Lerthattasilp T. The Thai version of the Addenbrooke's cognitive examination III. *Psychiatry Investig* 2016;13:571-3.
29. Lim L, Ng TP, Ong AP, et al. A novel language-neutral Visual Cognitive Assessment Test (VCAT): validation in four Southeast Asian countries. *Alzheimers Res Ther* 2018;10:6.
30. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1450-8.
31. Li X, Dai J, Zhao S, Liu W, Li H. Comparison of the value of Mini-Cog and MMSE screening in the rapid identification of Chinese outpatients with mild cognitive impairment. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e10966.
32. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015;385:2255-63.
33. Brasure M, Desai P, Davila H, et al. Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 168:30-8.

34. Fink HA, Jutkowitz E, Mc Carten JR, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: asystematic review. *Ann Intern Med* 2018;168:39-51.
35. Butler M, Nelson VA, Davila H, et al. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: asystematic review. *Ann Intern Med* 2018;168:52-62.
36. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JWM, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:1087-95.
37. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel R. Effects of Ginkgo bilobaspecial extract EGb 761® in very mild cognitive impairment (vMCI). *Neurosci Med* 2011;2:48-56.
38. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851-9.
39. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761®. *CNS NeurosciTher* 2019;25:288-98.
40. Yoshitake T, Yoshitake S, Kehr J. The Ginkgo biloba extract EGb 761(R) and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 2010;159:659-68.
41. Wu Y, Wu Z, Butko P, et al. Amyloid-beta-induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761 and ginkgolides in transgenic *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci* 2006;26:13102-13.
42. Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U, et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Pharmacol Res* 2007;56:493-502.
43. Tchantchou F, Xu Y, Wu Y, Christen Y, Luo Y. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2007;21:2400-8.