

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN VĂN NGỌC

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI
VÀ MỘT SỐ CHUỖI XUNG ĐẶC BIỆT
TRÊN CỘNG HƯỞNG TỬ NÃO
Ở BỆNH NHÂN ALZHEIMER**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRẦN VĂN NGỌC

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI
VÀ MỘT SỐ CHUỖI XUNG ĐẶC BIỆT
TRÊN CỘNG HƯỞNG TỬ NÃO
Ở BỆNH NHÂN ALZHEIMER**

Chuyên ngành : Chẩn đoán hình ảnh

Mã số : 62720166

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. PHẠM THẮNG

PGS.TS. VŨ ĐĂNG LƯU

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Văn Ngọc, nghiên cứu sinh khóa 33 Trường Đại Học Y Hà Nội chuyên ngành Chẩn đoán hình ảnh, xin cam đoan như sau:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS. Phạm Thắng và PGS.TS. Vũ Đăng Lưu.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào đã công bố ở Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu đề tài.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 19 tháng 10 năm 2021

Người viết cam đoan

Trần Văn Ngọc

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AD	: Bệnh Alzheimer
ADC	: Bản đồ hệ số khuếch tán
AI	: Trí tuệ nhân tạo
APP	: Protein tiền thân của Amyloid
CBF	: Lưu lượng máu não (Cerebral Blood Flow)
BN	: Bệnh nhân
CBV	: Thể tích máu não (Cerebral Blood Volume)
MTT	: Thời gian vận chuyển trung bình
TTP	: Thời gian nồng độ thuốc qua mô đạt đỉnh
Cho	: Choline
CHT	: Cộng hưởng từ
CHTKT	: Cộng hưởng từ khuếch tán
CHTP	: Cộng hưởng từ phổ
CHTTM	: Cộng hưởng từ tưới máu
CLVT	: Cắt lớp vi tính
Cr	: Creatine
ICD X	: Bảng phân loại bệnh tật quốc tế lần thứ 10
Lac	: Lactate
Lip	: Mỡ tự do
mI	: Myo-inositoll
MCI	: Suy giảm nhận thức nhẹ
MMSE	: Trắc nghiệm tâm trí thu gọn
MTA	: Teo thùy thái dương giữa
MD	: Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình
NAA	: N-Acetylasparte

NC	: Nghiên cứu
PPM	: Part per milion
WHO	: Tổ chức y tế thế giới
IUD	: Khoảng cách liên móc
BTD	: Khoảng cách liên thủy thái dương
BTH	: Khoảng cách giữa hai sừng trán của não thất bên
ICW	: Bề rộng trong sọ
B	: Bicaudate, Chỉ số B
E	: Evans, Chỉ số E
T1W	: Chuỗi xung T1
T2W	: Chuỗi xung T2
T1W 3D	: Chuỗi xung T1 ba chiều
TE	: Time of Echo event, thời gian thư dẫn ngang
TR	: Time of Repetition, thời gian thư dẫn dọc
FLAIR	: Chuỗi xung xoá dịch
SSTT	: Sa sút trí tuệ
PET/CT	: Positron Emission Tomography and Computed Tomography : Chụp PET/CT
PET – FDG	: Positron Emission Tomography - Fluo Deoxy Glucose : Chụp PET - FDG

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

DANH MỤC HÌNH

ĐẶT VẤN ĐỀ..... 1

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN..... 3

1.1. Giải phẫu và chức năng của não..... 3

1.1.1. Giải phẫu học của não 3

1.1.2. Chức năng và thành phần của não 3

1.1.3. Các thùy não..... 4

1.2. Cơ chế bệnh sinh, các yếu tố nguy cơ và dịch tễ học bệnh Alzheimer..... 7

1.2.1. Cơ chế bệnh sinh..... 7

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ của bệnh Alzheimer^{18, 19} 10

1.2.3. Đặc điểm dịch tễ học bệnh Alzheimer 11

1.3. Các tổn thương trên não của bệnh nhân Alzheimer 13

1.3.1. Sự biến đổi đại thể xảy ra ở trên toàn bộ não..... 13

1.3.2. Tổn thương giải phẫu bệnh 14

1.3.3. Tổn thương hình ảnh học phân tử..... 19

1.4. Dấu hiệu, hành vi và biểu hiện lâm sàng của Alzheimer..... 20

1.4.1. Các dấu hiệu 20

1.4.2. Hành vi 22

1.4.3. Đặc điểm lâm sàng của bệnh Alzheimer 22

1.4.4. Phân biệt bệnh đãng trí đơn thuần với bệnh Alzheimer. 22

1.4.5. Các giai đoạn tiến triển của bệnh Alzheimer 23

1.5. Chẩn đoán bệnh Alzheimer 23

1.5.1. Các chẩn đoán lâm sàng Alzheimer 23

1.5.2. Phương pháp bổ sung để xem xét hình ảnh não trong chẩn đoán Alzheimer .. 25

1.5.3. Chẩn đoán phân biệt 26

1.6. Chuỗi xung cộng hưởng từ trong chẩn đoán Alzheimer..... 26

1.6.1. Xung T1W - 3D 26

1.6.2. Cộng hưởng từ khuếch tán - Diffusion.....	32
1.6.3. Cộng hưởng từ Phổ.....	33
1.6.4. Cộng hưởng từ tưới máu	36
1.7. Tình hình nghiên cứu trong nước và nước ngoài	38
1.7.1. Tình hình nghiên cứu trong nước	38
1.7.2. Tình hình nghiên cứu nước ngoài.....	39
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	41
2.1. Đối tượng, địa bàn, thời gian nghiên cứu	41
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	41
2.1.2. Địa bàn nghiên cứu.....	44
2.1.3. Thời gian nghiên cứu.....	44
2.2. Phương pháp nghiên cứu	44
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	44
2.2.2. Cỡ mẫu	44
2.2.3. Phương pháp chọn mẫu.....	45
2.2.4. Bi_Toc80973239 \h	49
2.2.5. Phương tiện và phương pháp thu thập số liệu.....	60
2.2.6. Phương pháp xử lý số liệu.....	62
2.2.7. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu.....	62
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	64
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	64
3.1.1. Đặc điểm tuổi	64
3.1.2. Đặc điểm giới tính	65
3.1.3. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân mắc AD	65
3.2. Đặc điểm hình thái	67
3.2.1. Đánh giá teo thùy thái dương giữa bằng mắt trên CHT	67
3.2.2. Thể tích hồi hải mã của đối tượng nghiên cứu.....	67
3.2.3. Khoảng cách liên móc IUD.....	69
3.2.4. Chỉ số Evan	69
3.3. Hình ảnh não của đối tượng nghiên cứu trên các chuỗi xung đặc biệt	71
3.3.1. Hình ảnh não của đối tượng nghiên cứu trên cộng hưởng từ khuếch tán....	71
3.3.2. Hình ảnh não của đối tượng nghiên cứu trên cộng hưởng từ phổ	73
3.3.3. Hình ảnh não của đối tượng nghiên cứu trên Cộng hưởng từ tưới máu ...	76
3.4. Biến đổi hình thái theo tuổi, giới và mức độ bệnh.....	81

3.4.1. Biến đổi MTA theo tuổi, giới và mức độ bệnh.....	81
3.4.2. Biến đổi thể tích hồi hải mã theo tuổi, giới và mức độ bệnh	82
3.4.3. Biến đổi IUD và tỷ lệ B theo tuổi, giới và mức độ bệnh.....	84
3.4.4. Biến đổi khoảng cách BTH và tỷ lệ E theo tuổi, giới và mức độ bệnh...	85
3.5. Biến đổi các chuỗi xung đặc biệt theo tuổi, giới và mức độ bệnh	87
3.5.1. Biến đổi hệ số khuếch tán theo tuổi, giới và mức độ bệnh	87
3.5.2. Biến đổi cộng hưởng từ phổ theo tuổi, giới và mức độ bệnh.....	89
3.5.3. Biến đổi cộng hưởng từ tưới máu trên bệnh nhân AD theo tuổi, giới và mức độ bệnh	95
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	103
4.1. Đặc điểm của bệnh nhân AD.....	103
4.1.1. Đặc điểm về tuổi	103
4.1.2. Đặc điểm về giới	104
4.1.3. Đặc điểm mức độ.....	105
4.2. Đặc điểm hình thái não bệnh nhân	105
4.2.1. Điểm MTA của bệnh nhân.....	105
4.2.2. Thể tích hồi hải mã của bệnh nhân	106
4.2.3. Khoảng cách liên móc IUD, tỷ lệ Bicaudate.....	107
4.2.4. Chỉ số Evan	110
4.3. Hình ảnh não của bệnh nhân trên chuỗi xung đặc biệt	111
4.3.1. Hình ảnh não của bệnh nhân Alzheimer trên Cộng hưởng từ khuếch tán... 111	
4.3.2. Hình ảnh não của bệnh nhân Alzheimer trên Cộng hưởng từ Phổ... 116	
4.3.3. Hình ảnh não của bệnh nhân Alzheimer trên Cộng hưởng từ tưới máu ... 126	
4.4. Sự biến đổi các chuỗi xung cộng hưởng từ não ở bệnh nhân Alzheimer theo các biến số tuổi, giới, mức độ bệnh	131
4.4.1. Các biến đổi hình thái	131
4.4.2. Biến đổi hình ảnh trên chuỗi xung đặc biệt theo tuổi, giới và mức độ bệnh... 135	
KẾT LUẬN.....	140
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	142
KIẾN NGHỊ.....	143
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Tỷ lệ người mắc bệnh sau 65 tuổi	12
Bảng 1.2:	Các điểm tương đồng và khác biệt giữa ba tiêu chuẩn chẩn đoán	24
Bảng 1.3:	Chỉ số CBF theo mức độ bệnh	37
Bảng 2.1:	Đánh giá mức độ teo thùy thái dương giữa	48
Bảng 3.1.	Đặc điểm tuổi của đối tượng nghiên cứu.....	64
Bảng 3.2.	Đặc điểm giới tính của đối tượng nghiên cứu	65
Bảng 3.3.	Điểm MMSE của bệnh nhân mắc AD.....	65
Bảng 3.4.	Phân bố mức độ bệnh theo giới tính	66
Bảng 3.5.	Phân bố mức độ bệnh theo nhóm tuổi	66
Bảng 3.6.	Điểm MTA của đối tượng nghiên cứu.....	67
Bảng 3.7.	Thể tích hồi hải mã của đối tượng nghiên cứu	67
Bảng 3.8.	Khoảng cách liên móc IUD và tỷ lệ B của đối tượng nghiên cứu	69
Bảng 3.9.	Khoảng cách BTH và tỷ lệ E của đối tượng nghiên cứu	69
Bảng 3.10.	Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình	71
Bảng 3.11.	Đỉnh phổ của các chất chuyển hóa đo tại thùy thái dương.....	73
Bảng 3.12.	Nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trên MRS đo tại hồi hải mã	74
Bảng 3.13.	Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại thùy thái dương	76
Bảng 3.14.	Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại thùy đỉnh	77
Bảng 3.15.	Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại thùy chẩm	78
Bảng 3.16.	Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại thùy trán	78
Bảng 3.17.	Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại hồi hải mã	79
Bảng 3.18.	Phân bố MTA theo nhóm tuổi.....	81
Bảng 3.19.	Phân bố MTA theo giới tính.....	81
Bảng 3.20.	Phân bố MTA theo mức độ bệnh.....	82
Bảng 3.21.	Phân bố thể tích hồi hải mã theo nhóm tuổi	82
Bảng 3.22.	Phân bố thể tích hồi hải mã theo giới tính	83
Bảng 3.23.	Phân bố thể tích hồi hải mã theo mức độ bệnh	83
Bảng 3.24.	Phân bố IUD và tỷ lệ B theo nhóm tuổi.....	84
Bảng 3.25.	Phân bố IUD và tỷ lệ B theo giới	84
Bảng 3.26.	Phân bố IUD và tỷ lệ B theo mức độ	85
Bảng 3.27.	Phân bố khoảng cách BTH và tỷ lệ E theo nhóm tuổi.....	85
Bảng 3.28.	Phân bố khoảng cách BTH và tỷ lệ E theo giới	86

Bảng 3.29.	Phân bố khoảng cách BTH và tỷ lệ E theo mức độ	86
Bảng 3.30.	Phân bố hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo nhóm tuổi.....	87
Bảng 3.31.	Phân bố hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo giới	88
Bảng 3.32.	Phân bố hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo mức độ	88
Bảng 3.33.	Phân bố đỉnh phổ thùy thái dương theo nhóm tuổi trên bệnh AD	89
Bảng 3.34.	Phân bố đỉnh phổ thùy thái dương theo giới trên nhóm bệnh AD....	90
Bảng 3.35.	Phân bố đỉnh phổ thùy thái dương theo mức độ trên nhóm bệnh AD....	91
Bảng 3.36.	Phân bố đỉnh phổ hồi hải mã theo nhóm tuổi trên bệnh nhân AD....	92
Bảng 3.37.	Phân bố đỉnh phổ hồi hải mã theo giới trên nhóm bệnh AD	93
Bảng 3.38.	Phân bố đỉnh phổ hồi hải mã theo mức độ trên nhóm bệnh AD.....	94
Bảng 3.39.	Phân bố cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi.....	95
Bảng 3.40.	Phân bố cộng hưởng từ tưới máu theo giới trên nhóm bệnh AD....	95
Bảng 3.41.	Phân bố cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ trên bệnh nhân AD.....	96
Bảng 3.42.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi	96
Bảng 3.43.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo giới.....	97
Bảng 3.44.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ.....	97
Bảng 3.45.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi	98
Bảng 3.46.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo giới.....	99
Bảng 3.47.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ.....	99
Bảng 3.48.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi	100
Bảng 3.49.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo giới.....	100
Bảng 3.50.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ.....	101
Bảng 3.51.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi	101
Bảng 3.52.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo giới.....	102
Bảng 3.53.	Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ.....	102
Bảng 4.1.	Kích thước khoảng cách liên móc	109
Bảng 4.2.	So sánh hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình của bệnh nhân AD và bệnh nhân giảm trí tuệ do mạch máu	112
Bảng 4.3.	Tổng hợp kết quả các nghiên cứu CHTP của tác giả Gao, F	121
Bảng 4.4.	Chỉ số CBF trên các thùy nghiên cứu	127
Bảng 4.5:	Sự khác biệt giữa rCBF của bệnh nhân AD và nhóm chứng	128
Bảng 4.6:	Thay đổi rCBF trên nhóm chứng, suy giảm nhận thức nhẹ và AD....	128

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 4.1. Biểu đồ so sánh hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình của bệnh nhân AD và bệnh nhân giảm trí tuệ do mạch máu	113
---	-----

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Các vùng chức năng của não	3
Hình 1.2.	Vị trí hồi hải mã và hạnh nhân	5
Hình 1.3.	Quá trình phân giải phân tử tiền thân của amyloid.....	7
Hình 1.4.	Biến đổi não bộ nhìn từ ngoài.....	13
Hình 1.5.	So sánh não ở một người lớn tuổi bình thường (trái) và một bệnh nhân Alzheimer	13
Hình 1.6.	Biến đổi não bộ ở bệnh nhân Alzheimer.....	14
Hình 1.7.	Biến đổi tế bào não dưới kính hiển vi ở bệnh nhân Alzheimer	15
Hình 1.8.	Mảng xơ trên não bệnh nhân Alzheimer	15
Hình 1.9.	Sơ đồ minh họa quá trình tạo nên đám rối tơ thần kinh	16
Hình 1.10.	Cấu trúc mảng bám β -amyloid trên não.....	17
Hình 1.11.	Mảng viêm thần kinh do sự tích tụ β -amyloid ở não BN Alzheimer	17
Hình 1.12.	Sự hình thành mảng lão hóa ²⁴	18
Hình 1.13.	Sự hình thành β -amyloid và mảng bám ngoài tế bào.....	19
Hình 1.14.	Diễn biến tự nhiên của bệnh Alzheimer.....	21
Hình 1.15.	Biến đổi vùng hải mã của bệnh nhân Alzheimer trên phim CHT	28
Hình 1.16.	Hình ảnh chuỗi xung tưới máu	36
Hình 2.1.	Hình ảnh teo thùy thái dương trên phim cộng hưởng từ	48
Hình 2.2.	Đo khoảng cách liên móc (IUD), bề rộng trong sọ (ICW), khoảng cách liên thùy thái dương	49
Hình 2.3.	Cách đo chỉ số Evan trên phim CHT sọ não	51
Hình 2.4.	Vị trí của vùng hải mã trên các lớp cắt phim CHT sọ não	51
Hình 2.5.	Ranh giới của vùng hải mã trên các lớp cắt đứng dọc ở nửa não trái	53
Hình 2.6:	Sử dụng xung EPI T2* đo HSKTBKTB	54
Hình 2.7:	Sử dụng phổ đa điểm với TE dài	55
Hình 2.8.	Chuỗi xung tưới máu với TE ngắn.....	56
Hình 2.1.	Máy chụp cộng hưởng từ sử dụng trong nghiên cứu	60
Hình 3.1.	Hình ảnh đo thể tích hồi hải mã.....	68
Hình 3.2.	Hình ảnh đo khoảng cách IUD, chỉ số B và E	70
Hình 3.3.	Hình ảnh cộng hưởng từ khuếch tán trên hồi hải mã	72
Hình 3.4.	Hình ảnh cộng hưởng từ phổ trên hồi hải mã	75
Hình 3.5.	Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu trên hồi hải mã	80

ĐẶT VẤN ĐỀ

Alzheimer là bệnh lý thoái hóa hệ thần kinh trung ương với đặc điểm tiến triển tăng dần và không thể hồi phục, các tế bào thần kinh ở vỏ não cùng với các cấu trúc xung quanh bị tổn thương, làm giảm khả năng phối hợp vận động, rối loạn cảm giác và cuối cùng gây ra tình trạng mất trí nhớ, rối loạn nhận thức, kèm theo thay đổi hành vi, gây ảnh hưởng đến nghề nghiệp và xã hội của bệnh nhân.

Alzheimer là một bệnh lý phức tạp có thể chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố khác nhau biểu hiện đặc trưng bằng suy giảm trí nhớ, không phân biệt giới tính, thường gặp ở người cao tuổi và hay bị nhầm lẫn với các bệnh tuổi già, hiện nay khoa học vẫn chưa hiểu rõ nguyên nhân và tiến triển của bệnh.

Các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer hiện nay chủ yếu vẫn dựa vào lâm sàng: DSM V¹, ICD X², NINCDS-ADRDA³ là ba tiêu chuẩn được chấp nhận trên toàn thế giới. Tuy vậy, không thể phủ nhận vai trò của các xét nghiệm cận lâm sàng, đặc biệt là các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Cho nên, một số tác giả trên thế giới đã đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán mới của Alzheimer có bổ sung thêm một số tiêu chuẩn dựa trên các xét nghiệm cận lâm sàng⁴.

Hình ảnh cộng hưởng từ (CHT) có thể được coi là xét nghiệm cận lâm sàng thích hợp cho việc chẩn đoán bệnh Alzheimer vì nó cho phép đo chính xác khối lượng não theo 3 chiều, đặc biệt là kích thước của hồi hải mã và các vùng liên quan⁵. Cũng như sự biến đổi hình ảnh của bệnh nhân AD so với người bình thường thông qua các chuỗi xung khuếch tán, phổ và tưới máu.

Nguyên lý CHT được hai nhà khoa học Felix Block và Edward Puroel⁶ phát hiện năm 1946, được trao giải Nobel năm 1952. Năm 1980, CHT được dùng để tạo ảnh cơ thể người và đã trở thành phổ biến trong ngành chẩn đoán hình ảnh trên thế giới. Thông qua các chuỗi xung CHT chúng ta có thể phát hiện biến đổi trên não bệnh nhân Alzheimer.

Hiện nay khoa học vẫn chưa hiểu rõ nguyên nhân và tiến triển của bệnh Alzheimer, các nghiên cứu cho thấy bệnh có liên quan với các mảng và đám rối trong não. Bệnh có thể phát triển tiềm tàng trong một thời gian dài trước khi xuất hiện các triệu chứng, người bệnh chỉ có thể sống được khoảng 7 năm sau khi phát hiện bệnh, dưới 3% sống thọ thêm 14 năm⁷.

Do đó, việc phát triển các phương pháp chẩn đoán hình ảnh nói chung và CHT từ nói riêng để chẩn đoán Alzheimer ở giai đoạn tiền lâm sàng là rất quan trọng và cấp thiết. Trên thế giới, các tác giả đã ứng dụng CHT để đánh giá sự thay đổi trên não bệnh nhân AD như: khoảng cách IUD, tỷ số E, tỷ số B, thể tích vùng hải mã, hạnh nhân trong chẩn đoán và tiên lượng AD. Đồng thời đi sâu phát triển những kỹ thuật chuyên biệt như các chuỗi xung: khuếch tán, phổ và tưới máu để đo lường những tổn thương trên não bệnh nhân Alzheimer đã đem đến một phương pháp đánh giá chính xác khách quan về mặt hình ảnh trong chẩn đoán bệnh AD.

Ở Việt Nam, một số tác giả đã bước đầu nghiên cứu hình thái não bệnh nhân mắc AD trên CHT. Tuy nhiên chưa có tác giả nào sử dụng chuỗi xung: khuếch tán, tưới máu và phổ để định lượng các thay đổi trên não bệnh nhân mắc AD. Chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: ***“Nghiên cứu đặc điểm hình thái và một số chuỗi xung đặc biệt trên cộng hưởng từ não ở bệnh nhân Alzheimer”*** nhằm phân tích các tổn thương đặc hiệu trên hình ảnh CHT và đo lường các thay đổi trên não của bệnh nhân mắc AD giúp các nhà lâm sàng có căn cứ chẩn đoán bệnh Alzheimer, với mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm hình thái của não ở bệnh nhân Alzheimer
2. Phân tích đặc điểm cộng hưởng từ khuếch tán, tưới máu, phổ của não ở bệnh nhân Alzheimer
3. Đánh giá sự biến đổi các chuỗi xung cộng hưởng từ não ở bệnh nhân Alzheimer theo các biến số tuổi, giới, mức độ bệnh.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Giải phẫu và chức năng của não

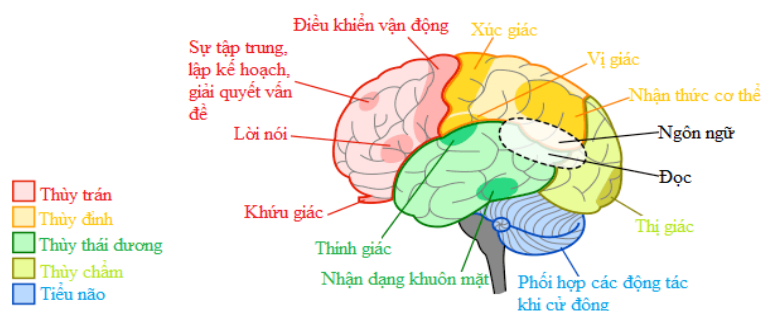
1.1.1. Giải phẫu học của não

Não giữ nhiều chức năng quan trọng, diễn giải những điều diễn ra xung quanh chúng ta, thông qua năm giác quan: thị giác, khứu giác, thính giác, xúc giác, vị giác, não thu nhận nhiều tín hiệu cùng một lúc.

Trọng lượng của não lúc mới sinh của một đứa trẻ nặng trung bình 450 gram. Khi trưởng thành não của một người phụ nữ nặng trung bình 1198 gram, não của đàn ông trưởng thành nặng khoảng 1336 gram ⁸.

Não được tạo thành từ 2 loại tế bào: các neuron và các tế bào đệm, còn được gọi là thần kinh đệm. Các neuron thần kinh chịu trách nhiệm gửi và nhận các tín hiệu hay xung thần kinh. Não được bao bọc và bảo vệ trong hộp sọ, tiếp theo là các màng não gồm ba lớp mô che phủ bảo vệ não và tuỷ gai, từ ngoài vào trong lần lượt là màng cứng, màng nhện và màng nuôi.

1.1.2. Chức năng và thành phần của não



Hình 1.1. Các vùng chức năng của não⁹

* **Thân não:** là phần kéo dài xuống của não bộ, nằm ở phía trước của tiểu não và liên tục với tuỷ sống. Nó bao gồm ba cấu trúc: trung não, cầu não và hành não.

* **Tiểu não:** nằm ở phía sau của não bộ, bên dưới thùy chẩm. Nó được ngăn với đại não bởi lều tiểu não (nếp gấp của màng cứng).

* **Đại não:** thành phần chính của não, được chia thành hai phần: bán cầu não phải và trái. Thê chai liên kết hai nửa của bộ não với nhau và đưa thông tin từ nửa bên này sang nửa bên kia.

Vỏ não có màu nâu xám được gọi là “chất xám”. Bề mặt của não có các nếp nhăn. Vỏ não có các khe (rãnh nhỏ), những rãnh (rãnh lớn hơn) và chỗ lồi giữa các rãnh gọi là các hồi não.

Bán cầu đại não có một vài rãnh đặc biệt. Dựa vào các rãnh này, đại não có thể được chia ra các cặp “thùy”. Thùy chỉ đơn giản là một khu vực rộng lớn của não. Đại não được chia thành các cặp thùy trán, thùy thái dương, thùy đỉnh và thùy chẩm. Các thùy não không hoạt động riêng lẻ, chúng hoạt động trong mối quan hệ rất phức tạp với các thùy não khác.

* **Vùng hạ đồi:** là một cấu trúc nhỏ chứa các liên kết thần kinh gửi tín hiệu đến tuyến yên. Vùng hạ đồi xử lý thông tin đến từ hệ thần kinh tự động.

1.1.3. Các thùy não

* **Thùy trán:** là thùy lớn nhất chịu trách nhiệm cho nhiều chức năng khác nhau gồm: vận động tự chủ, lời nói, chức năng trí tuệ và hành vi.

Vỏ não tiền vận động là vùng nằm bên cạnh vỏ não vận động nguyên phát, hướng dẫn cử động của mắt, đầu và cảm giác định hướng của một người. Vùng Broca, quan trọng trong sáng tạo ra ngôn ngữ, nằm ở thùy trán, thường ở phía bán cầu trái. Thùy trán có vai trò quan trọng trong hành vi. Không có sự chi phối của thùy trán, chúng ta sẽ bị mất sự kiểm soát các hành động.

* **Thùy thái dương - hồi hải mã:** Thùy thái dương chiếm khu giữa và khu dưới của bán cầu não.

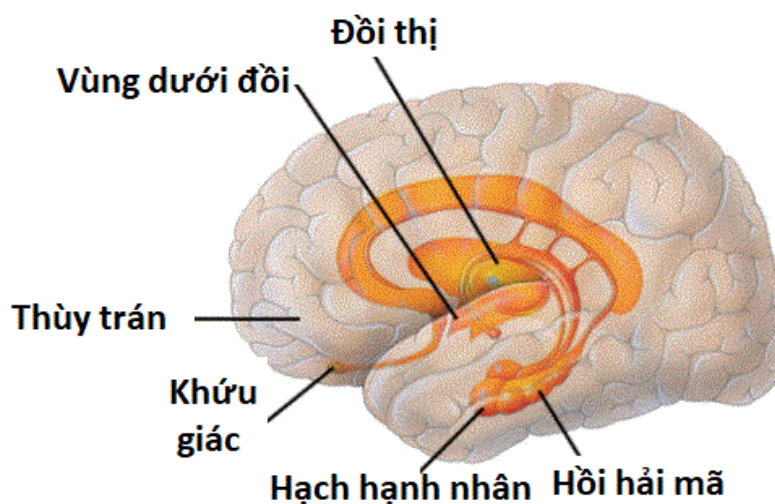
- Ở mặt ngoài: có 3 hồi thái dương 1,2,3. Riêng hồi thái dương 3 có một phần lún xuống mặt dưới bán cầu.

- Ở mặt dưới: chia làm 2 hồi: Hồi thái dương 4 liên tiếp với hồi chẩm 4 tạo nên hồi thái dương chẩm 1. Hồi thái dương 5 liên tiếp với hồi chẩm 5 tạo nên hồi thái dương chẩm 2. Riêng hồi thái dương 5 còn gọi là hồi hải mã.

Đầu trước hồi hải mã cuộn lại thành móc gọi là móc hải mã (tiểu thùy hải mã), phía trong hồi hải mã có rãnh sâu lún vào lòng não thất bên, phần lún này gọi là sừng A-mông có giá trị trong chẩn đoán bệnh siêu vi trùng đại với những tổn thương đặc hiệu - tiểu thể negrie.

Hồi hải mã (*hippocampus*) là một phần của não trước, là một cấu trúc nằm bên trong thùy thái dương, tạo thành một phần của hệ thống limbic và có liên quan đến hoạt động lưu giữ thông tin và hình thành ký ức trong trí nhớ dài hạn và khả năng định hướng trong không gian. Con người và các loài động vật có vú khác có hai hồi hải mã, mỗi hồi ở một bán cầu não.

Vùng hải mã là phần não được cuộn vào trong để hình thành nên mặt bụng của phía trong não thất bên, cùng các cấu trúc thùy đỉnh và cận thái dương được gọi chung là cấu trúc hải mã. Vùng hải mã tiếp giáp với nhóm nhân hạnh nhân và dọc theo bờ bên nó liên tiếp với các phần của vùng cận hải mã (hình 1.2).



Hình 1.2. Vị trí hồi hải mã và hạch hạnh nhân¹⁰

Vùng hải mã có nguồn gốc từ vỏ não khứu. Ở động vật nó đóng vai trò trong việc ra quyết định, như chọn loại thức ăn và mùi vị phù hợp để ăn, theo mùi để tìm bạn tình ghép đôi hoặc tránh xa đối tượng nguy hiểm. Vùng hải mã có chức năng quan trọng trong học tập và trí nhớ. Như vậy, nếu hải mã phát tín hiệu đầu vào là quan trọng, thông tin đó sẽ được hình thành trí nhớ.

* **Thùy chẩm:** nằm ở phía sau của não và cho phép con người tiếp nhận và xử lý thông tin thị giác. Nó ảnh hưởng lên quá trình con người cảm nhận màu sắc và hình dạng. Thùy chẩm bên phải diễn giải tín hiệu hình ảnh từ thị trường bên trái, trong khi các thùy chẩm trái thực hiện chức năng tương tự cho thị trường bên phải.

* **Thùy đỉnh:** phân tích đồng thời các tín hiệu nhận được từ các khu vực khác nhau của não như thị giác, thính giác, vận động, cảm giác và trí nhớ. Dựa vào trí nhớ và các thông tin cảm giác mới nhận được để đưa ra ý nghĩa cho các sự vật.

* **Hố sau:** Là một khoang ở phần sau của hộp sọ, chứa tiểu não, thân não và dây thần kinh não số 5-12.

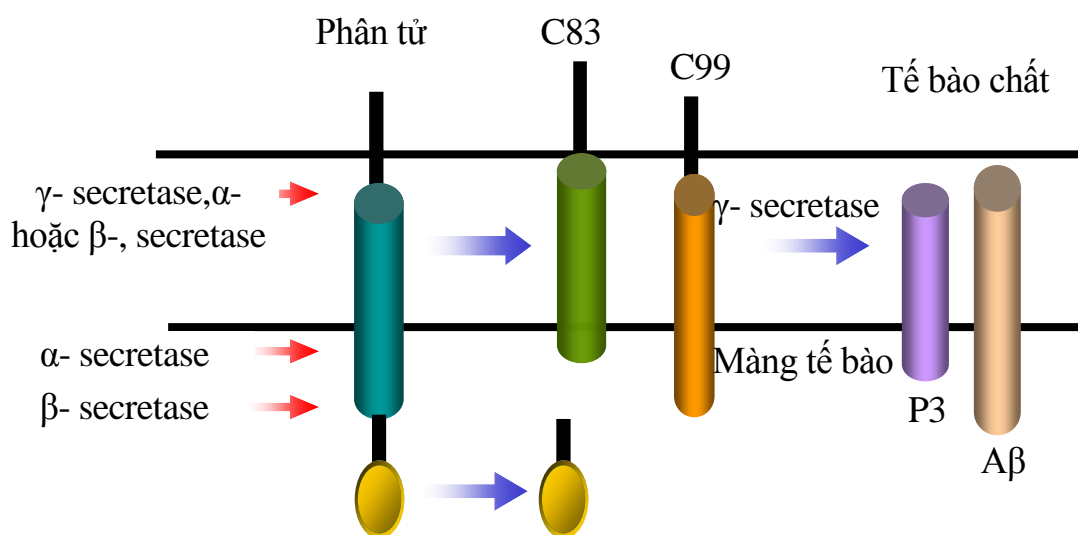
* **Đồi thị:** đóng vai trò như một trạm chuyển tiếp cho gần như tất cả các thông tin đến và đi khỏi vỏ não. Nó có vai trò trong cảm giác đau, sự chú ý và sự tỉnh táo. Nó gồm bốn phần: vùng hạ đồi, vùng trên đồi, đồi thị bụng và đồi thị lưng. Các hạch nền là cụm các tế bào thần kinh xung quanh đồi thị.

* **Vùng hạnh nhân:** Hạnh nhân là một phức hợp gồm các nhân nhỏ nằm ở ngay dưới vỏ não vùng cực trước của thùy thái dương, có các liên hệ hai chiều với vùng hạ đồi cũng như các vùng khác của hệ viền và với kích thích khứu giác ở nhiều loài động vật. Ở người, hạnh nhân đóng vai trò quan trọng trong nhiều hoạt động hành vi cảm xúc mà không có liên quan tới kích thích khứu giác nữa. Hạnh nhân nhận các tín hiệu từ mọi phần của vỏ não viền và từ vỏ não thùy thái dương, thùy đỉnh-chẩm và đặc biệt là từ các vùng liên hợp thị giác, thính giác.

1.2. Cơ chế bệnh sinh, các yếu tố nguy cơ và dịch tễ học bệnh Alzheimer

1.2.1. Cơ chế bệnh sinh

Bệnh Alzheimer được coi như một dạng thoái hóa amyloid - hậu quả của quá trình biến đổi bất thường của protein tiền thân của amyloid (APP), một protein xuyên màng mà chức năng cho đến nay vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Quá trình phân giải APP liên quan đến ba loại enzym: α -, β - và γ -secretase. Như trong hình 1.3, trước tiên APP bị cắt bởi α - hoặc β - secretase. Sản phẩm của lần phân cắt đầu tiên được cắt lại một lần nữa nhờ γ - secretase. Sản phẩm thu được bao gồm một phân đoạn protein hòa tan - hình thành từ đoạn cắt α - γ - và một phân đoạn không tan tự kết tụ ($A\beta_{40}$ và $A\beta_{42}$) từ đoạn cắt β - γ -. Đoạn protein vùng carboxyl còn lại từ quá trình biến đổi của APP di chuyển vào trong nhân và hoạt hóa sự biểu hiện các gen. Hoạt tính đầy đủ của γ - secretase phụ thuộc vào phức hệ 4 peptid có vai trò tương tác, bao gồm nicastrin, aph-1, pen-2 và PS1^{11, 12}.



Hình 1.3. Quá trình phân giải phân tử tiền thân của amyloid (APP)

Đột biến gen APP, PS1 và PS2 làm tăng cường quá trình tổng hợp $A\beta$ từ APP trong bệnh Alzheimer thể khởi phát sớm¹³. Những chuỗi peptid $A\beta$ được tổng hợp bằng việc tái chế các endosom sau quá trình tiếp nhận các phân tử APP

từ bề mặt tế bào. A β 40 là dạng phổ biến nhất của A β trong dịch não-tủy và huyết tương ở người. A β 42 kết tụ thành các sợi amyloid nhanh hơn so với A β 40.. A β 42 có mặt ở cả những mảng lan toả mới hình thành cũng như những mảng viêm thần kinh đã hình thành đầy đủ. A β sợi có tính chất gây độc ở mức độ in vitro và in vivo. Sự lắng đọng của A β cho phép tiên lượng trước các triệu chứng lâm sàng của bệnh Alzheimer. Tổng hàm lượng A β trong vỏ não tăng lên trong quá trình tiến triển bệnh tương ứng với sự suy giảm nhận thức và thường xuất hiện trước khi hình thành các đám rối tơ thần kinh. Điều này gợi ý rằng sự bất bình thường trong quá trình biến đổi từ APP đến A β hoặc sự thoái hóa và phân giải của A β có thể là sự biến đổi hóa sinh đầu tiên của bệnh Alzheimer.

Sự tích tụ các peptid A β 40 và A β 42 do tăng cường hoạt tính protease của β - γ - secretase trong các trường hợp mắc bệnh có tính chất dòng họ là hậu quả của các đột biến gen APP, PS1 và PS2. Các yếu tố môi trường, không mang tính chất di truyền, có thể gây ảnh hưởng đến hoạt tính của β -, α -, γ - secretase và làm thay đổi sự phát triển bệnh. Sự sụt giảm các peptid A β cũng có thể góp phần dẫn tới trường hợp bệnh Alzheimer thể khởi phát muộn. Neprilysin, một peptidase thủy phân A β bị sụt giảm trong não các bệnh nhân Alzheimer ở những vùng giàu các mảng amyloid. Một cơ chế khác giải thích cho sự tăng cường tổng hợp A β là việc giảm mức độ tổng hợp α - secretase, điều này làm giảm khả năng tổng hợp các peptid bản chất không phải amyloid. Nhóm các enzym thoái hóa giống insulin cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình thoái hóa và tiêu hủy A β ^{14, 15}.

Cho đến nay chúng ta vẫn chưa rõ rằng liệu việc tăng cường tổng hợp hay suy giảm mức độ thoái hóa và tiêu hủy A β 42 có góp phần vào việc phát triển bệnh Alzheimer thể khởi phát muộn hay không. Bateman và cs ¹⁶ đã miêu tả phương pháp xác định tốc độ tổng hợp và tiêu hủy của A β ở mức độ in vivo trong não người. Họ đã phát hiện tỷ lệ tổng hợp là 7,6% mỗi giờ và tỷ lệ tiêu hủy

là 8,3% mỗi giờ, một tỉ lệ đổi mới cao đối với một loại protein ở người. Điều này gợi ý rằng, những khác biệt phát hiện ở bệnh nhân Alzheimer sẽ là những dữ liệu khoa học hết sức quan trọng cho việc ứng dụng các liệu pháp điều trị dùng thuốc với mục tiêu thiết lập lại sự cân bằng giữa tổng hợp và phân giải A β .

Các đám rối tơ thần kinh (NFTs) trong não bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer bao gồm các vi ống (microtubule) được phosphoryl hóa cao kết hợp với protein Tau, tập hợp lại thành các sợi nhỏ dạng xoắn kép. Protein-Tau bình thường liên kết và làm ổn định các protein vi ống hình thành nên bộ khung xương tế bào. Khi Tau bị tách ra khỏi những vùng liên kết với vi ống, protein này tự polymer hóa, phosphoryl hóa và trở nên không thể liên kết lại với vi ống. Có mối liên hệ giữa sự lắng đọng A β và sự hình thành các đám rối tơ thần kinh. Hiesberger và cs¹⁷ đã nghiên cứu chuột phá hủy hai lần các gen mã hóa protein thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), thụ thể lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDLR), và APOE-R2. Trong chủng chuột này, có sự tăng Tau bị phosphoryl hóa quá mức, kết hợp với VLDLR và sự biểu hiện APOE-R2 để phosphoryl hóa Tau. Do đó, sự phosphoryl hóa quá mức Tau có thể được điều hòa trực tiếp bằng con đường truyền tín hiệu APOE-R2-VLDLR, góp phần vào sự phá vỡ các vi ống. Sự thay đổi tinh tế của các tín hiệu tế bào bắt đầu bởi các thành viên của họ gen thụ thể LDL có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của bộ khung xương tế bào thần kinh và đẩy mạnh chết các tế bào thần kinh. Trong môi trường nội bào, tín hiệu reelin được nhận bởi protein tiếp nhận Dab1 nội bào, gồm một protein tương tác với vùng kết hợp ở phần đuôi nằm trong tế bào chất của VLDLR. Reelin kích thích sự phosphoryl hóa tyrosin của Dab1 và do đó làm giảm Dab1. Hoạt động của reelin trên các thụ thể VLDLR và APOE-R2 điều chỉnh mức độ phosphoryl hóa tyrosine Dab1 trong tế bào chất và sự phosphoryl hóa Tau. Ở chuột đột biến thiếu reelin thì làm tăng quá trình phosphoryl hóa Tau. Do đó, các tác giả cho rằng dường như quá trình phosphoryl hóa Tau được điều hòa bởi con

đường truyền tín hiệu reelin-VLR-APOE-R2-Dab1. Khi thay đổi, con đường này có thể gây ra quá trình phosphoryl hóa Tau quá mức và hình thành các đám rối tơ thần kinh.

Hoạt tính của kinase phụ thuộc cyclin 5 (Cdk5) cũng tăng trong não của bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer. Enzym này chịu trách nhiệm một phần trong sự phosphoryl hóa Tau quá mức, giảm khả năng kết hợp với các vi ống của Tau. Sự hoạt hóa Cdk5 cần sự kết hợp với tiểu đơn vị điều hòa trên màng sinh chất, p53. Phân đoạn cắt ngắn của p53 và p25 cũng tích lũy trong các tế bào thần kinh ở não bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer trực tiếp làm tăng hoạt tính của kinase Cdk5. Phức hệ p25-Vdk5 này gây ra phosphoryl hóa Tau quá mức. Vị trí trên màng sinh chất của p53 cũng gợi ý rằng có sự liên kết của Tau phosphoryl hóa với reelin.

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ của bệnh Alzheimer^{18, 19}

1.2.2.1. Các yếu tố nguy cơ bệnh lý mạch máu

Nhóm bệnh lý mạch máu dẫn đến nguy cơ gây bệnh Alzheimer bao gồm: Huyết áp, béo phì, đái tháo đường, bệnh tim, tăng lipid máu, uống rượu và thuốc lá, chế độ ăn và các yếu tố dinh dưỡng, tình trạng viêm. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng các yếu tố nguy cơ mạch máu thường tồn tại song song với tuổi già và tỷ lệ bệnh AD tùy theo số lượng các yếu tố nguy cơ.

1.2.2.2. Các yếu tố tâm lý xã hội và lối sống.

Rất nhiều nghiên cứu dịch tễ cho thấy học vấn, hoạt động xã hội, hoạt động giải trí và hoạt động thể lực có vai trò quan trọng trong việc phát triển SSTT và đặc biệt là bệnh Alzheimer.

- *Học vấn*: học vấn thấp (lao động chân tay) có tỷ lệ mắc bệnh AD cao hơn.

- *Hoạt động xã hội*: những người cách ly xã hội, ít giao tiếp với bạn bè và mọi người xung quanh sẽ dễ mắc bệnh.

- *Hoạt động giải trí* : ít tham gia các hoạt động vui chơi giải trí, khi về già có nguy cơ bị SSTT cao gấp đôi.

- *Hoạt động thể lực*: hoạt động thể lực giúp làm giảm đáng kể nguyên nhân SSTT.

1.2.2.3. Các yếu tố khác

- *Tuổi*: Là yếu tố nguy cơ lớn nhất, thường bắt đầu từ tuổi 60 nhưng hiếm khi cũng thấy ở bệnh nhân dưới 40 tuổi, tuổi trung bình của bệnh là 80, tỷ lệ bệnh khoảng 1 - 2% ở tuổi 65, sau mỗi năm năm có gấp đôi số ca bị Alzheimer. Đến 50% số người ở độ tuổi 90 ít nhiều cũng có vài triệu chứng của bệnh Alzheimer.

- *Giới tính*: Phụ nữ dễ bị bệnh hơn nam giới.

- *Dân tộc*: Các dân tộc có tần suất mắc bệnh Alzheimer khác nhau.

- *Yếu tố di truyền*: Nguy cơ bị Alzheimer tăng nhẹ nếu như có một người thân (cha - mẹ, anh chị em ruột) bị bệnh này.

- *Môi trường*: một số bệnh nhân Alzheimer bị lắng đọng nhôm trong não.

- *Hội chứng Down*: người bị chứng này sẽ bị Alzheimer khi sống đến 40 tuổi và những bà mẹ sinh con bị Down sẽ có nguy cơ cao bị Alzheimer.

- *Chấn thương đầu*: chấn thương đầu có nguy cơ mắc bệnh Alzheimer trong tương lai.

Ngoài ra các yếu tố sau đây cũng được xem là một trong những nguyên nhân dẫn đến bệnh SSTT và mất trí nhớ ở người cao tuổi, gen di truyền, suy giảm hormon sinh dục nữ, thiếu hụt vitamin nhóm B, trầm cảm, nhóm người có điều kiện kinh tế kém.

1.2.3. Đặc điểm dịch tễ học bệnh Alzheimer

Bệnh thường bắt đầu từ sau tuổi 65 và tính chất của bệnh ngày càng tăng theo lứa tuổi. Những người trẻ hơn cũng có thể mắc bệnh này nhưng với số lượng ít hơn. Có khoảng 5% bệnh nhân mắc ở lứa tuổi từ 65 đến 74 tuổi và gần

25% bệnh nhân ở lứa tuổi từ 85 trở lên²⁰. Một số yếu tố nguy cơ quan trọng là tiền sử gia đình (đột biến gen), sang chấn sọ, trầm cảm, trình độ văn hoá... Tổ chức Y tế Thế giới ước tính vào năm 2030 tỷ lệ mắc bệnh AD sẽ tăng lên đến 0,556% so với tỷ lệ 0,441% năm 2015.

Trung bình cứ mỗi 3 giây có một người trên thế giới bị chứng mất trí nhớ, mỗi năm có khoảng 10 triệu người. Năm 2020 có hơn 50 triệu người trên toàn thế giới sống chung với chứng sa sút trí tuệ. Con số này gần như sẽ tăng gấp đôi sau mỗi 20 năm, đạt 82 triệu người vào năm 2030 và 152 triệu người vào năm 2050. Phần lớn sự gia tăng sẽ là ở các nước đang phát triển. Đã có 60% người bị sa sút trí tuệ sống ở các nước có thu nhập thấp và trung bình, đến năm 2050, con số này sẽ tăng lên 71%. Tốc độ tăng dân số cao tuổi nhanh nhất đang diễn ra ở Trung Quốc, Ấn Độ và các nước láng giềng Nam Á và Tây Thái Bình Dương.

Bảng 1.1. Tỷ lệ người mắc bệnh sau 65 tuổi

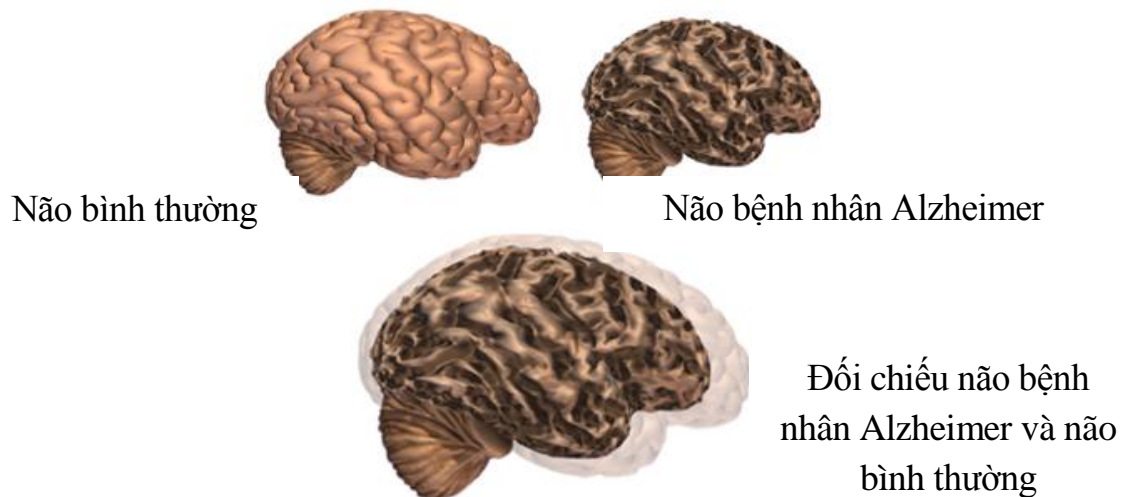
Tuổi	Số ca mắc bệnh trong 1000 người/năm
65-69	3
70-74	6
75-79	9
80-84	23
85-89	40
90-	69

Tuổi là một yếu tố nguy cơ chính cho tỷ lệ mắc bệnh: mỗi 5 năm sau tuổi 65, nguy cơ mắc bệnh lại tăng gấp đôi, tăng từ 3 - 69 người/ 1000 người trong 1 năm. Ngoài ra các tác giả cho rằng còn có sự khác biệt giới tính ở các mức tỷ lệ, phụ nữ có nguy cơ phát triển AD cao hơn nam^{21 22}. Nhưng gần đây một số nghiên cứu chỉ ra không có sự khác biệt về nguy cơ mắc bệnh giữa nam và nữ²³.

1.3. Các tổn thương trên não của bệnh nhân Alzheimer

1.3.1. Sự biến đổi đại thể xảy ra ở trên toàn bộ não

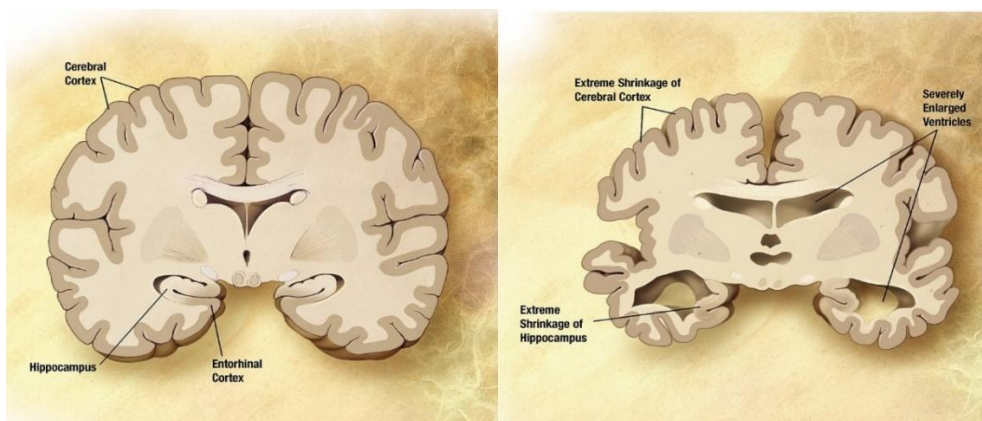
Bệnh Alzheimer dẫn đến phá hủy tế bào thần kinh và tổn hại mô trên toàn bộ não. Theo thời gian, não teo đi rất nhiều, ảnh hưởng đến gần như toàn bộ các chức năng của nó.



Hình 1.4. Biến đổi não bộ nhìn từ ngoài

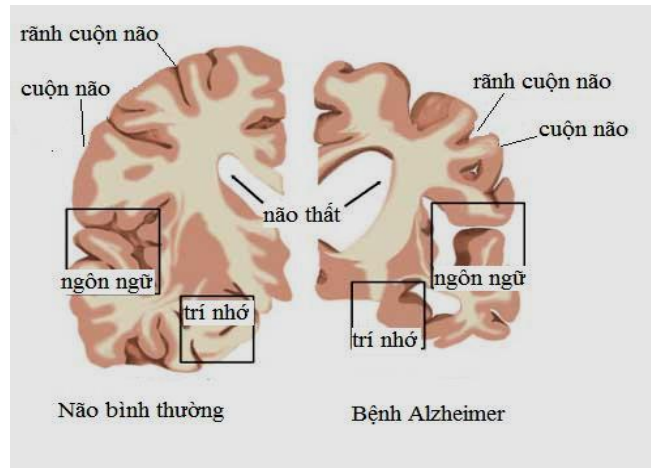
Nguồn: National Institute on Aging, National Institutes of Health

Các hoạt động học tập, trí nhớ và cảm xúc ở hệ viền và một số vùng vỏ não, như vùng hải mã, hạnh nhân, vỏ não trán. Sự thay đổi hình thái và hoạt động của tế bào thần kinh ở các vùng này ảnh hưởng tới các hoạt động trên.



Hình 1.5. Não ở một người bình thường (trái) và một bệnh nhân Alzheimer²⁴

Các biến đổi trong não bệnh nhân Alzheimer: Vỏ não teo đi lại, các vùng đang bị tổn thương có liên quan đến chức năng tư duy, lên kế hoạch và trí nhớ. Sự teo rút đặc biệt nghiêm trọng ở hồi hải mã, một vùng vỏ não giữ vai trò quan trọng trong việc tạo nên ký ức mới. Các não thất giãn nở to ra.



Hình 1.6. Biến đổi não bộ ở bệnh nhân Alzheimer

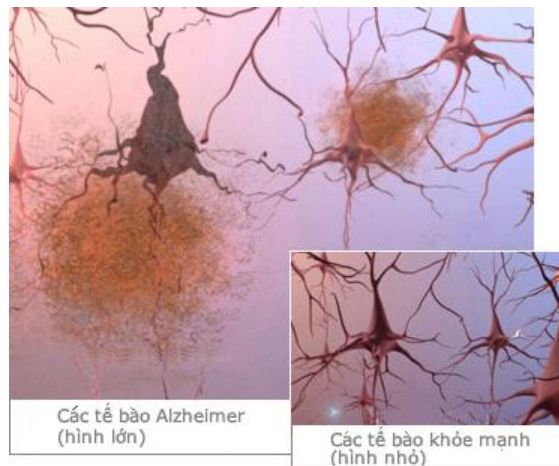
Nguồn: National Institute on Aging, National Institutes of Health

1.3.2. Tổn thương giải phẫu bệnh

Hai tổn thương đặc trưng nhất của bệnh Alzheimer là mảng lão hóa và đám rối tơ thần kinh. Các tổn thương này thường xuất hiện trong não nhiều năm trước khi sa sút trí tuệ biểu hiện đầy đủ trên lâm sàng.

Mô não bị bệnh Alzheimer có số lượng tế bào thần kinh và khớp nối thần kinh ít hơn hẳn so với não bình thường. Các mảng xơ, các đám bất thường của các mảnh protein, tích tụ giữa các tế bào thần kinh. Tế bào thần kinh đã và đang bị hủy hoại có chứa các đám xơ rối, được hình thành nên từ các dải sợi xoắn của một protein khác.

Các mảng xơ tạo thành khi các mảnh protein gọi là beta-amyloid dồn cục lại với nhau. Beta-amyloid có nguồn gốc từ một protein lớn hơn có trong màng chất béo bao quanh tế bào thần kinh.

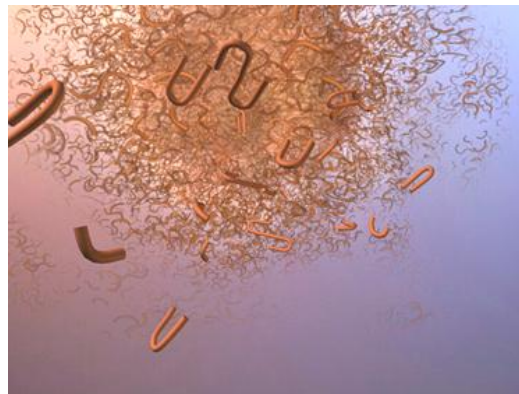


Hình 1.7. Biến đổi tế bào não dưới kính hiển vi ở bệnh nhân Alzheimer²⁴

Beta-amyloid trở thành “chất keo” về mặt hóa học và tích tụ dần trong các mảng xơ. Dạng gây tác hại nhất của beta-amyloid có lẽ là các nhóm riêng lẻ một vài mảnh nhỏ hơn là bản thân các mảng xơ.

Đám xơ rối: Tau gãy vụn thành các dây xoắn gọi là các đám xơ rối. Các đường dẫn không còn thẳng nữa. Chúng tách rời nhau ra và tan rã.

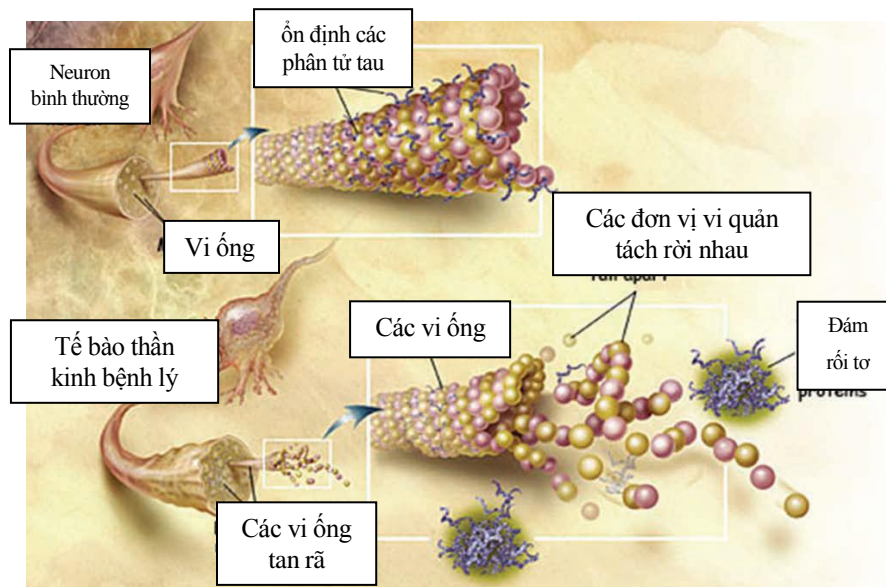
Mảng xơ trên toàn não: Các mảng xơ và các đám xơ rối có khuynh hướng lan ra khắp toàn bộ vỏ não.



Hình 1.8. Mảng xơ trên não bệnh nhân Alzheimer²⁴

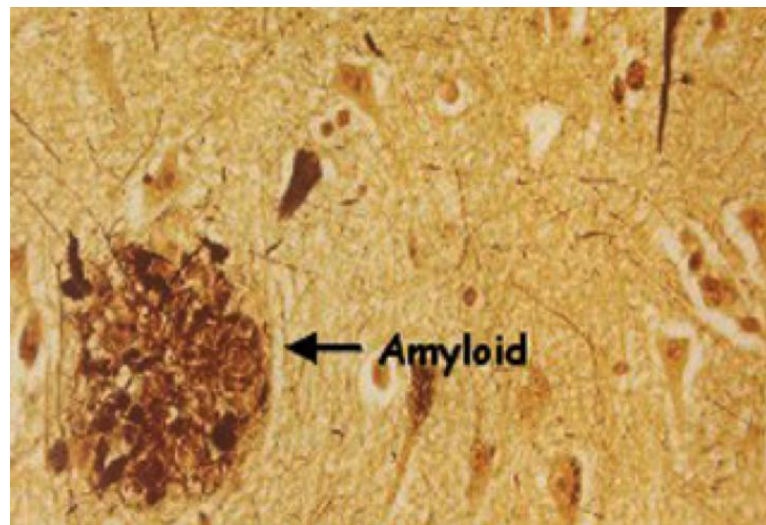
Tốc độ tiến triển thay đổi rất lớn. Bệnh nhân bị Alzheimer sống trung bình tám năm, nhưng một số người có thể sống tới 20 năm. Diễn tiến bệnh tùy thuộc một phần vào độ tuổi lúc phát hiện bệnh và người đó có những bệnh phối hợp khác hay không.

Tình trạng phosphoryl hóa của các protein Tau quyết định ái tính của chúng đối với các vi quản. Trong bệnh Alzheimer, các protein Tau bị phosphoryl hóa quá mức. Điều này phát động quá trình bệnh lý làm các protein Tau tách khỏi các vi quản khiến cho các tế bào thần kinh mất ổn định và cản trở sự dẫn truyền thần kinh của sợi trục. Các protein Tau phosphoryl hóa sẽ lắng đọng và cuộn lại tạo nên các đám rối tơ thần kinh (hình 1.10). Mặc dù các cơ chế phân tử của hiện tượng tăng phosphoryl hóa protein Tau trong bệnh Alzheimer vẫn chưa được biết rõ nhưng đã có các bằng chứng về sự mất cân bằng trong hoạt động và điều hòa của các men Tau kinase và phosphatase.



Hình 1.9. Sơ đồ minh họa quá trình tạo nên đám rối tơ thần kinh²⁴

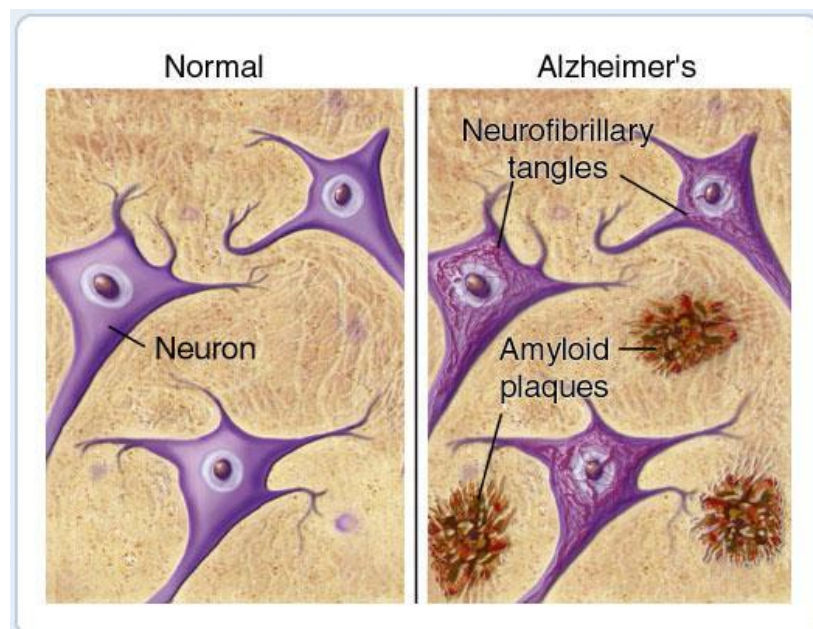
Mảng lão hóa có bốn dạng: lan tỏa (diffuse), nguyên phát (primitive), cổ điển (classic), cô đặc (compact). Trước đây, người ta cho rằng bốn dạng này là các giai đoạn khác nhau trong quá trình hình thành mảng lão hóa. Tuy nhiên, các bằng chứng gần đây cho thấy các dạng này phát triển hoàn toàn độc lập. Do vậy, việc hình thành mỗi dạng sẽ có các yếu tố thuận lợi khác nhau. Một số người cao tuổi có thể có một số mảng lão hóa dạng lan tỏa (diffuse) nhưng không có dạng cô đặc (compact) như trong bệnh Alzheimer.



Hình 1.10. Cấu trúc mảng bám β -amyloid trên não

Nguồn: John Gever (2009), Brain Dysfunction Tracks Amyloid Plaques in Absence of Alzheimer's, MedPage Today

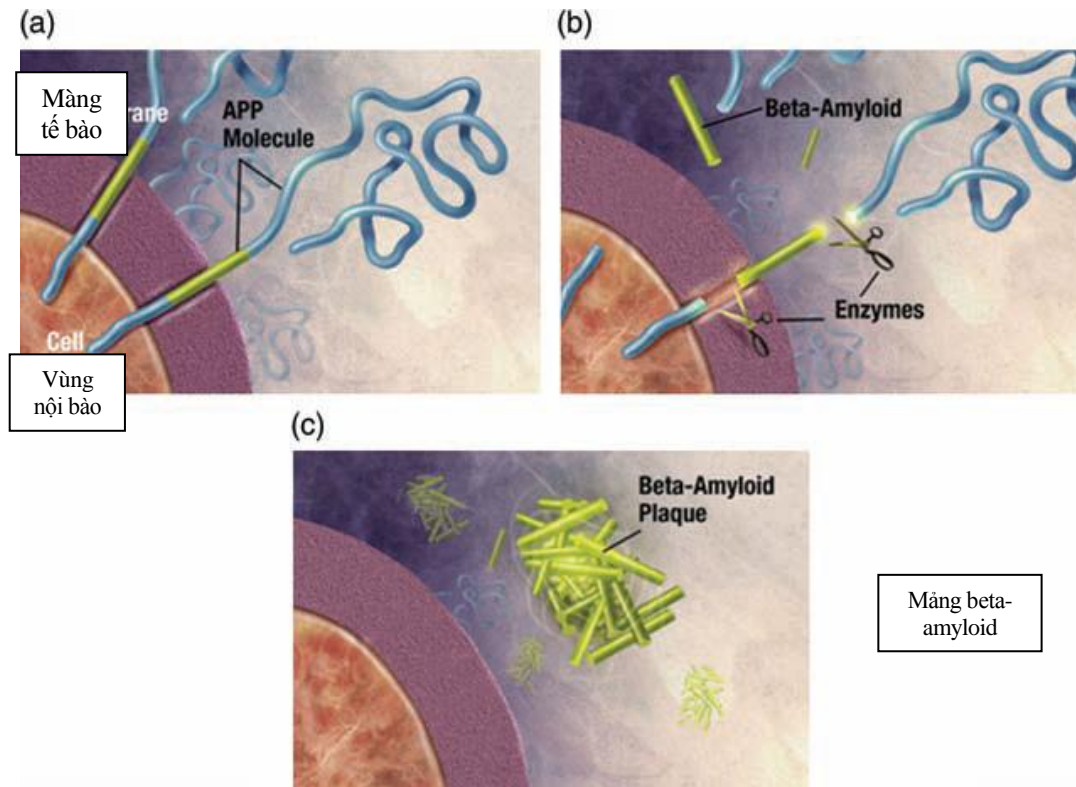
Trung tâm của mảng lão hóa được tạo bởi các phân tử β -amyloid không tan. Các phân tử β amyloid là các chuỗi polipeptid có từ 38 đến 42 acid amin được tạo thành từ các phân tử protein tiền thân của amyloid (amyloid precursor protein (APP) có trên màng tế bào thông qua quá trình ly giải protein, dưới xúc tác của các men α -secretase, β -secretase và γ -secretase.



Hình 1.11. Mảng viêm thần kinh do sự tích tụ β -amyloid ở não BN Alzheimer

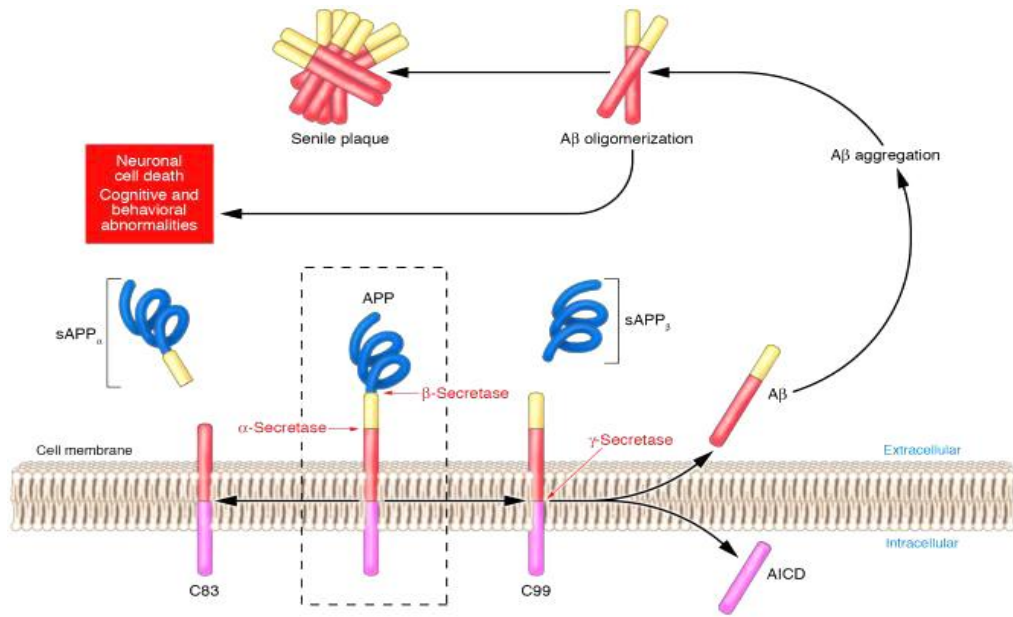
Nguồn: Nguyễn Ngọc Hòa (2006)

APP là các chuỗi polipeptid gồm 695 đến 770 acid amin, tồn tại trên màng tế bào của nhiều cơ quan khác nhau trong cơ thể. Tới nay, toàn bộ chức năng sinh lý của APP vẫn chưa được biết hết. Người ta mới tìm được một số chức năng của APP như: thụ thể của heparin, là chất tiền thân của học môn tăng trưởng, chất điều hòa lượng đồng trong nội môi tế bào thần kinh (hình 1.13).



Hình 1.12. Sự hình thành mảng lão hóa²⁴

APP được chuyển hóa theo nhiều con đường. Dưới tác dụng của men α -secretase, APP được chuyển hóa thành các phân tử α -APP, là các phân tử protein hòa tan. Ngược lại, dưới tác dụng của β -secretase và γ -secretase, APP chuyển hóa thành các phân tử β -amyloid. Khởi đầu, các phân tử β -amyloid tạo thành các chuỗi monofibril, sau đó nhanh chóng gắn kết với nhau tạo thành các búi protofibril có độc tính với tế bào thần kinh. Những búi này lắng đọng vào các mảng amyloid và không tan. Các mảng amyloid sẽ hoạt hóa bổ thể, phát động những thay đổi của tế bào đệm, kích thích giải phóng các chemokin và cytokine. Sản phẩm của quá trình này tạo nên các phức hợp gây tổn thương màng tế bào, các gốc oxy tự do và lượng glutamat quá mức.



Hình 1.13. Sự hình thành β -amyloid và mảng bám ngoài tế bào

Nguồn: Spies, P. E., Verbeek, M. M., van Groen, T., & Claassen, J. A. (2012). Reviewing reasons for the decreased CSF Abeta42 concentration in Alzheimer disease. *Front Biosci*, 17, 2024-34.

1.3.3. Tổn thương hình ảnh học phân tử

- Khu vực trong não giảm chuyển hóa: bình thường, glucose là nguồn năng lượng cơ bản của não và sự hấp thụ glucose phản ánh hoạt động dẫn truyền thần kinh. Tỷ lệ chuyển hóa đường glucose ở vỏ đại não tương đối đồng đều. Khi các mắt còn mở, vùng vỏ não thị giác được kích hoạt và có mức hấp thụ glucose cao hơn. PET-FDG là một chỉ điểm nhạy cho việc xác định phân bố của các vùng tổn thương thần kinh và vùng mất tiếp nhận.

Đặc trưng hay gặp nhất trên phim PET/CT của bệnh nhân Alzheimer giai đoạn sớm là hiện tượng giảm chuyển hóa khu vực thái dương-đỉnh hai bên và hồi khuy. Phương pháp này cũng cho phép đánh giá lợi ích về mặt chuyển hóa ở khu vực mắt trong thùy thái dương sau khi sử dụng các thuốc ức chế men cholinesterase. Khi phối hợp với PK11195²⁵, một chất gắn với tế bào thần kinh đệm, PET/CT sẽ bộc lộ được sự hoạt hóa mạnh các tế bào thần kinh đệm ở khu vực các mảng lão hóa.

Giảm chuyển hóa não trong bệnh Alzheimer tương ứng với mức độ của

bệnh tại vùng liên quan nhưng biểu hiện, triệu chứng khác nhau tùy từng bệnh nhân. Đầu tiên, giảm chuyển hóa được nhìn thấy ở cuộn não bó khuy sau. Tiếp đó, lan tới và ảnh hưởng đến phần liên kết vỏ não ở thùy đỉnh và các hồi thái dương sau. Cuối cùng, giảm chuyển hóa lan tới phần vỏ trán và hầu hết não.

- *Hiện tượng mất các tế bào thần kinh tiết Dopamin*: hình ảnh học phân tử mang lại một phương pháp khách quan hơn và định lượng hơn về chức năng tiết dopamin. Ở một số nghiên cứu, các chất đánh dấu đã sẵn có để đánh giá sự toàn vẹn của các tế bào tiết dopamine. Mức độ hấp thụ dopa, tiền chất của dopamine, có thể đo được với Dopa phát huỳnh quang F18. Các chất đánh dấu phóng xạ sẵn có hiện nay gắn vào yếu tố vận chuyển amin đơn hình túi số 2 (yếu tố này chịu trách nhiệm dự trữ dopamin trong các túi tiếp nhận) và rời tới yếu tố vận chuyển dopamin (DAT) giúp quá trình tái hấp thu dopamine vào trong các sợi trục được dễ dàng.

- *Các mảng amyloid* : Gần đây, nhờ phương pháp chụp PET/CT, người ta đã có thể nhìn thấy được sự lắng đọng beta amyloid mà không cần sinh thiết não nhờ việc sử dụng các chất gắn malononitrile (FDDNP) 42 và hợp chất Pittsburgh B (PIB). Điều này giúp đánh giá chính xác hơn lợi ích của việc điều trị đối với sự lắng đọng của các phân tử beta amyloid trong não. Ở những vùng não ranh giới giữa hai thùy, mảng lão hóa thường tăng cao đáng kể. Chính vì điều này, người ta cho rằng PIB là chất đánh dấu phóng xạ tương đối đặc hiệu đối với các mảng lão hóa. Sự gắn kết PIB thấy rõ rệt hơn ở vùng vỏ não ở bệnh nhân có bệnh Alzheimer, trong khi ở người có nhận thức bình thường thì mức độ gắn kết ở chất trắng và ở vỏ não là tương tự nhau.

1.4. Dấu hiệu, hành vi và biểu hiện lâm sàng của Alzheimer

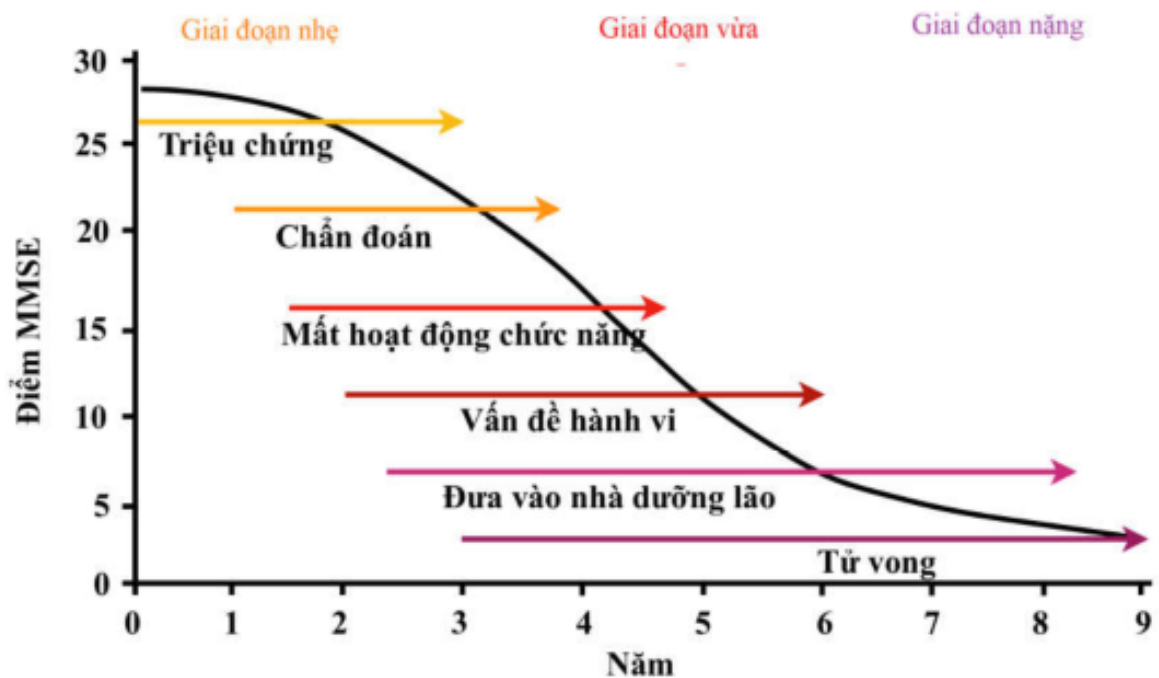
1.4.1. Các dấu hiệu

Các dấu hiệu và hành vi của người mắc bệnh Alzheimer giúp cho bản thân và người nhà bệnh nhân có thể nhận biết được, các biểu hiện này càng ngày càng rõ dần theo thời gian và mức độ nặng của bệnh.

Bệnh Alzheimer có triệu chứng đa dạng và không đồng đều giữa các

bệnh nhân, tuy nhiên vẫn tiến triển theo quy luật chung. Triệu chứng đầu tiên thường là rối loạn cảm xúc, triệu chứng suy giảm nhận thức xuất hiện ở giai đoạn nhẹ và vừa. Theo tác giả Feldman và Gracon (1996) bệnh Alzheimer thường được chẩn đoán sau một năm kể từ khi có triệu chứng suy giảm nhận thức. Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên cho đến lúc chuyển thành giai đoạn nặng khoảng từ tám đến mười năm. Tuy nhiên vì bệnh nhân thường được chẩn đoán ở giai đoạn vừa, cho nên thời gian từ lúc được chẩn đoán cho đến giai đoạn nặng khoảng từ 3 đến 6 năm.

Tốc độ suy giảm nhận thức cũng khác nhau theo tuổi khởi phát và giai đoạn bệnh. Bệnh nhân khởi phát sớm có tiến triển nhanh hơn bệnh nhân khởi phát muộn. Giai đoạn sớm và muộn của bệnh, sự suy giảm nhận thức diễn ra với tốc độ chậm, trong khi ở giai đoạn vừa, tốc độ suy giảm nhận thức nhanh hơn rõ rệt.



Hình 1.14. Diễn biến tự nhiên của bệnh Alzheimer

Nguồn: theo Feldman và Gracon (1996)

1.4.2. Hành vi

Bệnh Alzheimer gây ra sự biến đổi trong não bộ dẫn đến những thay đổi trong hành vi của người bệnh: bối rối hoặc lo âu. Khó ngủ và dẫn đến tâm trạng thất vọng cũng như căng thẳng. Các hành vi hay gặp ở người bệnh: gây hấn, đi lang thang, bối rối hay lo âu, lú lẫn, ảo giác, lặp đi lặp lại, hội chứng mặt trời lặn và khó ngủ, đa nghi.

1.4.3. Đặc điểm lâm sàng của bệnh Alzheimer

Các triệu chứng xuất hiện đầu tiên thường là thay đổi tính tình và giảm trí nhớ. Lúc đầu, người bệnh hay kiếm cách phủ nhận, nói lảng, đôi khi bịa rất khéo léo để che dấu bất hạnh của mình.

- Tính hay quên liên tục và tăng dần.
- Khó khăn trong tìm kiếm ngôn từ chính xác để diễn đạt.
- Thực hiện các công việc quen thuộc khó khăn.
- Khó khăn trong suy nghĩ trừu tượng.
- Mất định hướng không gian và thời gian.
- Thay đổi nhân cách.
- Mất khả năng phân tích và suy xét.

1.4.4. Phân biệt bệnh đãng trí đơn thuần với bệnh Alzheimer.

Bệnh Alzheimer phát triển chậm, triệu chứng duy nhất lúc đầu chỉ là chúng hay quên mà chúng ta có thể lẫn với thay đổi của trí nhớ liên quan đến tuổi già. Hầu hết các biểu hiện ban đầu của bệnh này là: bệnh nhân có khó khăn nhớ lại các sự cố mới xảy ra, các hoạt động hay tên của những người thân hoặc đồ vật. Họ có thể không còn giải quyết được các bài toán đồ đơn giản. Khi bệnh tiến triển, các triệu chứng càng rõ rệt hơn, chúng hay quên bắt đầu ảnh hưởng tới hoạt động hàng ngày. Nhiều người thường nhầm lẫn giữa sự đãng trí thông thường của một người có tuổi với một bệnh nhân SSTT do bệnh AD.

Nếu đãng trí đơn thuần, người già thường quên một phần của sự kiện nhưng thường nhớ lại sau đó, những người này sẵn sàng chấp nhận sự giảm sút trí nhớ và yêu cầu người khác giúp đỡ mình nhớ lại. Ngoài ra các kỹ năng đọc viết thường còn nguyên vẹn và có thể tuân theo các hướng dẫn bằng lời nói hay

chữ viết, có thể sử dụng các ghi chép nhắc nhở và họ vẫn tự chăm sóc bản thân được, còn bệnh nhân AD thường quên toàn bộ các sự việc (mất trí nhớ hoàn toàn), mất tập trung tư tưởng. Nhưng họ thường phủ nhận sự suy giảm trí nhớ và tìm cách che giấu nó như tìm cách thay đổi chủ đề câu hỏi, người bị AD lại bị khó khăn trong việc hoàn thành câu hoặc tìm từ đúng, không có khả năng hiểu nghĩa của từ, giao tiếp không hoạt bát, người cao tuổi bình thường không bị giảm khứ giác, người bị bệnh Alzheimer bị giảm nên thường bị sụt cân nhiều đặc biệt là ở phụ nữ. Thêm vào đó là đi lại khó khăn dần dần không thực hiện được chức năng sinh hoạt hàng ngày và tái hội nhập cộng đồng.

1.4.5. Các giai đoạn tiến triển của bệnh Alzheimer

Những người thân của bệnh nhân Alzheimer ghi nhận một sự thay đổi dần dần - không phải đột ngột, các triệu chứng ngày càng nặng lên buộc bệnh nhân hoặc người nhà phải tìm đến sự giúp đỡ của thầy thuốc. Quá trình bệnh lý xảy ra nhanh hay chậm tùy thuộc vào từng cá thể. Từ triệu chứng quên đơn giản đến lúc sa sút trí tuệ nặng nề có thể kéo dài 5 năm, nhưng cũng có người đến 10 năm hoặc lâu hơn.

Các nhà nghiên cứu đã gọi giai đoạn mất trí nhớ là giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ, hay giai đoạn tiền Alzheimer. Giai đoạn này là thời điểm giao nhau giữa những triệu chứng suy giảm trí nhớ bình thường do tuổi già và những triệu chứng nhẹ đầu tiên của Alzheimer. Hiện nay người ta chia tình trạng bệnh Alzheimer thành 3 mức độ: Sa sút trí tuệ nhẹ, sa sút trí tuệ trung bình và sa sút trí tuệ nặng.

1.5. Chẩn đoán bệnh Alzheimer

1.5.1. Các chẩn đoán lâm sàng Alzheimer

Từ những năm 70 của thế kỉ XX, có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT và Alzheimer đã được sử dụng: tiêu chuẩn chẩn đoán theo DSM - IV - TR ¹, theo bảng phân loại quốc tế bệnh tật lần thứ 10 (ICD X) ² và theo NINCDS-ADRDA ³ là 3 bộ tiêu chuẩn thường được dùng để chẩn đoán bệnh Alzheimer. So sánh ba phương pháp chẩn đoán chúng tôi thấy:

Bảng 1.2: Các điểm tương đồng và khác biệt giữa ba tiêu chuẩn chẩn đoán

Đặc trưng	ICD - 10	DSM V TR	NINCDS-ARDA Probable AD
Suy giảm trí nhớ	+	+	+
Rối loạn tư duy	+	-	-
Thất ngôn, thất dụng, mất nhận biết, rối loạn chức năng thực hiện	-	+	-
Rối loạn ít nhất một chức năng của trí tuệ không liên quan đến trí nhớ	+	+	+
SSTT được xác định bằng bộ câu hỏi	-	-	+
SSTT được khẳng định bằng các trắc nghiệm thần kinh tâm lý	-	-	+
Rối loạn ADL	+	-	-
Rối loạn chức năng nghề nghiệp và xã hội	-	+	-
Suy giảm chức năng rõ so với trước khi bị bệnh	+	+	+
Khởi phát trong khoảng từ 40 đến 90 tuổi	-	-	+
Khởi phát âm thầm	+	+	-
Tiến triển xấu đi chậm	+	-	+
Tiến triển nặng dần liên tục	-	+	+
Không có bằng chứng trên lâm sàng hoặc xét nghiệm của những nguyên nhân gây SSTT khác	+	+	+
Khởi phát không đột ngột	+	-	+
Không có dấu hiệu thần kinh khu trú	+	-	+
Không có lạm dụng chất	-	+	-
Các rối loạn không do mê sảng	+	+	+
Không có rối loạn tâm thần nặng khác	-	+	-

1.5.2. Phương pháp bổ sung xem xét hình ảnh não trong chẩn đoán Alzheimer

Gần đây, kỹ thuật PET/CT sử dụng protein amyloid để chẩn đoán lâm sàng đã được triển khai ở nhiều quốc gia. Kỹ thuật này ghi nhận được sự lắng đọng protein bất thường trong não của bệnh nhân Alzheimer và cung cấp hình ảnh chi tiết hơn so với những chất đánh dấu phóng xạ đã sử dụng trước đây.

Các công nghệ hình ảnh PET/CT mới khác, chẳng hạn như chụp hình protein Tau và chụp hình vết viêm đang được cộng đồng nghiên cứu đánh giá. Những nỗ lực này không chỉ giúp quá trình chăm sóc bệnh nhân hằng ngày mà còn cung cấp những kiến thức thiết yếu về tiến trình của bệnh nhằm cải tiến phương thức điều trị.

Với sự xuất hiện của kỹ nguyên CHT, nhiều nghiên cứu gần đây về Alzheimer đã tập trung vào các cách tiếp cận khác nhau để tìm kiếm hình ảnh tổn thương của các cấu trúc thùy thái dương trên bệnh nhân Alzheimer. Đặc biệt hình ảnh hồi hải mã, hạch hạnh nhân vì nó bị ảnh hưởng sớm trong quá trình xuất hiện bệnh Alzheimer.

Trên hình ảnh CHTKT, các tác giả chỉ ra rằng hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình của bệnh nhân mắc AD giảm so với người bình thường. Đồng thời chỉ số CBF trong CHT tưới máu giảm so với người bình thường. Đây là những bằng chứng cho thấy sự khác biệt giữa bệnh nhân mắc AD và người bình thường.

Trên cộng hưởng từ phổ có giảm NAA, tăng Myo ở các vùng chẩm, thái dương, đỉnh và trán trên bệnh nhân sa sút trí tuệ Alzheimer²⁹. Mới đây, MRS đã cho thấy có khả năng chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), là một tình trạng bệnh lý được ghi nhận như là khởi đầu của sa sút trí tuệ Alzheimer. MRS cũng có khả năng dự báo bệnh nhân MCI sẽ phát triển thành sa sút trí tuệ Alzheimer^{30 31}.

1.5.3. Chẩn đoán phân biệt

* **Trầm cảm** có bệnh cảnh giống sa sút trí tuệ (còn gọi trầm cảm giả sa sút trí tuệ). Dùng thang đánh giá trầm cảm dành cho người cao tuổi hoặc thang đánh giá trầm cảm trong sa sút trí tuệ của Cornell.

* **Sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu:** Triệu chứng rối loạn nhận thức xuất hiện nhanh, liên quan đến đợt tai biến mạch não.

Dùng thang điểm Hachinski: giúp phân biệt sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu và bệnh Alzheimer. Thang gồm 13 mục, năm mục biểu hiện đặc trưng của nhồi máu nhiều ổ được cho 2 điểm. Kết quả điểm ≥ 7 được xem là sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu; ≤ 4 được xem là sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer; 5-6 điểm: sa sút trí tuệ hỗn hợp (cả do nguyên nhân mạch máu và bệnh Alzheimer).

* **Sa sút trí tuệ thể Lewy**

- Khác với bệnh Alzheimer, rối loạn trí nhớ rõ không xảy ra ở giai đoạn sớm của bệnh, mà thường thấy khi bệnh đã tiến triển. Các biểu hiện hỗ trợ cho chẩn đoán sa sút trí tuệ thể Lewy bao gồm ngã nhiều lần, ngất, mất ý thức thoáng qua, rối loạn nặng chức năng tự động, trầm cảm, và ảo giác. Mặc dù những biểu hiện này có thể hỗ trợ chẩn đoán lâm sàng, nhưng không đặc hiệu.

1.6. Chuỗi xung cộng hưởng từ trong chẩn đoán Alzheimer

1.6.1. Xung T1W - 3D

1.6.1.1. Hình ảnh tổn thương não trên CHT ở bệnh nhân Alzheimer:

- **Bất thường chất trắng:** thường gặp người già, có hai thể: tổn thương hình giải không hội tụ quanh não thất và chất trắng dưới vỏ.

- **Bệnh lý mạch não:** Các bệnh lý mạch não thường gây ra rối loạn nhận thức là lý do chính để chỉ định thăm khám trong đánh giá rối loạn nhận thức.

Khoảng 30% người cao tuổi có các nhồi máu ổ khuyết hoặc nhồi máu vỏ não mà không có biểu hiện lâm sàng²⁶. Một số lượng lớn các ổ nhồi máu và bất thường chất trắng trên diện rộng làm tăng khả năng sa sút trí tuệ.

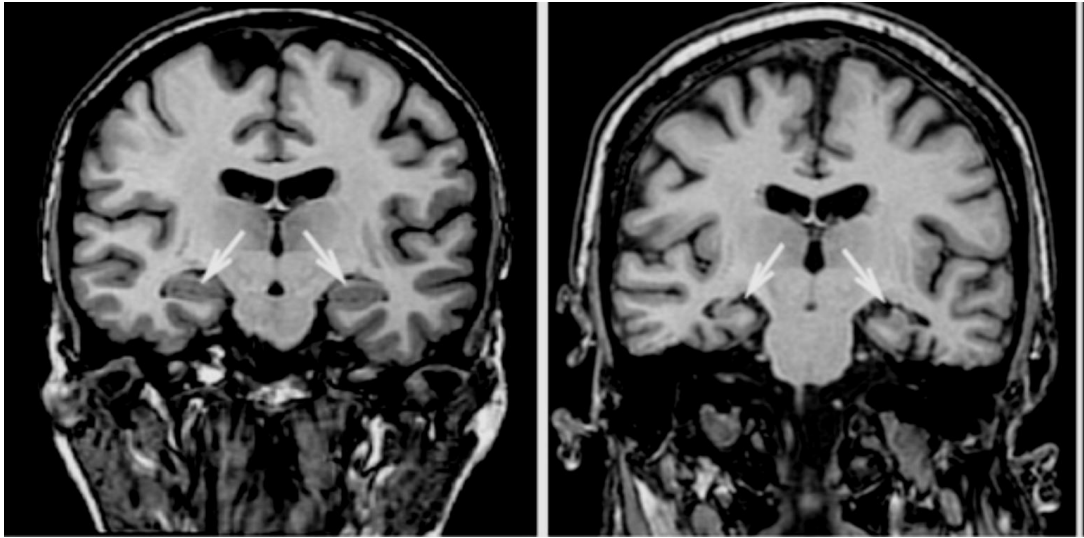
- *Hiện tượng giãn rộng não thất*: rộng não thất có thể là một dấu hiệu chỉ điểm quan trọng trong sa sút trí tuệ, đặc biệt nếu trường hợp bệnh tiến triển. Sự hiện diện của dấu hiệu rộng não thất thường được xác định một cách chủ quan nhưng đơn giản chỉ cần tính tỷ lệ giữa chiều rộng tối đa của sừng trán với chiều rộng tối đa phía trong hộp sọ, bình thường tỷ lệ này dưới 0,30²⁷.

- *Hiện tượng teo não*: giảm thể tích não do teo não được thấy trong mô tử thi ở bệnh nhân bệnh Alzheimer và trong nhiều bệnh thoái hóa thần kinh khác, cũng là bất thường hình ảnh cấu trúc được đề cập tới nhiều nhất trong sa sút trí tuệ. Teo não ở các bệnh nhân Alzheimer nhìn chung có mức độ nhiều hơn so với teo não ở những người già có nhận thức bình thường cùng tuổi, nhưng có sự trùng lặp lớn làm hạn chế giá trị chẩn đoán của teo não.

1.6.1.2. Đánh giá teo não trên bệnh nhân Alzheimer:

Teo thùy thái dương giữa (MTA) được đánh giá bằng mắt trên phim CHT. Teo não tiến triển là một đặc điểm đặc trưng của sự thoái hóa thần kinh, nghiên cứu trên bệnh Alzheimer thùy thái dương giữa thường là vị trí teo sớm nhất, theo sau là hồi hải mã, hạch hạnh nhân và cạnh hồi hải mã. Các cấu trúc khác trong vùng viền như vỏ não sau cũng bị ảnh hưởng sớm.

Teo thùy thái dương trong có thể giúp xác định được trong số các bệnh nhân có suy giảm nhận thức nhẹ, những bệnh nhân nào sẽ tiến triển thành sa sút trí tuệ thực sự.



Người bình thường

Bệnh nhân AD, MTA = 2

Hình 1.15. Biến đổi vùng hải mã của bệnh nhân Alzheimer trên phim CHT²⁸

Các nghiên cứu về bệnh Alzheimer ở Miami (Mỹ) và Tampa cho thấy các hình ảnh CHT phát hiện sự thu hẹp ở các vùng não giữa trên bệnh nhân Alzheimer một cách chính xác để chẩn đoán bệnh thoái hóa thần kinh, ngay cả trước khi các triệu chứng ảnh hưởng đến chức năng hàng ngày xuất hiện.

Đánh giá teo thùy thái dương giữa trên CHT đã được chứng minh là có giá trị chẩn đoán với bệnh Alzheimer. Đánh giá trực quan phân biệt bệnh Alzheimer với lão hóa bình thường có độ nhạy và độ đặc hiệu 80-85%³². Teo thùy thái dương giữa là một trong những dấu ấn sinh học của bệnh Alzheimer bao gồm trong các tiêu chuẩn được đề xuất để chẩn đoán bệnh Alzheimer ở giai đoạn trước chứng mất trí.

Theo nghiên cứu của tác giả Kim và cộng sự³³ cho thấy điểm MTA trung bình bên phải trên bệnh nhân AD là 2.1 ± 0.9 so với nhóm chứng là 0.7 ± 0.6 . Bên trái là 2.0 ± 0.8 so với nhóm chứng 0.8 ± 0.6 . Tác giả Vũ Anh Nhị thì MTA trung bình của bệnh nhân AD là $2,32 \pm 1,2$ ³⁴.

1.6.1.3. Thể tích hồi hải mã:

Nghiên cứu CHT của những người không có triệu chứng nhưng sau khi phát triển thành bệnh Alzheimer thấy rằng khối lượng hồi hải mã đã giảm khoảng 10% 3 năm trước khi chẩn đoán chứng mất trí do bệnh Alzheimer và tỷ lệ teo hồi hải mã tăng dần nhiều năm trước khi chẩn đoán. Vào thời điểm chẩn đoán lâm sàng được thực hiện, teo cũng khá phổ biến với toàn bộ khối lượng não giảm gần 6%; tỷ lệ teo não dần dần tăng dần (ở mức sắp xỉ 0,3% mỗi chu kỳ 2 năm) trong 2 - 4 năm trước khi được chẩn đoán bệnh.

Các nghiên cứu phân tích hình ảnh CHT, đo lường các thay đổi cấu trúc não liên quan đến bệnh Alzheimer, tiến hành đánh giá thể tích hồi hải mã đã chỉ ra rằng thể tích hồi hải mã trên nhóm mắc bệnh AD giảm 2,57% hàng năm so với nhóm không mắc bệnh (nhóm chứng). Thể tích trung bình của hồi hải mã trên người bình thường phải là 2,90 cm³ và trái là 2,78 cm³ ³⁵.

Các nghiên cứu dọc về thay đổi khối lượng hồi hải mã trên bệnh nhân AD cùng với các điều kiện được xác định và đánh giá một cách hệ thống. Tất cả các tác giả đều xác định tỷ lệ teo hồi hải mã hàng năm đã được tìm thấy là 4,66% trên các bệnh nhân AD và 1,41% trên nhóm người bình thường.

Tác giả Geon Ha Kim ³³ nghiên cứu trên 50 bệnh nhân AD và 30 người khoẻ mạnh bình thường thấy thể tích trung bình hồi hải mã phải trên nhóm AD là 1489.3±759.4 mm³ giảm đáng kể so với nhóm người khoẻ mạnh 3272.9±1482.3 mm³ hồi hải mã trái nhóm AD là 1393.3±711.3 mm³ nhóm khoẻ mạnh là 3116.3±1476.2 mm³.

Ở Việt Nam chưa có tác giả nào nghiên cứu khối lượng hồi hải mã trên người bình thường nhưng tác giả Nguyễn Thị Thanh Bình ³⁶ đã nghiên cứu trên 41 bệnh nhân được chẩn đoán là AD thấy thể tích trung bình hồi hải mã phải và trái lần lượt là 2500mm³ và 2210 mm³.

1.6.1.4. Khoảng cách liên móc IUD và tỷ lệ Bicaudate:

Các kết quả nghiên cứu khoảng cách liên móc IUD trên bệnh nhân Alzheimer và nhóm chứng. Điểm cắt khoảng 30mm cho khoảng cách giữa các lần mang lại độ nhạy 37% và độ đặc hiệu 72% để phân biệt bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer với nhóm chứng. Khoảng cách liên móc không liên quan đáng kể đến mức độ nghiêm trọng lâm sàng của bệnh Alzheimer được đánh giá bởi test đánh giá suy giảm trí tuệ. Thay vào đó, có một mối tương quan chặt chẽ giữa khoảng cách IUD và tuổi tác trong các đối tượng nghiên cứu. Tác giả nghiên cứu trên 54 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer từ nhẹ đến trung bình, đi đến kết luận khoảng cách liên móc không phải là một công cụ chẩn đoán đáng tin cậy. Nghiên cứu cũng xác nhận khoảng cách liên móc phụ thuộc vào tuổi một cách chặt chẽ, tuổi càng lớn thì khoảng cách càng lớn.

Khoảng cách Interuncal không có sự liên quan về mức độ nặng của bệnh Alzheimer khi đánh giá bằng test suy giảm trí tuệ nhưng lại có liên quan chặt chẽ đến tuổi tác. Theo tác giả Nguyễn Thị Thanh Bình đo được trên 41 bệnh nhân AD là: $31,75 \pm 7,53 \text{ mm}$ ³⁶.

Tuy nhiên khoảng cách Interuncal rất khó đánh giá trên thực tế bởi kích thước và thể tích não giữa các nhóm và các chủng người khác nhau, để giảm bớt hạn chế này và loại bỏ ảnh hưởng của kích thước đầu, thể tích não, các tác giả chuẩn hóa các giá trị và chia khoảng cách liên móc cho khoảng cách liên thùy thái dương (BTD) được gọi là tỷ lệ Bicaudate.

Khoảng cách liên móc

$$\text{Tỷ lệ Bicaudate} = \frac{\text{Khoảng cách liên móc}}{\text{Khoảng cách liên thùy thái dương}}$$

Khoảng cách liên thùy thái dương

Tác giả Del Brutto³⁷ nghiên cứu trên 385 người trưởng thành khoẻ mạnh có tỷ lệ Bicaudate là $0.14 \pm 0,03$, cũng cho một kết quả tương tự tác giả Dupont S và cộng sự³⁸ nghiên cứu trên nhóm người tuổi 65 là $0,16 \pm 0,04$.

Tại Việt Nam tác giả Nguyễn Thị Thanh Bình³⁶ nghiên cứu trên 41 bệnh nhân AD thì tỷ lệ Bicaudate là $0,26 \pm 0,06$.

1.6.1.5. Chỉ số Evans:

Chỉ số Evans ở nhóm tuổi 50-60 người trưởng thành là 0,27 chung cho các nhóm tuổi là 0,26³⁹, tác giả Ahmed Umdagas Hamidu⁴⁰ đo trên người trưởng thành khỏe mạnh tại Nigeria thì chỉ số Evans trung bình là 0.252 ± 0.04 và đi tới kết luận nếu chỉ số Evans $> 0,3$ thì có biểu hiện teo não.

Phạm vi của các phép đo chỉ số Evans ở người cao tuổi khỏe mạnh có một giá trị tối đa là 0,3. Nếu cao hơn chỉ số này là của bệnh lý gây giãn rộng não thất. Trong bệnh AD các tác giả trên thế giới xác định chỉ số Evans trung bình $> 0,3$. Ở Việt Nam tác giả Nguyễn Thị Thanh Bình³⁶ tiến hành đo trên bệnh nhân AD được chỉ số Evans là $0,32 \pm 0,03$.

1.6.1.6. Hạn chế

Cộng hưởng từ hình thái không thể phát hiện trực tiếp các dấu hiệu mô bệnh học của bệnh Alzheimer như mảng amyloid hoặc đám rối tơ thần kinh và do đó là phương pháp ít có giá trị trong chẩn đoán sớm bệnh lý phân tử. Teo não là một kết quả không đặc hiệu của tổn thương thần kinh, trong khi các dạng mất mát nhất định là đặc trưng của các bệnh khác nhau, chúng không hoàn toàn cụ thể. Các mẫu teo não chồng chéo với các bệnh khác và các dạng bệnh Alzheimer bất thường có các mô hình teo không điển hình.

Về mặt tiến triển do sự thay đổi thể tích trên chụp cộng hưởng từ có thể được tạo ra bởi các yếu tố khác với sự tiến triển của tổn thương thần kinh và việc đánh giá biến đổi bệnh có thể bị che khuất.

Khoảng cách IUD, chỉ số Bicaudate và chỉ số Evans chỉ gián tiếp chỉ ra sự teo não hoặc giãn rộng não thất và thường bệnh nhân có dấu hiệu này thì đã ở giai đoạn muộn.

1.6.2. Cộng hưởng từ khuếch tán - Diffusion

1.6.2.1. Nguyên lý kỹ thuật

Stejskal và Tanner⁴¹ là hai tác giả đã giới thiệu các chuỗi xung CHTKT vào 1965. Tương phản hình ảnh ở CHTKT chủ yếu do sự dịch chuyển các phân tử nước, được khảo sát nhờ các chuỗi xung nhanh. Kỹ thuật được áp dụng trong lâm sàng vào khoảng thập niên 1990, CHTKT cung cấp thông tin về các bệnh lý u, chấn thương, bệnh lý myelin, đặc biệt trong chẩn đoán sớm bệnh AD.

1.6.2.2. Thay đổi khuếch tán trên bệnh Alzheimer.

Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình là một yếu tố tiên đoán nhạy cảm về sự tiến triển bệnh Alzheimer trên lâm sàng, phát hiện này chứng minh rằng những thay đổi vi mô có thể phát hiện trong vùng hồi hải mã trước khi thay đổi về thể tích được xác định, do đó có khả năng chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer.

Rose và cộng sự⁴² đã phân tích toàn bộ điểm ảnh não để đánh giá sự thay đổi vỏ não trong bệnh Alzheimer đã được xác định lâm sàng. Một số vùng vỏ não, đã được tìm thấy có hệ số khuếch tán trung bình cao bao gồm vỏ não sau, hạch hạnh nhân, cạnh hồi hải mã, thùy thái dương giữa, hồi trước và giữa thùy trán, hồi dưới thùy đỉnh.

1.6.2.3. Hình ảnh tổn thương bệnh lý

Trong chẩn đoán bệnh lý chất trắng: CHTKT là hình ảnh rất nhạy đối với hướng của các sợi trục trong chất trắng. Hệ số khuếch tán biểu kiến đo dọc theo các sợi thường lớn hơn khi đo ngang qua các sợi. CHTKT có thể là kỹ thuật hình ảnh quan trọng trong đánh giá các rối loạn myelin.

Các mảng xơ: giai đoạn cấp tính ở não thường tăng khuếch tán hơn các mảng xơ mạn tính, điều này có thể do tăng thể tích khoang ngoại bào do phù, mất myelin, mất sợi trục và tăng sinh mô đệm. Một số mảng xơ cấp có hạn chế khuếch tán có thể do viêm thâm nhiễm tế bào hơn là phù ngoại bào.

Tóm lại CHTKT là kỹ thuật hình ảnh có giá trị, đặc biệt trong cung cấp thêm các thông tin quan trọng về nhiều quá trình bệnh lý ở sọ não mà cộng hưởng từ thường qui không thể hoặc rất khó đánh giá như trong bệnh lý u, viêm, rối loạn chất trắng... bệnh Alzheimer.

1.6.3. Cộng hưởng từ Phổ

Các nguyên lý của cộng hưởng từ hạt nhân đã được nghiên cứu thêm để phát triển thành cộng hưởng từ phổ, có đủ khả năng để phân biệt các bệnh khác nhau. Sự khác biệt chính giữa cộng hưởng từ và cộng hưởng từ phổ là tần số tín hiệu MRS được dùng để mã hóa các kiểu thông tin khác nhau. cộng hưởng từ dùng độ phân giải không gian cao để tạo ảnh giải phẫu, trong khi cộng hưởng từ phổ cung cấp thông tin về hoá học của mô. Vị trí không gian quyết định tần số với cộng hưởng từ, trong khi môi trường hoá học của mô quyết định tần số cộng hưởng từ phổ. Dữ liệu cộng hưởng từ phổ thường được trình bày thành phổ dạng đường, diện tích dưới mỗi đỉnh biểu hiện nồng độ tương đối của các tác nhân được phát hiện trong mẫu mô về hoá học. Trục x biểu thị bậc tần số định vị chất chuyển hoá ở đơn vị phần triệu (ppm).

1.6.3.1. Định nồng độ các chất trong cộng hưởng từ phổ:

N-acetylaspartate (NAA): hiện diện với một lượng tương đối lớn trong mô não người, vì vậy có đỉnh cao nhất ở phổ bình thường, cộng hưởng ở 2.02ppm. Với độ phân giải tốt, đỉnh thứ hai và thứ ba của NAA có thể quan sát được (2.6 và 2.5ppm). NAA giảm trên bệnh nhân AD tỷ lệ giảm tương quan với mức độ nặng của bệnh.

Myoinositol (Myo): là một đường đơn với nồng độ đạt đỉnh ở 3.56ppm, không có trong neuron. Trong não, nó được tổng hợp chủ yếu ở tế bào đệm và không thể vượt qua hàng rào máu não, được xem là chất chỉ điểm thần kinh đệm, được tìm thấy hầu như duy nhất ở sao bào và được ghi nhận như là một chất thẩm thấu quan trọng hoặc chất chỉ điểm sao bào. Tăng hàm lượng Myo trong

bệnh cảnh tăng sinh thần kinh đệm, tăng sinh sao bào và trong các bệnh lý như sa sút trí tuệ Alzheimer. Myo cũng được biết như là sản phẩm phá vỡ của myelin. Myo tăng liên tục khi mức độ bệnh AD tăng lên.

Choline (Cho): là chất chỉ điểm chuyển hoá cho mật độ và tính toàn vẹn của màng tế bào, tức là sự tổng hợp và thoái hoá phospholipid, với đỉnh cộng hưởng ở 3.22ppm.

Creatine (Cr): là một chất chỉ điểm “chuyển hoá năng lượng”. Đỉnh trung tâm ở 3.02ppm là tổng của creatine và phosphocreatine.

Glutamate và Glutamine (Glx): Glutamate (Glu), Glutamine (Gln) và gamma-aminobutyric acid (GABA) nói chung không tách biệt được ở máy 1.5T dẫn đến phức hợp các đỉnh (Glx) giữa 2.05 và 2.5ppm. Glu là một chất vận chuyển thần kinh dễ kích thích, là chất vận chuyển thần kinh phong phú nhất ở não.

Lactate: lactate chỉ hiện diện với một lượng nhỏ và không nhận ra ở kỹ thuật phổ bình thường. Tuy nhiên, trong tình trạng chuyển hoá oxy hoá hiếu khí bị giảm và chuyển hoá kỵ khí diễn ra như thiếu máu não, thiếu oxy, động kinh, các bệnh lý chuyển hoá và với tích tụ đại thực bào (ở vùng viêm cấp), nồng độ lactate tăng lên đáng kể.

Alanine (Ala): là chất chuyển hoá có chức năng không rõ với đỉnh kép ở 48ppm, nhưng sự hiện diện của nó có thể chồng lên đỉnh lactate cộng hưởng ở 1.33ppm. Nó có vai trò trong chu trình acid citric và có thể gặp trong một số u màng não.

Lipids: Lipid có thời gian thư giãn rất ngắn và thường không nhìn thấy trên TE trung gian hoặc dài, nhưng nhìn thấy trên TE ngắn. Chúng tạo ra đỉnh giữa 0.8 và 1.5ppm và thường là đỉnh rộng. Sự hiện diện lipid có thể chỉ ra sự tích tụ các khối mỡ trong khoang tuỷ sọ, xương sọ và mô mỡ dưới da.

Các kết quả cộng hưởng từ phổ trong sa sút trí tuệ chỉ nên được coi là sơ bộ bước đầu. Có bằng chứng chỉ ra rằng bệnh Alzheimer gây giảm tỷ lệ

NAA/Creatin và làm tăng tỷ lệ Myoinositol/Creatin, những biến đổi trong bệnh Alzheimer đặc biệt rõ rệt ở các bó khuy đỉnh và bó khuy sau. Các loại tế bào khác nhau có các dấu hiệu cộng hưởng từ phổ khác nhau.

1.6.3.2. Các nghiên cứu về cộng hưởng từ phổ:

Một tính năng độc đáo của cộng hưởng từ phổ là nó cho thấy dấu ấn sinh học chuyển hóa trong tế bào: N-acetyl aspartate (NAA) và Myo-inositol. Cộng hưởng từ phổ đã chứng minh sự thay đổi chất chuyển hóa trong các rối loạn dạng thoái hoá tế bào thần kinh.

Alzheimer giảm đáng kể các chất chuyển hóa với NAA/Cr, Cho/Cr và ml/Cr ở vùng vỏ não sau, vùng đồi thị, thùy thái dương trước và hạch nền. Các dấu hiệu biểu hiện sớm bệnh Alzheimer sẽ cung cấp các công cụ có giá trị và xác nhận tính phổ dụng của quang phổ cộng hưởng từ (MRS) như một phương pháp sàng lọc cho tiền lâm sàng.

Elias Engelhardt và cộng sự⁴³ đã tiến hành nghiên cứu sự thay đổi trên cộng hưởng từ phổ tại hồi hải mã cho thấy tỷ số NAA/Cr giảm rõ rệt ở bệnh nhân AD ở cả 3 giai đoạn 1,2 và 3 so với người bình thường là $1,27 \pm 0,25$ và $1,14 \pm 0,17$ so với $1,50 \pm 0,13$. Vùng vỏ não sau chỉ giảm rõ rệt khi ở giai đoạn 3 là $1,31 \pm 0,14$ so với $1,53 \pm 0,13$.

Theo các nghiên cứu quan sát, N-acetyl aspartate ở bệnh nhân Alzheimer giảm đáng kể ở các vùng não và hồi hải mã hai bên. Tỷ số NAA/Cr giảm đáng kể trong vùng não sau. Đồng thời, tỷ lệ Myo/Cr giảm đáng kể không chỉ ở vùng não sau mà còn ở vùng chất xám. Dữ liệu chỉ ra rằng NAA, Myo và tỷ số NAA/Cr có thể là các dấu hiệu sinh học tiềm năng của rối loạn chức năng não ở những bệnh nhân AD. Choline (Cho)/Cr và Myo/NAA cũng có thể đóng góp vào quá trình chẩn đoán.

Cộng hưởng từ phổ đã được sử dụng để đánh giá chứng teo não trong Alzheimer, các kỹ thuật mới gần đây đã cải tiến cộng hưởng từ phổ thành một

công cụ chính xác hơn để định lượng độ dày và thể tích của các cấu trúc não bệnh nhân Alzheimer. Chụp cộng hưởng từ phổ rẻ hơn và không bị nhiễu xạ có khả năng áp dụng trong cộng đồng lớn.

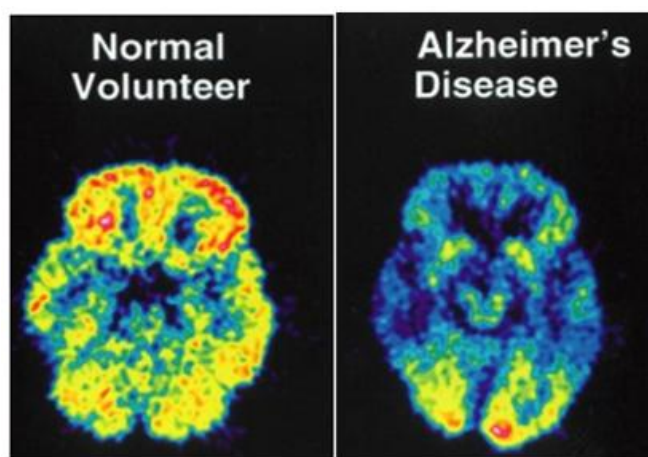
1.6.4. Cộng hưởng từ tưới máu

1.6.4.1. Tổng quan về kỹ thuật chụp CHT tưới máu:

CHT tưới máu (Perfusion) được ứng dụng từ những năm 90, chủ yếu đánh giá tưới máu não, tim, tụy nhiên hiện nay CHT tưới máu cũng đang được ứng dụng trong đánh giá dòng chảy các tổn thương tạng đặc (gan, thận, tụy ...). CHT tưới máu được xác định bởi thể tích máu qua một thể tích tổ chức trên một đơn vị thời gian.

1.6.4.2. Các nghiên cứu về cộng hưởng từ tưới máu:

Các bằng chứng cho thấy bệnh Alzheimer (AD) có sự thay đổi sinh lý trong mô não bao gồm giảm kali máu, stress oxy hóa, suy giảm miễn dịch và viêm. Một mối liên hệ cơ học giữa sự giảm sút trong quá trình tưới máu và tích tụ amyloid β có thể dẫn đến tổn thương tế bào cũng như suy giảm nhận thức. Để phân tích tương quan giữa lưu lượng máu não (CBF) đo bằng cách sử dụng cộng hưởng từ tưới máu và nhận thức của bệnh nhân Alzheimer.



Hình 1.16. Hình ảnh chuỗi xung tưới máu

Nguồn: The Physiological and Neurological basis of Cerebra TurboBrain

Tương quan giữa nhận thức với CBF trong vỏ não sau và thùy thái dương cho thấy có sự tương đồng, mặc dù hình ảnh CBF có sự khác biệt. Hình ảnh thu được từ phương pháp cộng hưởng từ tưới máu trên bệnh nhân Alzheimer cho thấy những thay đổi với độ nhạy 87-100% và độ đặc hiệu 90-96% phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh ⁴⁴.

Giảm tuần hoàn máu vi mô hoặc vĩ mô đều ảnh hưởng đến bệnh nhân Alzheimer. Các vùng có chỉ số tưới máu thấp có sự tương đồng với chứng teo thùy thái dương trước, giữa và sau, vỏ não sau và hạnh nhân, trong khi các vùng có rCBF thấp hơn được định vị đến các nhánh xa của vùng động mạch não sau và phía sau, dưới thùy thái dương ⁴⁵.

Bệnh Alzheimer có thể làm giảm hoạt động của noron đích ở vùng vỏ và giảm lưu lượng máu trong não (CBF) trong những khu vực đó. Sự tương quan giữa CBF ở các khu vực bị tổn thương cho thấy có sự giảm cộng hưởng từ tưới máu và biến đổi chất trắng trong AD, trong khi những suy yếu vi mô có thể có ảnh hưởng lớn hơn ở những giai đoạn tiến triển.

Maja A. A. Binnewijzend và cộng sự ⁴⁶ đã chỉ ra chỉ số CBF giảm rõ rệt trên cả 6 vị trí đo bao gồm thùy trán, thái dương, thùy đỉnh, thùy chẩm, não sau và tiểu não theo 4 giai đoạn của bệnh AD như sau.

Bảng 1.3: Chỉ số CBF theo mức độ bệnh (ml/100g/phút)

Giai đoạn	0	1	2	3
Trán	22±5	21±5	20±4	19±4
Thái dương	26±5	26±5	24±4	21±4
Đỉnh	29±5	28±5	26±5	24±5
Chẩm	35±7	34±6	32±7	29±7
Não sau	38±7	37±7	34±6	31±6
Tiểu não	26±5	26±6	25±6	25±5

Đo lưu lượng máu não (CBF) như là một dấu hiệu sinh học có thể xảy ra sớm và đáng tin cậy nhất về chẩn đoán bệnh Alzheimer. Hình ảnh cộng hưởng từ (MRA) bằng xung động mạch (CHT) đo CBF bằng cách đánh dấu động mạch và sử dụng nó như một chất dò nội sinh. Các nghiên cứu sử dụng cộng hưởng từ ghi lưu lượng máu động mạch ở người cho thấy những thay đổi của CBF có mặt vài năm trước khi phát triển các triệu chứng lâm sàng của bệnh Alzheimer.

1.7. Tình hình nghiên cứu trong nước và nước ngoài

1.7.1. Tình hình nghiên cứu trong nước

Chụp cộng hưởng từ được ứng dụng tại Việt Nam từ thập niên 90 của thế kỷ 20, các ứng dụng ban đầu trong các chẩn đoán bệnh lý tim mạch, sau đó là chẩn đoán các bệnh lý về não như khối u, chấn thương, đột quỵ. Gần đây các tác giả bắt đầu nghiên cứu về bệnh lý AD giúp các nhà lâm sàng có thể chẩn đoán sớm và phân biệt với các bệnh lý khác tại não.

Tác giả Nguyễn Duy Bắc⁴⁷ đã tiến hành mô tả những thay đổi hình thái ở một số vùng não của bệnh nhân Alzheimer trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ và đi sâu nghiên cứu biến đổi thể tích hải mã ở bệnh nhân Alzheimer.

Tác giả Nguyễn Thị Thanh Bình³⁶ cũng đã tiến hành nghiên cứu về thể tích trung bình hồi hải mã, khoảng cách IUD, chỉ số B và Evans trên bệnh nhân được chẩn đoán AD. Tác giả Vũ Anh Nhị đã đánh giá điểm MTA trung bình của bệnh nhân AD³⁴.

Tuy đã có một số nghiên cứu ban đầu ở Việt Nam về hình ảnh tổn thương não của bệnh AD trên phim chụp CHT, nhưng những nghiên cứu này mới chỉ dừng lại ở nghiên cứu về việc sử dụng các chuỗi xung cơ bản để đánh giá về hình thái và thể tích một số vùng não bộ. Chưa có tác giả nào đi sâu phân tích về tổn thương não trong bệnh nhân AD, bằng các chuỗi xung đặc biệt trong chụp CHT để chẩn đoán sớm bệnh nhân AD.

1.7.2. Tình hình nghiên cứu nước ngoài

Nhiều nghiên cứu gần đây về Alzheimer đã tập trung vào các cách tiếp cận khác nhau để tìm kiếm hình ảnh tổn thương của các cấu trúc thùy thái dương trên bệnh nhân Alzheimer. Hồi hải mã là khu vực được quan tâm vì: Nó là một phần của hệ thống trí nhớ thùy thái dương và bị ảnh hưởng sớm trong quá trình xuất hiện bệnh. Các nghiên cứu mô bệnh học đã chứng minh rằng hạch hạnh nhân cũng bị tổn thương nghiêm trọng trong bệnh Alzheimer, với những thay đổi bệnh lý xảy ra trong hạch hạnh nhân hoặc đưa ra các dự báo về tổn thương hồi hải mã.

Dahlbeck và cộng sự ⁴⁸ giới thiệu một biến được gọi là khoảng cách Interuncal (IUD) là công cụ để đo mức độ teo hồi hải mã. Công cụ này được trình bày như một phương pháp chẩn đoán đơn giản cho bệnh nhân Alzheimer và đề xuất rằng khoảng cách 30 mm trở lên sẽ gợi ý sự hiện diện của bệnh.

Scheltens và cộng sự ⁴⁹ báo cáo độ nhạy 81% bằng cách đánh giá trực quan hồi hải mã và thùy thái dương (MTA), kết quả này được báo cáo tương quan đáng kể với teo thể tích.

Sự giảm đáng kể của độ khuếch tán trung bình khi chụp cộng hưởng từ khuếch tán tại các vùng bị ảnh hưởng: hồi hải mã, hồi cạnh hải mã và hồi đai là cơ sở cho việc chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer.

Trên cộng hưởng từ phổ, có giảm NAA, tăng MyoInositol ở các vùng chẩm, thái dương, đỉnh và trán trên bệnh nhân Alzheimer. Mới đây, MRS đã cho thấy có khả năng chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), là một tình trạng bệnh lý được ghi nhận như là khởi đầu của sa sút trí tuệ. MRS cũng có khả năng dự báo bệnh nhân MCI sẽ phát triển thành Alzheimer.

Lưu lượng máu não (CBF) giảm trên các thùy não như là một dấu hiệu sinh học có thể xảy ra sớm và đáng tin cậy trong chẩn đoán bệnh Alzheimer trên cộng hưởng từ tưới máu.

Chụp cộng hưởng từ xác định những thay đổi trong não giúp chẩn đoán Alzheimer từ giai đoạn sớm: Chuỗi xung CHT cho thấy hình ảnh teo não trên bệnh nhân AD đặc biệt thủy thái dương giữa và hồi hải mã, độ khuếch tán trung bình trong các vùng não khác nhau, có sự tăng giảm nồng độ các chất trong phổ và thấy sự giảm tưới máu các vùng não trên chuỗi xung tưới máu từ đó có thể chẩn đoán và phát hiện sớm bệnh Alzheimer^{50 51 52}.

Các tiến bộ về kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh mới đây giúp giảm thời gian đánh giá xuống cũng như cải thiện tín hiệu, độ nhiễu. Các kỹ thuật CHT tiên bộ, như cộng hưởng từ phổ, khuếch tán và tưới máu có thể đưa ra các thông tin chuyển hoá và sinh lý quan trọng trên in vivo, bổ sung cho các dấu hiệu hình thái từ CHT thường quy trên lâm sàng. Kết hợp CHT tưới máu và phổ giúp giải quyết những trường hợp khó và tăng độ tin cậy cho chẩn đoán.

Hình ảnh cộng hưởng từ (CHT) là phương thức hình ảnh linh hoạt, khả thi, giá cả phải chăng và mạnh mẽ nhất hiện có, có thể cung cấp các phân tích chi tiết về giải phẫu học, khối lượng mô và trạng thái mô. Có thể xem xét cộng hưởng từ phát hiện ra bệnh nhân có nguy cơ sa sút trí tuệ trong giai đoạn đầu của sự thay đổi bệnh lý khi triệu chứng nhẹ. Những đóng góp của các phương thức khác nhau của cộng hưởng từ (cấu trúc, khuếch tán, phổ và tưới máu) trong việc xác định chẩn đoán AD giai đoạn sớm đem lại giá trị vô cùng to lớn và giá trị cho cộng đồng.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa bàn, thời gian nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện Lão khoa trung ương và Trung tâm Điện quang bệnh viện Bạch Mai trong thời gian tiến hành nghiên cứu được chia thành 2 nhóm:

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

* *Nhóm bệnh nhân mắc Alzheimer (Nhóm bệnh):*

Là các bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương trong thời gian tiến hành nghiên cứu, có độ tuổi trên 55, không phân biệt giới tính.

Bệnh nhân được chẩn đoán sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer theo tiêu chuẩn của Cẩm nang Chẩn đoán và Thống kê các Rối loạn Tâm thần lần thứ V sửa đổi (DSM V) của Hội Tâm thần học Hoa Kỳ tại Bệnh viện Lão Khoa Trung ương¹. Tiêu chuẩn chẩn đoán như sau:

A. Giảm nhận thức, biểu hiện bằng:

- Giảm trí nhớ (giảm khả năng học thông tin mới và nhớ lại những thông tin cũ), kèm theo.

- Có một (hoặc nhiều) rối loạn nhận thức sau đây:

+ Mất ngôn ngữ (vong ngôn) (aphasia)

+ Mất khả năng sử dụng động tác (vong hành) (apraxia): không có khả năng thực hiện các động tác mặc dù chức năng vận động bình thường:

+ Mất nhận biết (vong tri) (agnosia): không có khả năng nhận ra và xác định những đồ vật hoặc người quen mặc dù chức năng cảm giác bình thường.

+ Rối loạn chức năng điều hành (executive dysfunction): (ví dụ: lên kế hoạch, tổ chức, phối hợp, trừu tượng hoá).

B. Sự suy giảm nhận thức trong tiêu chuẩn A1 và A2 làm giảm đáng kể chức năng nghề nghiệp và xã hội và giảm rõ rệt so với trước.

C. Khởi phát từ từ và suy giảm nhận thức nặng dần.

D. Suy giảm nhận thức trong tiêu chuẩn A1 và A2 không do các nguyên nhân sau:

- Các bệnh lý của hệ thần kinh trung ương có thể gây rối loạn trí nhớ và nhận thức nặng dần (ví dụ: như bệnh mạch não, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, máu tụ ngoài màng cứng, tràn dịch não áp lực bình thường, u não).

- Các bệnh toàn thân có thể gây sa sút trí tuệ (thiếu năng giáp, thiếu vitamin B12, hoặc acid folic, tăng calci máu, giang mai thần kinh).

- Những tình trạng do thuốc gây ra.

E. Các rối loạn trên không phải do mê sảng.

F. Những rối loạn này không phù hợp với chẩn đoán các bệnh tâm thần khác (trầm cảm nặng, tâm thần phân liệt).

Được làm đầy đủ các test chẩn đoán (phụ lục) bao gồm:

- Test đánh giá trạng thái Tâm thần tối thiểu (Mini Mental State Examination: MMSE)
- Test Nhớ từ (Verbal Memory)
- Test Trí nhớ Hình (Visual Memory)
- Xây dựng hình ảnh qua thị giác (Visuoconstruction) - (Clock Drawing Test)
- Trắc nghiệm đánh giá chức năng thực hiện (Executive Dysfunction)
- Thang Trầm cảm
- Test hoạt động hàng ngày – ADL
- Trắc nghiệm trầm cảm Beck

Nhóm nghiên cứu tiếp xúc, giải thích và vận động người bệnh tham gia vào quá trình nghiên cứu. Lấy đủ số bệnh nhân mắc Alzheimer gồm 40 người đưa vào nghiên cứu để phân loại mức độ nặng của bệnh trên lâm sàng dựa trên test MMSE và được chụp cộng hưởng từ sọ não theo Protocol đã được xây dựng cho nghiên cứu này.

* *Nhóm bệnh nhân đối chứng (Nhóm chứng):*

Gồm những bệnh nhân đi khám và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai được chỉ định chụp cộng hưởng từ sọ não tại Trung tâm Điện quang bệnh viện Bạch Mai, có tiêm thuốc đối quang từ để hoàn thiện bilan chẩn đoán, tuổi trên 55 và không mắc các bệnh liên quan tới não.

Nhóm nghiên cứu tiếp cận, giải thích và vận động tham gia vào quá trình nghiên cứu. Những trường hợp này đều được làm test MMSE và có số điểm trong giới hạn bình thường (30), được chụp cộng hưởng từ sọ não theo qui trình đã được xây dựng sẵn như nhóm nghiên cứu.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân bị sa sút trí tuệ do một số nguyên nhân khác như sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu, sa sút trí tuệ thể Lewy, sa sút trí tuệ thùy trán - thái dương, sa sút trí tuệ trong bệnh Pick.

- Những bệnh nhân bị các bệnh có thể ảnh hưởng đến ý thức và hoạt động nhận thức như tai biến mạch não, viêm não, áp xe não, viêm màng não, rối loạn chuyển hóa, chấn thương sọ não.

- Bệnh nhân bị các tật giác quan như mù, câm, điếc.

- Bệnh nhân không biết đọc, không biết viết.

- Các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân mắc bệnh u não ...

2.1.2. Địa bàn nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương và Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch Mai.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trong khoảng thời gian từ tháng 9 năm 2016 đến tháng 9 năm 2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thực hiện theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang so sánh hai nhóm. Số liệu về lâm sàng và xét nghiệm của các bệnh nhân nghiên cứu trong cả hai nhóm được so sánh để đánh giá sự khác biệt giữa bệnh nhân mắc AD và nhóm chứng.

Đánh giá sự thay đổi các đặc điểm hình thái và các chuỗi xung CHT khuếch tán, tưới máu và phổ của bệnh nhân AD trên các biến số tuổi, giới và mức độ.

2.2.2. Cỡ mẫu:

+ Cỡ mẫu áp dụng cho nghiên cứu mô tả cắt ngang so sánh hai giá trị trung bình:

$$n = \frac{2\sigma^2 (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu

μ_1 : tỷ số NAA/Cr ở bệnh nhân AD, $\mu_1 = 1,27$ ⁵³

μ_2 : tỷ số NAA/Cr ở người bình thường $\mu_2 = 1,5$ ⁵³

δ : Độ lệch chuẩn, $\delta = 0,19$

α : Mức ý nghĩa thống kê. $\alpha = 0.05$

$1 - \beta$: Lực mẫu do người nghiên cứu chọn. Lấy $1 - \beta = 0,8$

Hệ số nghiên cứu: 3

Sử dụng phần mềm Stata 14, tính được cỡ mẫu cho mỗi nhóm bệnh và nhóm chứng là 33 người, làm tròn số là 35 người trên nhóm. Để đảm bảo có số dư trong nghiên cứu chúng tôi tiến hành lấy mỗi nhóm 40 bệnh nhân.

Như vậy, cỡ mẫu cho mỗi nhóm bệnh và nhóm chứng trong phân tích sự khác biệt giữa người mắc AD và người không mắc AD là 40 người, tổng số người tham gia nghiên cứu là 80.

Cỡ mẫu cho nghiên cứu đánh giá thay đổi hình ảnh não của bệnh nhân AD trên các chuỗi xung T13D, khuếch tán, phổ và tưới máu với các biến số tuổi, giới và mức độ là 40.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chúng tôi tiến hành chọn ngẫu nhiên các bệnh nhân đến khám, điều trị và được chẩn đoán mắc bệnh Alzheimer tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương đáp ứng đủ các tiêu chuẩn thu nhận bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu cho đến khi đủ 40 bệnh nhân. Cũng tương tự như vậy chúng tôi chọn ngẫu nhiên 40 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nhóm chứng. Số lượng bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đáp ứng cỡ mẫu (ít nhất 33 người mỗi nhóm) để đảm bảo nghiên cứu có ý nghĩa thống kê.

Trong ngày khám sàng lọc theo chuyên khoa, chúng tôi chọn ngẫu nhiên một bệnh nhân được chẩn đoán mắc AD có đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn, tiếp cận, giải thích và vận động tham gia vào quá trình nghiên cứu nếu bệnh nhân đồng ý chúng tôi lựa chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu, tiến hành chụp CHT theo qui trình nghiên cứu. Nếu bệnh nhân từ chối chúng tôi chuyển tiếp đến bệnh nhân liền ngay sau đó. Bệnh nhân tiếp theo cũng được chọn theo cách tương tự ở ngày khám theo chuyên khoa tiếp theo.

Bệnh nhân nhóm đối chứng được chọn là bệnh nhân đến khám lần đầu và được chẩn đoán lâm sàng không mắc bệnh AD, chúng tôi tiếp cận, giải thích và vận động tham gia vào quá trình nghiên cứu nếu bệnh nhân đồng ý chúng tôi lựa chọn bệnh nhân vào nhóm đối chứng. Sau đó được chụp cộng hưởng từ theo qui trình nghiên cứu. Cuối cùng đối chiếu với các tiêu chuẩn loại trừ, bệnh nhân nào không đáp ứng chúng tôi loại bỏ và tiếp tục thay thế bằng bệnh nhân khác tiếp theo cho đến khi đủ cỡ mẫu nghiên cứu.

2.2.4. Biến số nghiên cứu

2.2.4.1. Các biến số về đặc điểm người bệnh.

- Các thông số về đặc điểm người bệnh tham gia nghiên cứu cần thu thập để so sánh và đánh giá giữa 2 nhóm:

+ Tuổi: Bệnh AD thường xuất hiện sau tuổi 65. Tuy nhiên, vẫn có những trường hợp tuổi xuất hiện bệnh sớm, để bao phủ được các dữ kiện về tuổi, đồng thời tìm hiểu thêm về tỷ lệ người dưới 65 mắc AD, chúng tôi lấy độ tuổi nghiên cứu trên 55 bằng với độ tuổi nghỉ hưu của lao động nữ tại Việt Nam.

+ Giới là được cho là 1 trong những nguyên nhân gây lên bệnh AD, nhiều tác giả đã chỉ ra bệnh gặp ở nữ giới nhiều hơn. Nhưng gần đây cũng có nghiên cứu cho rằng tỷ lệ này là ngang nhau, chúng ta gặp tỷ lệ nữ cao hơn là do các yếu tố như tuổi thọ, điều kiện sống, nghề nghiệp, phong tục tập quán ..., đây là các dữ liệu được thu thập từ bệnh án điều trị của bệnh nhân.

+ Điểm MMSE được đánh giá qua bộ test MMSE (phụ lục) bởi nhóm các bác sĩ chuyên khoa thần kinh - Bệnh viện Lão khoa Trung ương có trình độ Tiến sỹ trở lên.

- Thang đánh giá mức độ bệnh theo điểm MMSE:

+ Mức độ 1: Chưa có suy giảm nhận thức: ≥ 24

+ Mức độ 2: Suy giảm nhận thức nhẹ: 20 - 23

+ Mức độ 3: Suy giảm nhận thức vừa: 14 - 19

+ Mức độ 4: Suy giảm nhận thức nặng: 0 - 13

- Các bệnh nhân ở nhóm chứng không mắc bệnh Alzheimer (mức độ 0) đều có điểm MMSE tối đa bằng 30.

2.2.4.2. Các biến số xung khảo sát hình thái trên phim chụp cộng hưởng từ sọ não

* Teo thùy thái dương:

Đánh giá teo thùy thái dương theo thang điểm MTA là phương pháp đánh giá trực quan dễ thực hiện đây là một công cụ quan trọng để chẩn đoán AD. Việc đánh giá trực quan MTA dễ dàng áp dụng, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao không chỉ để chẩn đoán mà còn dự đoán việc chuyển đổi sa sút trí tuệ thành AD kết hợp với các triệu chứng lâm sàng của bệnh có thể coi như một tiêu chuẩn chẩn đoán và có thể áp dụng rộng rãi trong cộng đồng.

Thang đánh giá: Thang đo tiêu chuẩn (Scheltens) được sử dụng để đánh giá MTA trái và phải từ các bản chụp các hình ảnh của chuỗi xung T1W 3D⁴⁹. Đây là điểm số trực quan đánh giá teo thùy thái dương giữa (Visual rating of medial temporal lobe atrophy) bằng sử dụng hình ảnh coronal T1W 3D thông qua hồi hải mã ở ngang mức cầu não trước, đánh giá ba đặc điểm theo thang điểm từ 0 đến 4.

0: không nhìn thấy dịch não tủy xung quanh hồi hải mã.

1: khe rãnh cuộn não hơi giãn.

2: khe rãnh cuộn não giãn rộng vừa phải, sừng thái dương to lên nhẹ và giảm nhẹ chiều cao hồi hải mã.

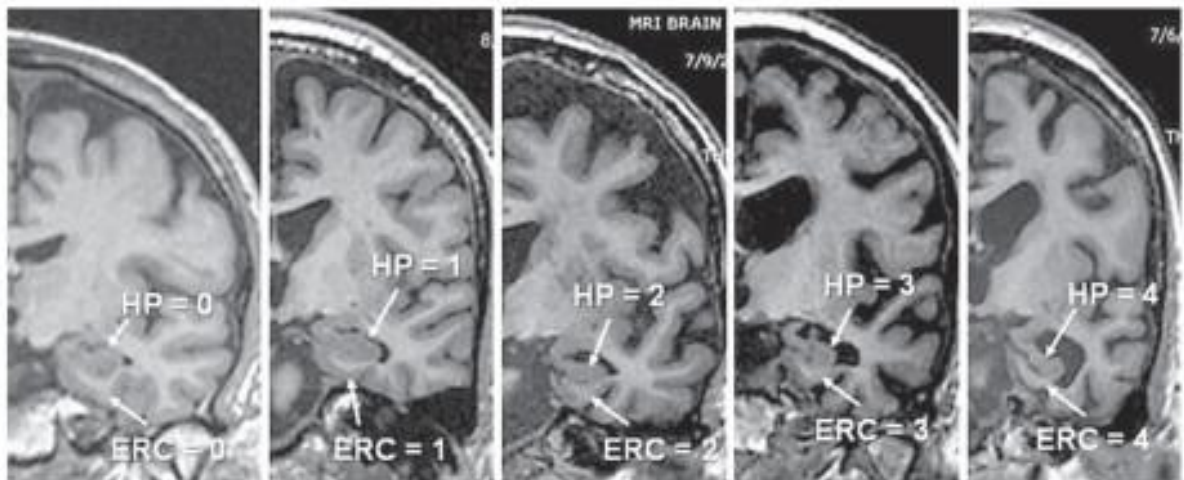
3: khe rãnh cuộn não giãn rộng rõ, sừng thái dương to lên mức độ trung bình và giảm chiều cao hồi hải mã mức độ trung bình.

4: khe rãnh cuộn não giãn rộng rõ, sừng thái dương to lên rõ, hồi hải mã teo rõ và mất cấu trúc bên trong.

Bảng 2.1: Đánh giá mức độ teo thùy thái dương giữa (MTA)⁴⁹

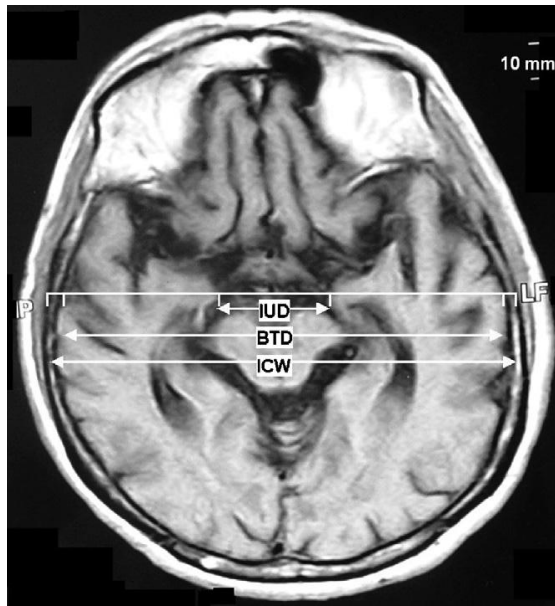
	Khe rãnh cuộn não	Sừng thái dương	Hồi hải mã
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↓↓↓↓

Chẩn đoán Alzheimer trên máy cộng hưởng từ 1.5 Tesla

**Hình 2.1. Hình ảnh teo thùy thái dương trên phim cộng hưởng từ⁵⁴**

* *Khoảng cách liên móc*

Kỹ thuật đo khoảng cách liên móc: Khoảng cách liên móc (interuncal distance, IUD) được xác định là khoảng cách ngắn nhất giữa hai đầu hải mã (hippocampal heads) trên một lớp cắt axial ở mức mép trước xuất hiện lần đầu tiên (Hình 2.2). Trên phim CHT sọ não khoảng cách liên móc được xác định ở lớp cắt mà tại đó vùng cuống não xuất hiện đầu tiên, hoặc tương ứng với vùng sàn ổ mắt hoặc giao thoa thị giác.



Hình 2.2. Đo khoảng cách liên móc (IUD), bề rộng trong sọ (ICW), khoảng cách liên thùy thái dương (BTD) ⁵⁵

Để loại bỏ ảnh hưởng của thông số về kích thước đầu và não trên từng bệnh nhân khác nhau, chúng tôi chuẩn hóa các giá trị và chia khoảng cách liên móc cho bề rộng trong sọ (interuncal distance/intracranial width, IUD/ICW) và khoảng cách liên thùy thái dương (interuncal distance/bitemporal distance, IUD/BTD). Đo bề rộng trong sọ, vùng não và vùng trong sọ được đo để so sánh khi mép trước xuất hiện đầu tiên tính từ trước ra sau (Hình 2.2). Bề rộng trong sọ là một đường xuyên qua phía trong hộp sọ được đo theo bình diện ngang mức với mỏm móc (uncus) của thùy thái dương. Trong các trường hợp mà mỏm móc không nằm cùng bình diện ngang, đường trong sọ nằm nghiêng so với trục ngang ở điểm giữa của khoảng cách liên cuống hải mã. Khoảng cách hai thùy thái dương là khoảng cách nằm giữa bờ ngoài của thùy thái dương hai bên ngang với mức khi ta đo khoảng cách liên móc. Để có được các con số phù hợp trong thống kê, khoảng cách liên móc được nhân với 100 khi mà chuẩn hóa đối với vùng nội sọ và vùng não để ra tỷ lệ khoảng cách liên cuống được bình thường hóa (nIUD), theo công thức sau:

$$\text{Khoảng cách liên móc bình thường hóa} = \frac{\text{Khoảng cách liên móc}}{\text{Bề rộng trong sọ}} \times 100$$

Để tính toán các giá trị trên chúng tôi đưa hình ảnh vào hệ trục tọa độ Descartes, đánh dấu các điểm và tính khoảng cách giữa hai điểm A (x_A, y_A) và B (x_B, y_B) theo công thức:

$$d = \sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2}, \text{ với } (\Delta x = x_A - x_B, \Delta y = y_A - y_B)$$

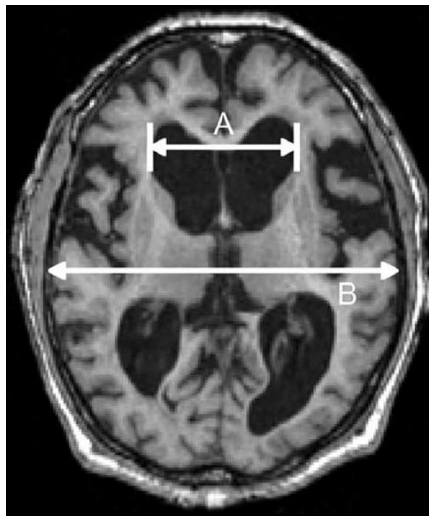
* *Tỷ lệ Bicaudate*

Trên thực tế rất khó đánh giá khoảng cách Interuncal bởi kích thước và thể tích não giữa các nhóm và các chủng người khác nhau, để giảm bớt hạn chế này và loại bỏ ảnh hưởng của kích thước đầu, thể tích não, các tác giả chuẩn hóa các giá trị và chia khoảng cách liên móc cho khoảng cách liên thùy thái dương (BTD) được gọi là tỷ lệ Bicaudate

$$\text{Tỷ lệ Bicaudate} = \frac{\text{Khoảng cách liên móc}}{\text{Khoảng cách liên thùy thái dương}}$$

* *Chỉ số Evan*

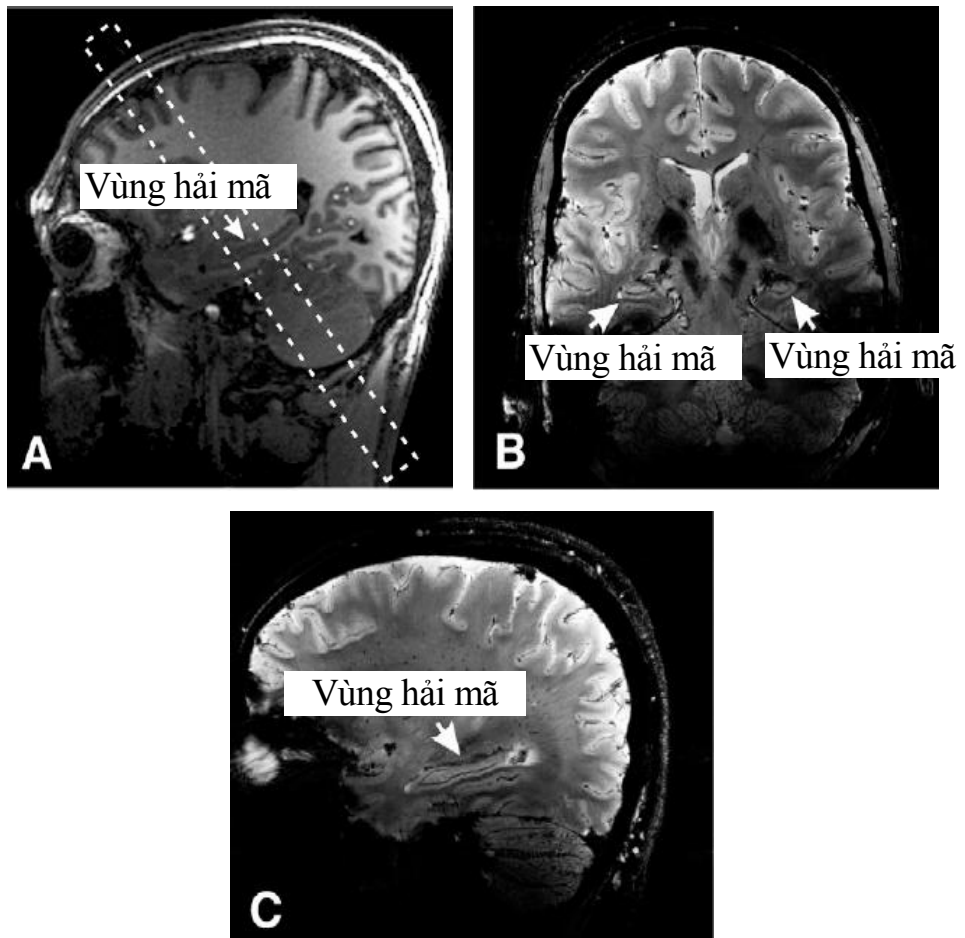
Kỹ thuật đo: chỉ số Evan được xác định là tỷ số giữa khoảng cách giữa hai sừng trán của não thất bên với bề rộng trong sọ (ICW). Bình thường chỉ số này dưới 0,3, nếu trên 0,3 chứng tỏ có sự giãn rộng của não thất, teo não lan tỏa. Khoảng cách giữa hai sừng trán não thất bên được xác định là khoảng cách dài nhất giữa hai sừng trán của não thất bên. Chúng tôi cũng dùng công thức tính khoảng cách giữa hai điểm trên hệ trục tọa độ Descartes như trong đo khoảng cách liên móc.



$$\text{Chỉ số Evan} = \frac{A}{B}$$

Hình 2.3. Cách đo chỉ số Evan trên phim CHT sọ não⁵⁶

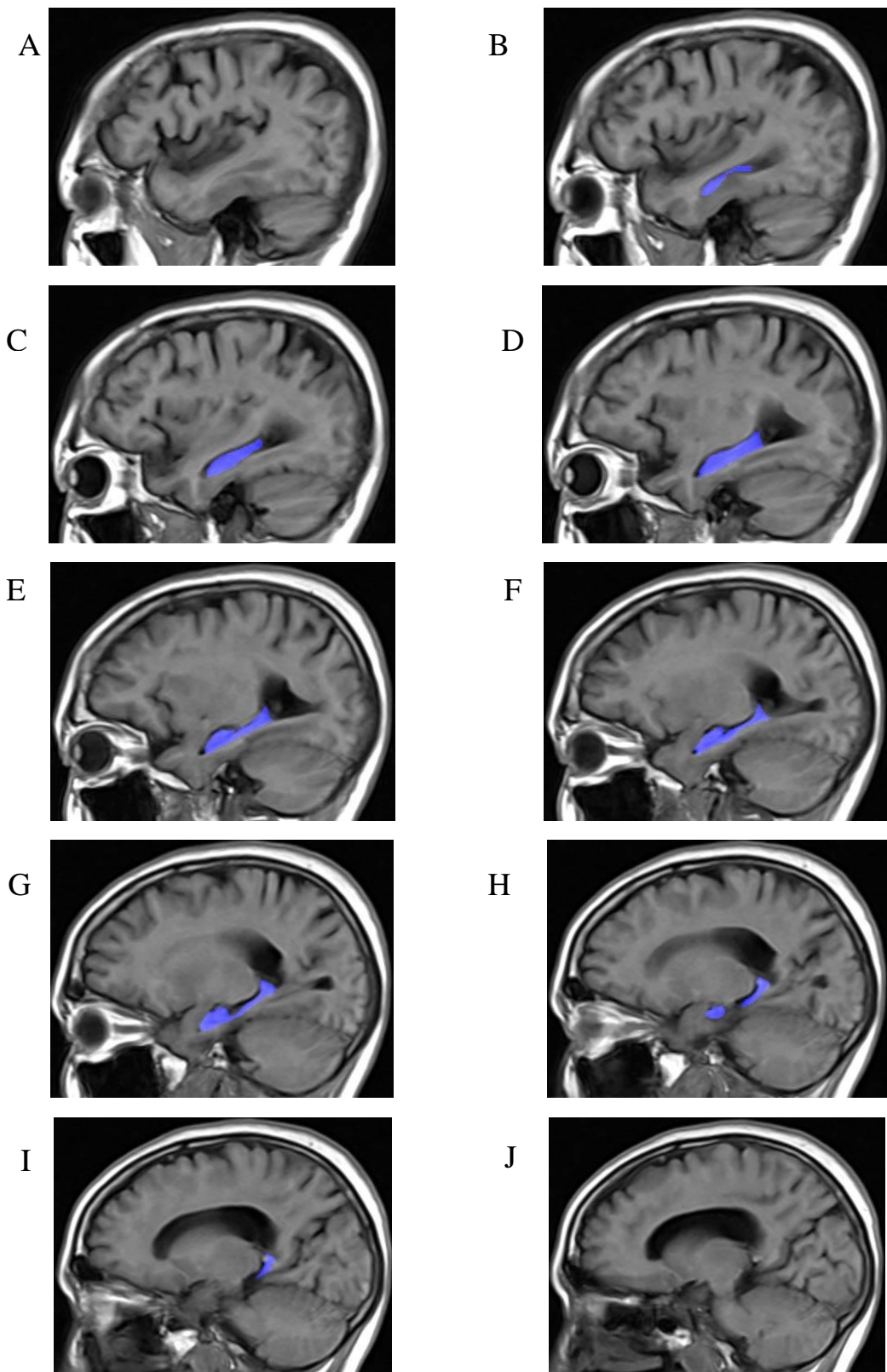
** Thể tích hồi hải mã*



Hình 2.4. Vị trí của vùng hải mã trên các lớp cắt phim CHT sọ não⁵⁷

Kỹ thuật đo: để đo thể tích hồi hải mã chúng tôi xác định vùng hải mã trên phim chụp CHT sọ não từ vị trí lớp cắt đầu tiên xuất hiện hồi hải mã rồi vẽ đường gianh giới là diện tích hồi hải mã cho tới lớp cắt đã hết hồi hải mã và ghi nhận kết quả thể tích của hồi hải mã.

Vùng hải mã được xác định từ lớp cắt mà ở đó mép trước xuất hiện đầu tiên tính từ ngoài vào trong. Hải mã bao gồm có hồi răng (dentate gyrus), hải mã chính (hippocampus proper) và phức hợp bậc (subicular complex). Phần đầu của hải mã khi nó xuất hiện đầu tiên ngay dưới hạnh nhân, là điểm bắt đầu về giải phẫu. Phần đuôi của hải mã được lấy ở lớp cắt khi chân của thể vòm bắt đầu từ đuôi hải mã⁵⁸. Bờ ngoài hải mã là thành trong của sừng thái dương. Thân hải mã được bao quanh bởi mặt trong của dịch não - tủy của đám rối màng mạch, hải mã và khe ngang. Giới hạn dưới là hồi cạnh hải mã. Nằm giữa bậc và hải mã (sừng Ammon) không thể phân biệt rõ ràng trên phim CHT trong nghiên cứu. Vì vậy, phần của bậc nằm ngay dưới hải mã được tính trong thể tích hải mã chứ không tính vào thể tích hồi cạnh hải mã. Bờ trước và bờ sau của hải mã, cấu trúc đã được xác định trong các lớp cắt đã lựa chọn, được ước lượng thống nhất. Việc lấy mẫu cấu trúc này nằm trong các lớp cắt giữa cổ hải mã (thông thường tương ứng với bờ trước của thể gối ngoài) và đuôi hải mã (tương ứng với ngang mang đôi chẩm sau). Thể tích của tất cả các cấu trúc khác được giới hạn đối với cùng một lớp cắt được lựa chọn cho việc đo đạc hải mã⁵⁹. Ví dụ về cách xác định hải mã trên các lớp cắt được giới thiệu trên hình 2.5. Vị trí của hải mã thuộc thùy thái dương. Trong nghiên cứu hình ảnh CHT, thể tích hải mã có thể xác định được dựa trên các lớp cắt thuộc một trong ba chiều chụp: cắt ngang (axial), cắt đứng ngang (coronal) và cắt đứng dọc (sagittal). Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng các lớp cắt đứng dọc, và xung T1W để nghiên cứu. Vị trí hải mã đầu tiên xuất hiện trên các lớp cắt đứng dọc được xác định như trên Hình 2.6B, và vị trí cuối cùng còn có cấu trúc hải mã như trên hình 2.6I.

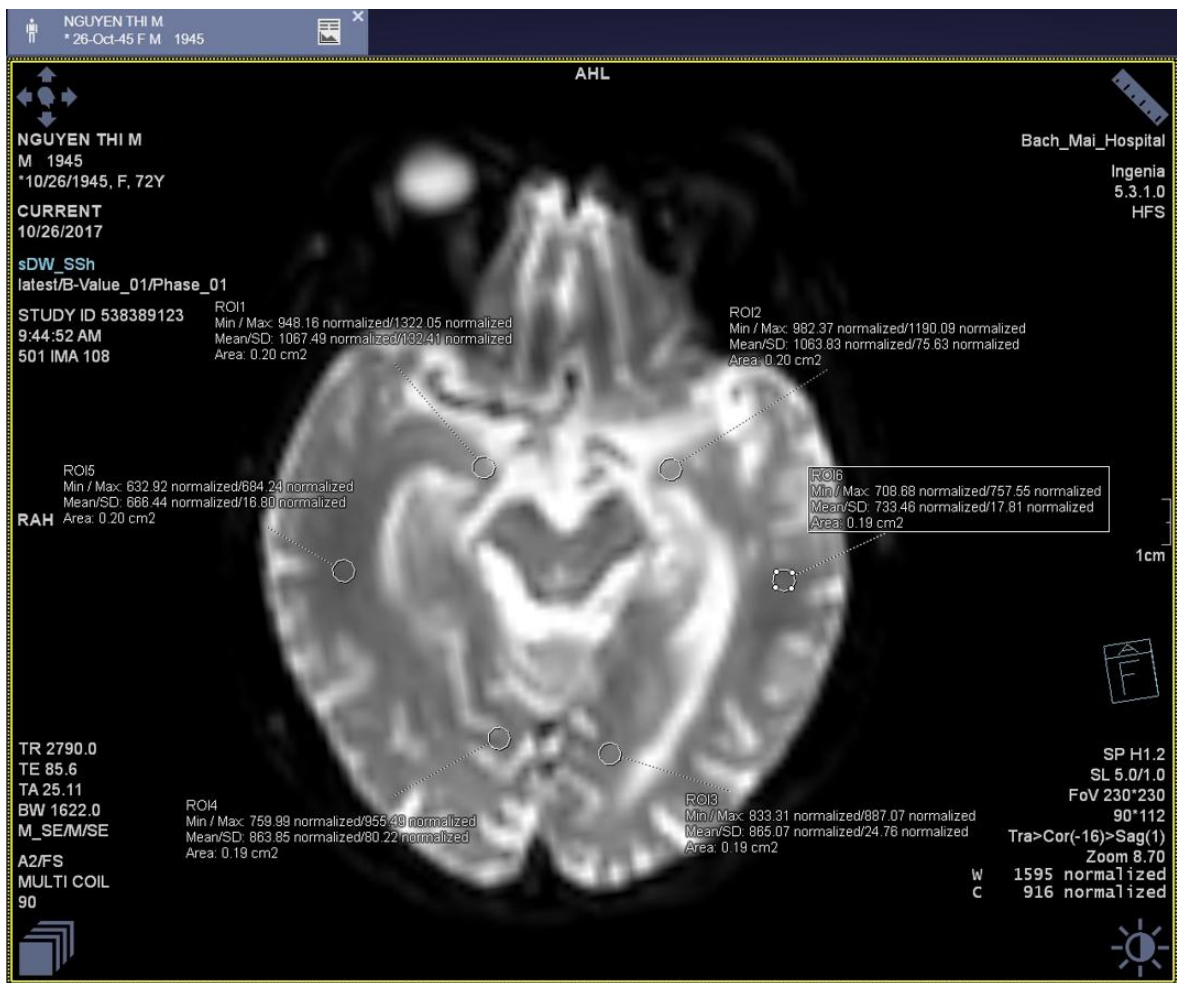


Hình 2.5. Ranh giới của vùng hải mã trên các lớp cắt đứng dọc ở nửa não trái⁵⁸

Lớp cắt khi chưa có hải mã (A) tới lớp cắt đã hết hải mã (J). Vùng hải mã ở nửa bên phải của não cũng được tính toán tương tự. Vùng hải mã được biểu thị bằng vùng có màu xanh dương trên các lớp cắt.

2.2.4.3. Các biến số cho chuỗi xung Khuếch tán:

Thông số kỹ thuật: TR: 1524ms, TE: 40ms; Slice: 5mm, Phase (chiều cắt) R>L, Matrix: 92X90; FOV: 224x224, Gap (Khoảng cách giữa các lát cắt):0 Average (Trung bình số lần thu nhận): 1



Hình 2.6: Sử dụng xung EPI T2* đo HSKTBKTB

Các tham số cần thu thập: Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình

Vị trí tiến hành đo: tại hồi hải mã và 4 thùy não: thái dương, đỉnh, trán và chẩm bao gồm 2 thùy não 2 bên trái và phải.

2.2.4.4. Các biến số cho cộng hưởng từ phổ (MRS):

Thông số kỹ thuật: TR: 900ms, TE: 144ms; Slice: 3mm, Phase (chiều cắt) A>P, Matrix:180X160; FOV: 180x180, Gap (Khoảng cách giữa các lát cắt): 0; Average (Trung bình số lần thu nhận): 1



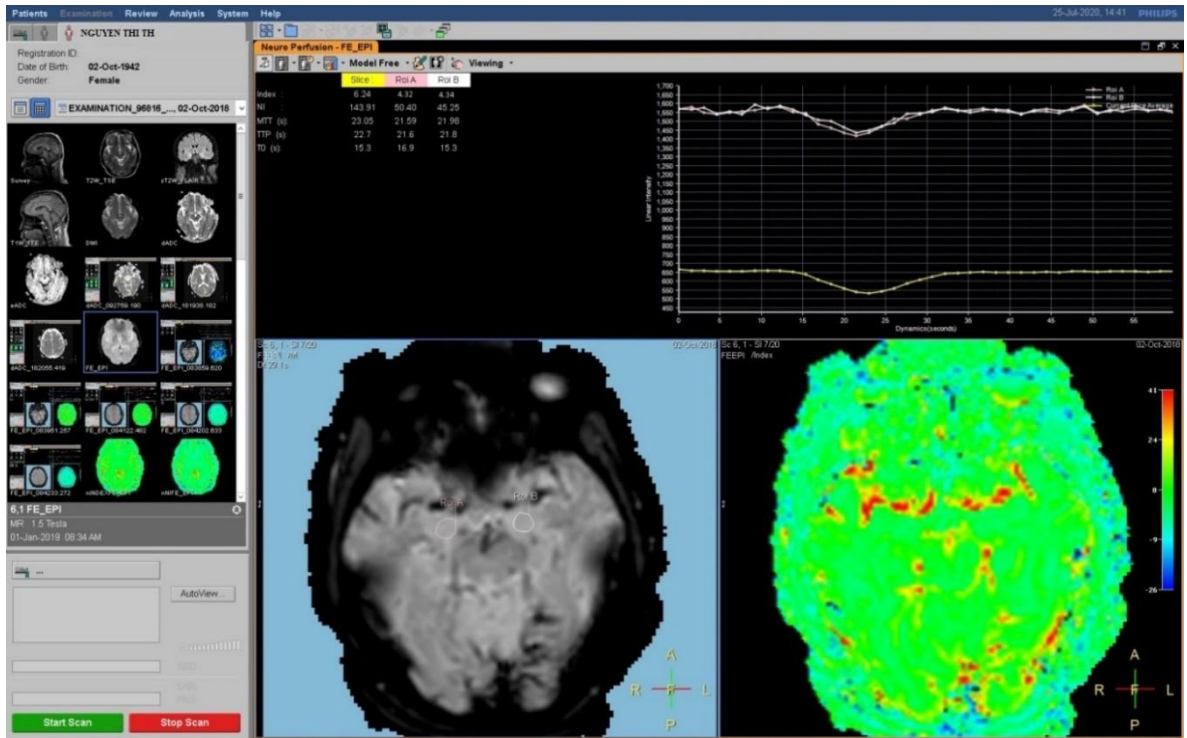
Hình 2.7: Sử dụng phổ đa điểm với TE dài

Các tham số cần thu thập: * Nồng độ NAA, nồng độ Myo - inositol, Cr, Cho, Lip, Lac, Glx, Ala trên cộng hưởng từ phổ và tỷ lệ NAA/ Cr.

Vị trí tiến hành đo: Thùy thái dương và hồi hải mã trên cả não phải và não trái.

2.2.4.5. Các biến số cho Cộng hưởng từ tưới máu:

* Thông số kỹ thuật: TR: 1524ms, TE: 40ms; Slice: 5mm, Phase (chiều cắt) R>L, Matrix:92X90; FOV: 224x224, Gap (Khoảng cách giữa các lát cắt): 0 Average (Trung bình số lần thu nhận): 1



Hình 2.8. Chuỗi xung tưới máu với TE ngắn

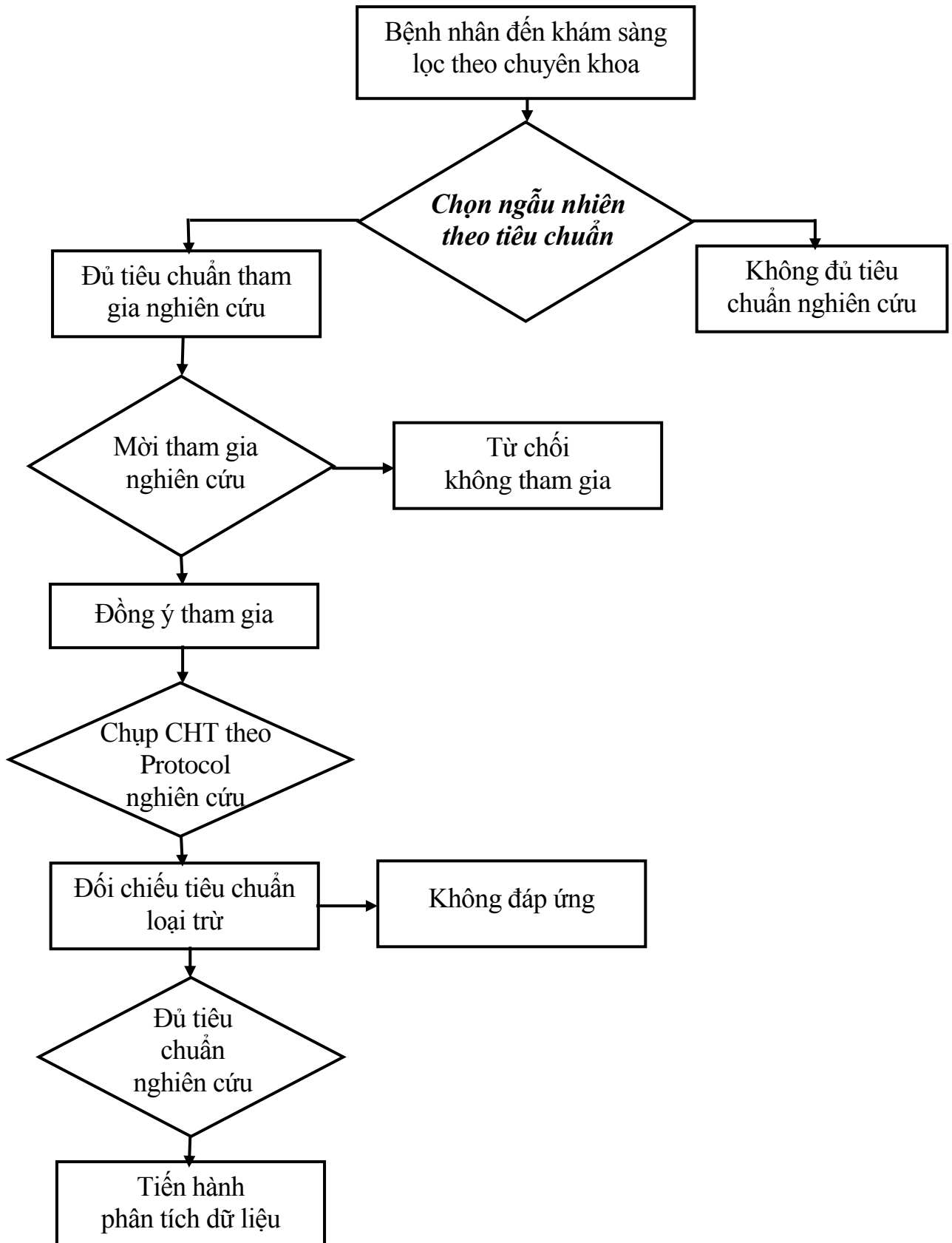
* Các tham số

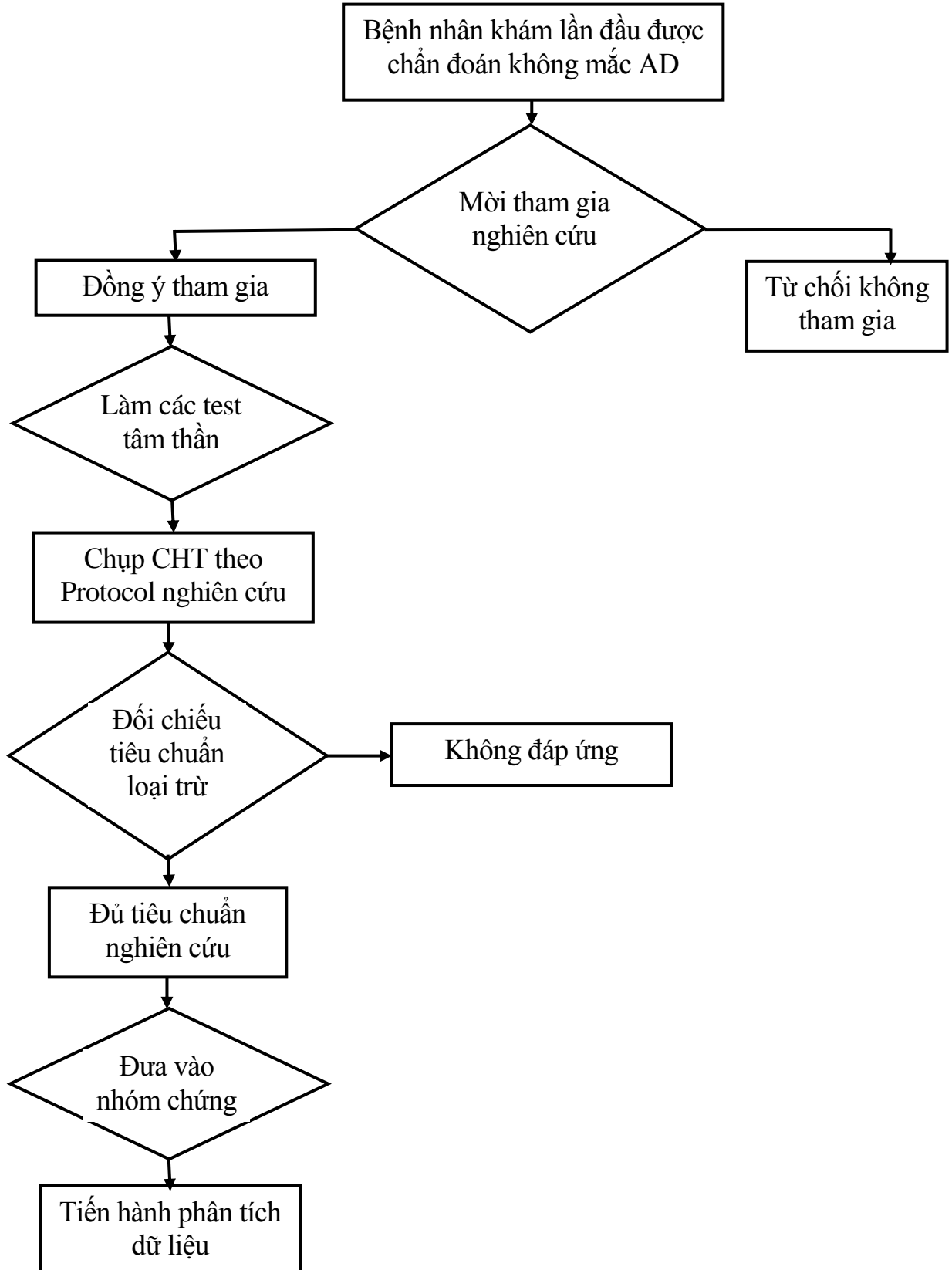
- Lưu lượng máu não Cerebral Blood Flow CBF (ml máu/100gr tổ chức/phút): CBF chất trắng của não trung bình là 22 ± 5 ml/100g/min.
- Thể tích máu não Cerebral Blood Volume CBV (ml máu/100gr): CBV chất trắng của não trung bình là 1.7 ± 0.4 ml/100g.
- Thời gian nồng độ thuốc qua mô đạt đỉnh (time to peak) TTP (sec)
- Thời gian vận chuyển trung bình (Mean Transit Time) MTT (sec) CBF = CBV/MTT: trung bình trên vùng chất trắng 4.8s.

** Mã hóa màu sắc*

- Có thể dùng thang xám hoặc mã hóa màu.
- Trên bản đồ CBF và CBV màu giảm dần từ đỏ xuống tím (Màu tím có lưu lượng máu thấp nhất).
- Trên TTP và MTT màu sắc giảm dần từ đỏ xuống tím (Màu đỏ là thời gian kéo dài nhất, màu đen giống màu dịch não tủy sẽ không có kết quả đo).
- Vùng tổn thương có thể được đo bằng tay để cho chỉ số cụ thể.
- Giá trị perfusion không liên quan đến kỹ thuật sử dụng để đo chúng => nhiều phương pháp hình ảnh có thể được sử dụng. Vì liên quan đến sự vận chuyển của máu qua tổ chức nên sự đo lường thường dùng tới chất đánh dấu. Tùy từng phương thức có thể sử dụng chất đánh dấu khác nhau.

** Các vị trí đo:* Hồi hải mã và 4 thùy não: thái dương, đỉnh, trán và chẩm trên cả 2 não trái và phải.

SƠ ĐỒ CHỌN BỆNH NHÂN VÀO NGHIÊN CỨU

SƠ ĐỒ CHỌN NHÓM ĐỐI CHỨNG

2.2.5. Phương tiện và phương pháp thu thập số liệu

2.2.5.1. Thiết bị nghiên cứu hình ảnh CHT sọ não

Máy chụp cộng hưởng từ Philips Ingenia 1.5 Tesla đặt tại Trung tâm Điện quang Bệnh viện Bạch Mai.



Hình 2.9. Máy chụp cộng hưởng từ sử dụng trong nghiên cứu

2.2.5.2. Quy trình chụp CHT sọ não

Sau khi lựa chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu đáp ứng các mục về chọn mẫu và chọn đối tượng nghiên cứu.

- **Chuẩn bị bệnh nhân:**

- + Chuẩn bị tâm lý cho bệnh nhân và người nhà, các bệnh nhân đều được giải thích trước về thời gian chụp, quy trình chụp với tiêm thuốc đối quang từ trong khi chụp về thủ thuật để phối hợp tốt với thầy thuốc.

- + Không cần nhịn ăn.

- + Kiểm tra các chống chỉ định.

+ Hướng dẫn người bệnh thay quần áo của phòng chụp CHT và tháo bỏ các vật dụng chống chỉ định.

+ Xác nhận tất cả các chấp thuận từ phía bệnh nhân.

+ Chuẩn bị sẵn các qui trình và bảng kiểm tiến hành thực hiện các kỹ thuật chụp CHT.

- **Thuốc và Vật tư y tế thông thường**

+ Thuốc đối quang từ

+ Thuốc sát trùng da, niêm mạc.

+ Kim luồn chọc tĩnh mạch 18G

+ Bơm tiêm 10ml

+ Nước cất hoặc nước muối sinh lý

+ Găng tay, bông, gạc, băng dính vô trùng.

+ Hộp thuốc và dụng cụ cấp cứu tai biến thuốc đối quang.

- **Các bước tiến hành**

- Đặt người bệnh

+ Người bệnh được nằm ngửa trên bàn chụp

+ Di chuyển bàn chụp vào khoang máy

- Kỹ thuật

+ Đặt scout-view (topo)

+ Lựa chọn các chuỗi xung chẩn đoán hình thái.

+ Làm các chuỗi xung thông thường: T1W, T2W, Flair cho tất cả đối tượng. Hướng cắt bao gồm cắt ngang (Axial), đứng ngang (Coronal) và đứng dọc (Sagittal).

+ Chụp thêm chuỗi xung đặc biệt để đo các thông số khoảng cách, thể tích, nồng độ đỉnh của chuyển hóa các chất ở não, hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình: T1W - 3D, Spectro, Diffusion.

+ Tiến hành cho chạy từng xung và xử trí hình ảnh thu được trên màn hình trạm làm việc

+ Tiến hành định vị xung chạy cho quá trình tiêm thuốc (xung tưới máu Perfusion), sau đó tiêm tĩnh mạch bằng tay hoặc bằng máy thuốc đối quang từ (10ml).

+ Xử lý hình ảnh, thu thập số liệu theo Bệnh án mẫu đã in sẵn. Ghi đĩa hình ảnh để lưu trữ hồ sơ.

+ ***Đo thể tích hồi hải mã trực tiếp trên máy bằng cách sử dụng phần mềm Syngovia.***

2.2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu định lượng: Số liệu sau khi thu thập sẽ được làm sạch, nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0.

Các kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng bảng tần suất, giá trị trung bình và tỷ lệ phần trăm, biểu đồ minh họa.

Các thuật toán thống kê sử dụng trong phân tích: kiểm định khi bình phương (χ^2), so sánh 2 trung bình, kiểm định t-test, kiểm định ANOVA.

+ Tính trung bình các chỉ số trắc nghiệm thần kinh - tâm lý (MMSE), tuổi, giới, mức độ bệnh.

+ Tính trung bình thể tích hải mã, khoảng cách IUD, chỉ số B, chỉ số Evan.

+ Tính trung bình các chỉ số của các chuỗi xung: khuếch tán, phổ và tưới máu.

+ So sánh các giá trị trung bình giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng.

+ So sánh các giá trị trung bình về mức độ bệnh, giới tính, nhóm tuổi ở nhóm nghiên cứu.

- Mọi khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2.7. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu này đã được Hội đồng chấm đề cương luận án nghiên cứu sinh của trường Đại học Y Hà Nội thông qua.

- Quy trình nghiên cứu của đề tài đã được Hội đồng khoa học của Bệnh viện Lão khoa Trung ương thông qua.

- Chúng tôi đã thông báo rõ mục đích nghiên cứu với bệnh nhân hoặc gia đình họ và chỉ đưa bệnh nhân vào danh sách nghiên cứu khi được sự đồng ý của họ. Tất cả các bệnh nhân (hoặc người đại diện) trong hai nhóm nghiên cứu đều tự nguyện ký giấy đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Không có khả năng xảy ra rủi ro hoặc tổn hại cho các đối tượng tham gia nghiên cứu.

- Sự riêng tư và bảo mật của dữ liệu thu được sẽ được đảm bảo.

- Chuẩn bị tâm lý của bệnh nhân bao gồm cả môi trường xung quanh.

- Vấn đề chẩn đoán xác định, can thiệp điều trị đều được tiến hành với sự hội chẩn và giám sát của Ban lãnh đạo Bệnh viện. Các bước xử lý số liệu đã được tiến hành rất cẩn thận để hạn chế đến mức thấp nhất các sai số nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tiến hành phân tích dữ liệu 80 người tham gia nghiên cứu trong đó có 40 người mắc bệnh Alzheimer gồm các giai đoạn khác nhau trong nhóm nghiên cứu (chiếm 50%) và 40 người mắc các bệnh khác nhau không mắc AD trong nhóm chứng, không phân biệt về giới tính có độ tuổi trên 55.

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm tuổi

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nhóm AD		Nhóm chứng	
	n	%	n	%
≤ 70	13	32.5	16	40
70 - 80	19	47.5	15	37.5
≥ 80	8	20	9	22.5
Tổng số	40	100	40	100
	73,07 ± 9,24		71,67 ± 9,13	
p	>0,05			

Nhóm AD có tỷ lệ tham gia nghiên cứu ở các nhóm tuổi lần lượt là: từ 70 – 80 chiếm 47,5%; nhóm ≤ 70 tuổi chiếm 32,5%; nhóm trên 80 tuổi chiếm 20%. Nhóm chứng có tỷ lệ tham gia nghiên cứu ở các nhóm tuổi là: nhóm ≤ 70 tuổi chiếm 40%; từ 70 – 80 chiếm 37,5%; nhóm trên 80 tuổi chiếm 22,5%. Không có sự khác biệt về tuổi giữa nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng với $p > 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm giới tính

Bảng 3.2. Đặc điểm giới tính của đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Nhóm NC		Nhóm chứng	
	n	%	n	%
Nam	21	52.5	25	62.5
Nữ	19	47.5	15	37.5
Tổng số	40	100	40	100
p	>0,05			

Nhóm bệnh nhân AD có tỷ lệ nam tham gia nghiên cứu là 52,5% (21); nhóm nữ tham gia nghiên cứu là 47,5% (19).

Nhóm chứng có tỷ lệ nam tham gia nghiên cứu là 62,5% (25). Tỷ lệ nữ tham gia nghiên cứu là 37,5% (15). Không có sự khác biệt về giới giữa nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng với $p > 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân mắc AD (nhóm nghiên cứu)

3.1.3.1. Điểm MMSE

Bảng 3.3. Điểm MMSE của bệnh nhân mắc AD

Nhóm	Mức độ	Điểm MMSE		
		n	%	Trung bình
Chứng	0	40	100	= 30
AD	1	8	20,0	23,38 ± 3,20
	2	11	27,5	18,27 ± 1,49
	3	14	35,0	12,00 ± 1,62
	4	7	17,5	6,29 ± 3,25
	Tổng số	40	100,0	15,00 ± 6,26
p				<0,05

Đánh giá mức độ nặng nhẹ của bệnh nhân theo thang điểm MMSE với 4 mức độ thì số bệnh nhân ở mức độ 3 có 14 bệnh nhân chiếm 35%; mức độ 2 có 11 bệnh nhân chiếm 27,5%; mức độ 1 có 8 bệnh nhân chiếm 20%, mức độ 4 có 7 bệnh nhân chiếm 17,5%. Điểm MMSE trung bình giữa các mức độ trong nhóm AD có sự khác biệt với $p < 0,05$. Tất cả bệnh nhân ở nhóm chứng đều có điểm MMSE bằng 30.

3.1.3.2. Phân bố mức độ bệnh theo giới tính

Bảng 3.4. Phân bố mức độ bệnh theo giới tính

Mức độ	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
1	5	12,5	3	7,5
2	5	12,5	6	15
3	7	17,5	7	17,5
4	4	10	3	7,5
Tổng số	21	52,5	19	47,5
P	> 0,05			

Mức độ của bệnh được phân bố đều trên hai nhóm nam và nữ, tỷ lệ nam lần lượt là: 12,5; 12,5; 17,5 và 10% tỷ lệ nữ tương ứng là 7,5; 15; 17,5 và 7,5. Sự phân bố giữa mức độ của bệnh và giới tính trong nhóm bệnh nhân AD không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.1.3.3. Phân bố mức độ bệnh theo nhóm tuổi

Bảng 3.5. Phân bố mức độ bệnh theo nhóm tuổi

	< 70		70 - 80		> 80	
	n	%	n	%	n	%
1	2	5	6	15	0	0
2	5	12,5	3	7,5	3	7,5
3	4	10	6	15	4	10
4	2	5	4	10	1	2,5
	13	32,5	19	47,5	8	20
P	> 0,05					

Mức độ bệnh được phân bố theo nhóm tuổi, ở nhóm tuổi dưới 70 lần lượt là: 5; 12,5; 10 và 5%; tỷ lệ nhóm tuổi từ 70 -80 tương ứng là 15; 7,5; 15 và 10% nhóm tuổi trên 80 là: 0; 7,5; 10 và 2,5%. Sự phân bố giữa mức độ của bệnh và nhóm tuổi trong nhóm bệnh nhân AD không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.2. Đặc điểm hình thái (chuỗi Xung T1W - 3D)

3.2.1. Đánh giá teo thùy thái dương giữa bằng mắt trên CHT (MTA)

Bảng 3.6. Điểm MTA của đối tượng nghiên cứu

	MTA phải	MTA trái
Nhóm AD	2,20 ± 1,31	2,20 ± 1,27
Nhóm chứng	0,65 ± 0,83	0,70 ± 0,79
p	0,000	0,000

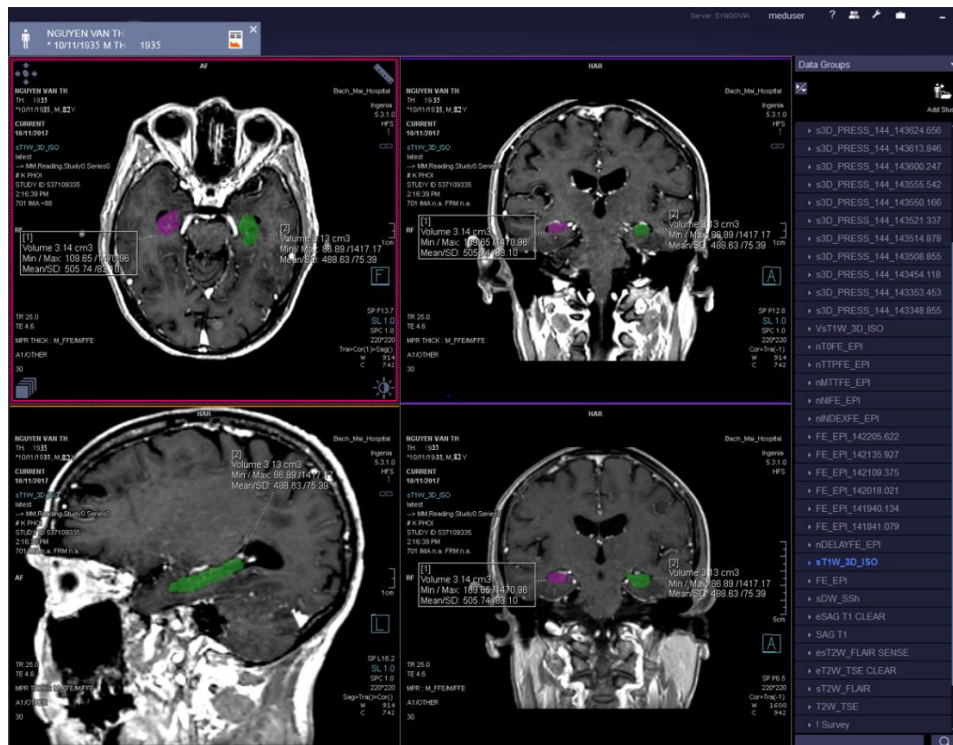
Nhóm bệnh nhân AD có điểm MTA não phải trung bình 2,20; nhóm chứng có điểm MTA não phải trung bình là 0,65. Nhóm bệnh nhân mắc AD có điểm MTA não trái trung bình 2,20; nhóm chứng có điểm MTA não trái trung bình là 0,70. Điểm trung bình MTA não phải và điểm trung bình MTA não trái giữa nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng có sự khác biệt với $p < 0,05$.

3.2.2. Thể tích hồi hải mã của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.7. Thể tích hồi hải mã của đối tượng nghiên cứu

	Hải Mã Phải (cm³)	Hải Mã trái (cm³)
Nhóm AD	2,48 ± 0,86	2,50 ± 0,78
Nhóm chứng	3,15 ± 0,55	3,10 ± 0,61
p	0,000	0,000

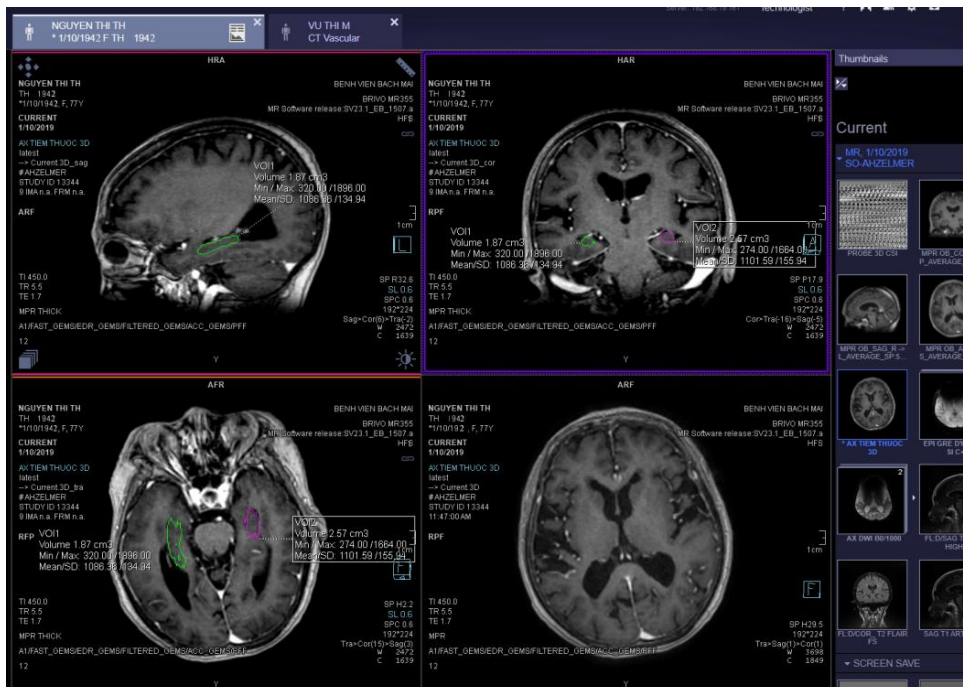
Nhóm bệnh nhân AD có thể tích hồi hải mã phải trung bình 2,48 ± 0,86 nhóm chứng có thể tích hồi hải mã phải trung bình là 3,15 ± 0,55. Nhóm bệnh nhân AD có thể tích hồi hải mã trái trung bình 2,50 ± 0,78; nhóm chứng có thể tích hồi hải mã trái trung bình là 3,10 ± 0,61. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Người bình thường

Nguyễn Văn Th, Nam, 82 tuổi, mã hs: C340/2606

HMp = 3,14; HMt = 3,13



Bệnh nhân AD

Nguyễn Thị Th, Nữ, 77 tuổi, mã hs:19003487

HMp = 1,87; HMt = 2,57

Hình 3.1. Hình ảnh đo thể tích hồi hải mã

3.2.3. Khoảng cách liên mốc IUD

Bảng 3.8. Khoảng cách liên mốc IUD và tỷ lệ B của đối tượng nghiên cứu

	IUD (cm)	BTD (cm)	B
Nhóm AD	2,86 ± 0,42	12,13 ± 0,81	0,24 ± 0,03
Nhóm chứng	2,52 ± 0,32	12,02 ± 0,75	0,21 ± 0,03
p	0,000	0,547	0,001

Nhóm bệnh nhân AD có khoảng cách IUD trung bình $2,86 \pm 0,42$; khoảng cách BTD trung bình $12,80 \pm 0,56$; tỷ lệ B trung bình $0,19 \pm 0,80$. Nhóm chứng có khoảng cách IUD trung bình là $2,52 \pm 0,32$; khoảng cách BTD trung bình là $12,83 \pm 0,79$; tỷ lệ B trung bình là $0,15 \pm 0,80$. Khoảng cách IUD và tỷ lệ B trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có sự khác biệt với $p < 0,05$. Khoảng cách BTD trung bình của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.2.4. Chỉ số Evan

Bảng 3.9. Khoảng cách BTH và tỷ lệ E của đối tượng nghiên cứu

	BTH (cm)	ICW (cm)	E
Nhóm AD	3,97 ± 0,54	12,62 ± 0,85	0,29 ± 0,15
Nhóm chứng	3,57 ± 0,46	12,38 ± 0,84	0,23 ± 0,14
Tổng số	3,77 ± 0,54	12,50 ± 0,85	0,26 ± 0,15
p	0,001	0,213	0,001

Nhóm bệnh nhân AD có khoảng cách BTH trung bình $3,97 \pm 0,54$; khoảng cách ICW trung bình $12,62 \pm 0,85$; tỷ lệ E trung bình $0,29 \pm 0,15$. Nhóm chứng có khoảng cách BTH trung bình là $3,57 \pm 0,46$; khoảng cách ICW trung bình là $12,38 \pm 0,84$; tỷ lệ E trung bình là $0,23 \pm 0,14$. Khoảng cách BTH và tỷ lệ E trung bình của nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng có sự khác biệt với $p < 0,05$. Khoảng cách ICW trung bình của nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng không có sự khác biệt với $p > 0,05$.



Người bình thường

Trần Quang C, nam, 75 tuổi, mã hs: I200/2716

IUD = 23,8 mm B= 17,8% E = 28,2%

Hình 3.2. Hình ảnh đo khoảng cách IUD, chỉ số B và E

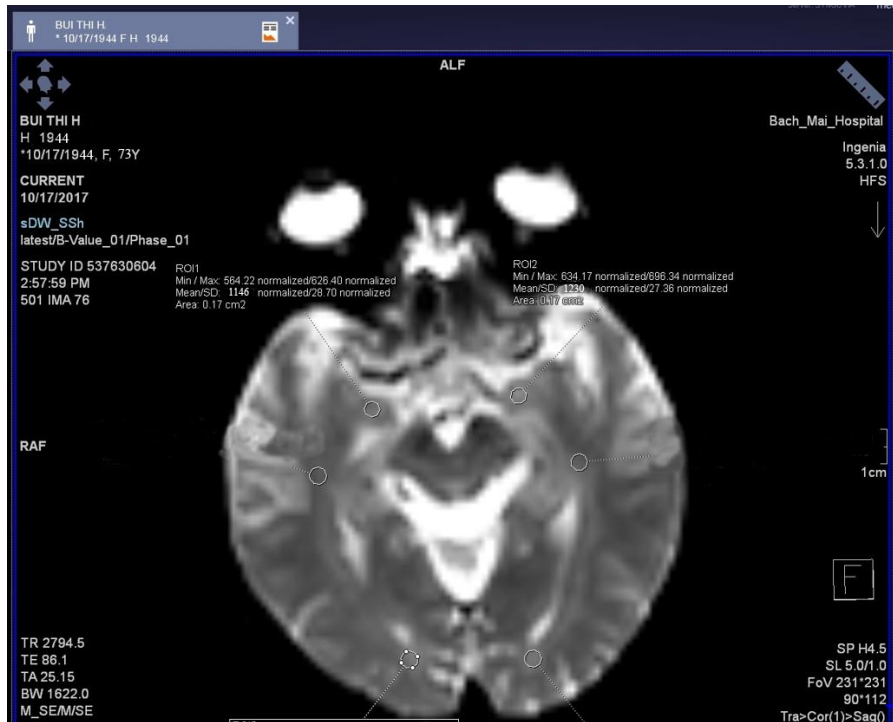
3.3. Hình ảnh não của đối tượng nghiên cứu trên các chuỗi xung đặc biệt

3.3.1. Hình ảnh não của đối tượng nghiên cứu trên cộng hưởng từ khuếch tán

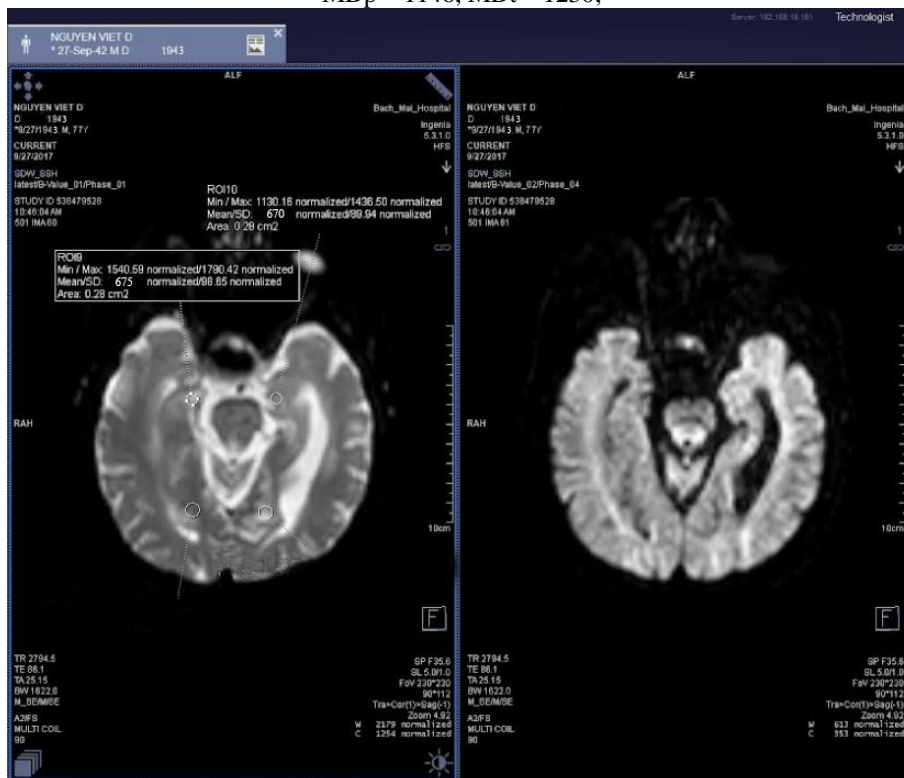
Bảng 3.10. Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình ($10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

	Thùy	AD	Chứng		p
Hồi Hải mã	Phải	787,90 ± 145,11	950,76 ± 185,78	162,86	0,000
	Trái	829,87 ± 159,00	976,35 ± 188,24	146,48	0,000
Thái dương	Phải	777,19 ± 127,79	861,50 ± 177,51	84,31	0,017
	Trái	765,90 ± 124,78	859,82 ± 213,45	93,92	0,019
Đỉnh	Phải	734,23 ± 96,98	838,59 ± 202,16	104,36	0,004
	Trái	741,61 ± 110,52	850,33 ± 199,60	108,72	0,003
Trán	Phải	755,56 ± 128,72	833,89 ± 177,85	78,33	0,027
	Trái	752,23 ± 123,73	847,11 ± 176,37	94,88	0,007
Chẩm	Phải	789.69 ± 118.62	927.79 ± 191.78	138.1	0,000
	Trái	784.36 ± 117.72	914.61 ± 182.11	130.25	0,000

Nhóm bệnh nhân AD có hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình thấp hơn nhóm chứng trên các vị trí đo hồi hải mã phải 162,86; hồi hải mã trái 146,48; thùy thái dương phải 84,31; thùy thái dương trái 93,92; thùy đỉnh phải 104,36; thùy đỉnh trái 108,72; thùy trán phải 78,33; thùy trán trái 94,88; thùy chẩm phải 138,1; thùy chẩm trái 130,25. Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình của nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng tại 5 vị trí đo có sự khác biệt với $p < 0,05$.



Người bình thường
 Bùi Thị H, nữ, 73 tuổi, mã hs: C500/59
 MDp = 1146; MDt = 1230;



Bệnh nhân AD
 Nguyễn Việt Đ, nam, 74 tuổi, mã hs: 17001131
 MDp = 675; MDt = 670;

Hình 3.3. Hình ảnh cộng hưởng từ khuếch tán trên hồi hải mã

3.3.2. Hình ảnh não của đối tượng nghiên cứu trên cộng hưởng từ phổ

3.3.2.1. Hình ảnh cộng hưởng từ phổ tại thùy thái dương

Bảng 3.11. Định phổ của các chất chuyển hóa đo tại thùy thái dương (ppm)

	Thùy	AD	Nhóm chứng	p
NAA	Phải	1,9707 ± 0,0326	2,1856 ± 0,0986	0,000
	Trái	1,9827 ± 0,0332	2,1986 ± 0,0897	0,000
Myo	Phải	4,7575 ± 0,0190	4,4098 ± 0,0114	0,000
	Trái	4,7635 ± 0,0203	4,4178 ± 0,0097	0,000
Cr	Phải	1,5393 ± 0,1054	1,4534 ± 0,0238	0,000
	Trái	1,5482 ± 0,1002	1,4625 ± 0,0252	0,000
Cho	Phải	1,8488 ± 0,0069	1,6553 ± 0,0104	0,000
	Trái	1,8570 ± 0,0107	1,6638 ± 0,0084	0,000
Lip	Phải	1,1823 ± 0,2173	1,1491 ± 0,2394	0,518
	Trái	1,2227 ± 0,3928	1,1549 ± 0,2421	0,355
Lac	Phải	1,3277 ± 0,0432	1,3257 ± 0,0356	0,824
	Trái	1,3218 ± 0,0603	1,3395 ± 0,1003	0,342
Glx	Phải	2,6894 ± 0,6419	2,5281 ± 0,5588	0,234
	Trái	2,6265 ± 0,6804	2,5049 ± 0,6018	0,400
Ala	Phải	1,4897 ± 0,0457	1,4712 ± 0,0770	0,195
	Trái	1,4912 ± 0,0517	1,4811 ± 0,0455	0,357
NAA/Cr	Phải	1,2881 ± 0,1176	1,5048 ± 0,0773	0,000
	Trái	1,2876 ± 0,1079	1,5042 ± 0,0701	0,000

Định cộng hưởng từ phổ tại thùy thái dương nhóm bệnh nhân AD trên cả não phải và não trái có các đỉnh NAA và chỉ số NAA/Cr giảm, Myo tăng, Cr tăng và Cho tăng so với nhóm chứng. Sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng với $p < 0,05$. Định các chất chuyển hóa trung gian trung bình còn lại là Lip, Lac, Glx, Ala trên cả não phải và trái tại thùy thái dương nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Chỉ số NAA/Cr tại thùy thái dương bên phải giảm trung bình là 0,2167 (1,2881 và 1,5048), bên trái giảm trung bình là 0,2166 (1,2876 và 1,5042).

3.3.2.2. Hình ảnh cộng hưởng từ phổ tại hồi hải mã

Bảng 3.12. Nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trên MRS đo tại hồi hải mã (ppm)

	Thùy	AD	Nhóm chứng	p
NAA	Phải	1,9722 ± 0,0271	2,2282 ± 0,0911	0,000
	Trái	1,9785 ± 0,0271	2,2414 ± 0,0874	0,000
Myo	Phải	4,7545 ± 0,0174	4,4118 ± 0,0084	0,000
	Trái	4,7565 ± 0,0170	4,4203 ± 0,0092	0,000
Cr	Phải	1,5618 ± 0,1057	1,4547 ± 0,0188	0,000
	Trái	1,5773 ± 0,1014	1,4605 ± 0,0185	0,000
Cho	Phải	1,8873 ± 0,2179	1,6578 ± 0,0066	0,000
	Trái	1,8894 ± 0,2216	1,6673 ± 0,0068	0,000
Lip	Phải	1,1497 ± 0,2210	1,1262 ± 0,2053	0,624
	Trái	1,1513 ± 0,2324	1,1081 ± 0,2171	0,393
Lac	Phải	1,3282 ± 0,0521	1,3254 ± 0,0477	0,801
	Trái	1,2921 ± 0,1979	1,3437 ± 0,1028	0,147
Glx	Phải	2,5811 ± 0,6132	2,6016 ± 0,6154	0,882
	Trái	2,5535 ± 0,5943	2,5488 ± 0,6092	0,972
Ala	Phải	1,4720 ± 0,0358	1,4879 ± 0,0638	0,173
	Trái	1,4816 ± 0,0523	1,4866 ± 0,0495	0,657
NAA/Cr	Phải	1,2701 ± 0,1089	1,5323 ± 0,0684	0,000
	Trái	1,2611 ± 0,1056	1,5354 ± 0,0691	0,000

Cộng hưởng từ phổ tại hồi hải mã nhóm bệnh nhân AD trên cả não phải và não trái có đều có các đỉnh NAA, chỉ số NAA/Cr giảm và Myo tăng, Cr tăng, Cho tăng so với nhóm chứng. Sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với $p < 0,05$. Đỉnh các chất chuyển hóa trung gian trung bình còn lại trên cả não phải và não trái bao gồm Lip, Lac, Glx, Ala tại hồi hải mã trên nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Chỉ số NAA/Cr tại hồi hải mã bên phải giảm trung bình là 0,2622 (1,2701 và 1,5323), bên trái giảm trung bình là 0,2743 (1,2611 và 1,5354).



Người bình thường: Nguyễn Thị Y, Nữ, 74 Tuổi, mã hs: C730/460

NAAp = 2,136; Myop = 2.821; Crp = 1,449; Chop = 1,650;

NAAAt = 2,128; Myot = 4,430; Crt = 1,461; Chot = 1,670;



Bệnh nhân AD: Hoàng Tuấn S, Nam, 75 Tuổi, mã hs: 17008659

NAAp = 1,968; Myop = 0,87; Crp = 1,624; Chop = 1,850;

NAAAt = 1,992; Myot = 4,750; Crt = 1,632; Chot = 1,860;

Hình 3.4. Hình ảnh cộng hưởng từ phổ trên hồi hải mã

3.3.3. Hình ảnh não của đối tượng nghiên cứu trên Cộng hưởng từ tưới máu

3.3.3.1. Thùy thái dương

Bảng 3.13. Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại thùy thái dương

	Thùy	AD	Nhóm chứng	p
CBF (ml/100g/phút)	Phải	32,408 ± 4,541	50,517 ± 5,711	0,000
	Trái	32,435 ± 4,446	50,694 ± 5,394	0,000
CBV (ml/100g)	Phải	6,364 ± 0,712	6,088 ± 0,681	0,080
	Trái	6,408 ± 0,714	6,129 ± 0,683	0,078
MTT	Phải	11,883 ± 1,166	7,266 ± 0,746	0,000
	Trái	11,949 ± 1,154	7,285 ± 0,752	0,000
TTP	Phải	23,769 ± 2,331	14,549 ± 1,500	0,000
	Trái	23,769 ± 2,330	14,549 ± 1,500	0,000

Cộng hưởng từ tưới máu tại thùy thái dương: Chỉ số CBF trung bình tại thùy thái dương phải của nhóm bệnh nhân AD là $32,408 \pm 4,541$ thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình $50,517 \pm 5,711$ (18,109). Thùy thái dương trái nhóm bệnh nhân AD có chỉ số CBF trung bình $32,435 \pm 4,446$ thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình $50,694 \pm 5,394$ (18,259). Sự khác biệt với $p < 0,05$.

Chỉ số CBV trung bình của thùy thái dương phải $6,364 \pm 0,712$ cao hơn so với nhóm chứng có CBV trung bình $6,088 \pm 0,681$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Thùy thái dương trái nhóm bệnh nhân AD có chỉ số CBV trung bình $6,408 \pm 0,714$ cao hơn so với nhóm chứng CBV trung bình $6,129 \pm 0,683$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Chỉ số MTT và TTP trung bình trên cả thùy thái dương phải và thùy thái dương trái trên nhóm bệnh nhân AD tăng rõ rệt so với nhóm chứng có sự khác biệt với $p < 0,05$.

3.3.3.2. Thùy đỉnh

Bảng 3.14. Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại thùy đỉnh

	Thùy	AD	Nhóm chứng	p
CBF	Phải	35,2716 ± 3,4599	52,5700 ± 1,8187	0,000
	Trái	35,2751 ± 3,4574	52,8994 ± 0,7991	0,000
CBV	Phải	7,3446 ± 0,8399	6,7719 ± 0,6875	0,001
	Trái	7,3681 ± 0,8259	6,8412 ± 0,6499	0,002
MTT	Phải	12,5223 ± 1,1185	7,7370 ± 0,8122	0,000
	Trái	12,5603 ± 1,0658	7,7653 ± 0,7879	0,000
TTP	Phải	24,9190 ± 2,2216	15,4598 ± 1,6168	0,000
	Trái	24,9190 ± 2,2216	15,4598 ± 1,6168	0,000

Cộng hưởng từ tưới máu tại thùy đỉnh: Chỉ số CBF trung bình tại thùy đỉnh phải là $35,2716 \pm 3,4599$ thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình $52,5700 \pm 1,8187$ (17,2984). Thùy đỉnh trái nhóm bệnh nhân AD có chỉ số CBF trung bình $35,2751 \pm 3,4574$ thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình $52,8994 \pm 0,7991$ (17,6243). Sự khác biệt với $p < 0,05$.

Chỉ số CBV, MTT và TTP trung bình trên cả thùy đỉnh phải và thùy đỉnh trái trên nhóm bệnh nhân AD cao hơn so với nhóm chứng sự thay đổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

3.3.3.3. Thùy Chẩm

Bảng 3.15. Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại thùy chẩm

	Thùy	AD	Nhóm chứng	p
CBF	Phải	29,997 ± 3,292	45,854 ± 2,089	0,000
	Trái	30,050 ± 3,278	45,893 ± 2,059	0,000
CBV	Phải	6,001 ± 0,647	5,657 ± 0,475	0,008
	Trái	6,019 ± 0,643	5,688 ± 0,488	0,011
MTT	Phải	12,056 ± 1,050	7,418 ± 0,720	0,000
	Trái	12,070 ± 1,063	7,452 ± 0,734	0,000
TTP	Phải	24,113 ± 2,099	14,832 ± 1,478	0,000
	Trái	24,113 ± 2,099	14,832 ± 1,478	0,000

Cộng hưởng từ tưới máu tại thùy chẩm: Chỉ số CBF trung bình tại thùy chẩm phải nhóm bệnh nhân AD là 29,997 ± 3,292 thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình 45,854 ± 2,089 (15,857). Thùy chẩm trái nhóm bệnh nhân AD có chỉ số CBF trung bình 30,050 ± 3,278 thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình 45,893 ± 2,059 (15,843). Sự khác biệt với $p < 0,05$. Chỉ số CBV, MTT và TTP trung bình của thùy chẩm phải và trái cao hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt với $p < 0,05$.

3.3.3.4. Thùy trán

Bảng 3.16. Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại thùy trán

	Thùy	AD	Nhóm chứng	p
CBF	Phải	30,359 ± 2,806	52,833 ± 0,793	0,000
	Trái	30,381 ± 2,843	52,915 ± 0,785	0,000
CBV	Phải	6,049 ± 0,675	6,498 ± 0,590	0,002
	Trái	6,057 ± 0,684	6,531 ± 0,609	0,002
MTT	Phải	11,982 ± 1,078	7,384 ± 0,716	0,000
	Trái	11,991 ± 1,091	7,410 ± 0,728	0,000
TTP	Phải	23,934 ± 2,202	14,794 ± 1,441	0,000
	Trái	23,934 ± 2,202	14,794 ± 1,441	0,000

Cộng hưởng từ tưới máu tại thùy trán: Chỉ số CBF trung bình tại thùy trán phải trên nhóm bệnh nhân AD là $30,359 \pm 2,806$ thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình $52,833 \pm 0,793$ (22,474). Tại thùy trán trái nhóm bệnh nhân AD có chỉ số CBF trung bình $30,381 \pm 2,843$ thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình $52,915 \pm 0,785$ (22,534). Sự khác biệt với $p < 0,05$.

Chỉ số CBV trung bình của thùy trán phải và trái thấp hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Chỉ số MTT và TTP trung bình trên cả thùy trán phải và thùy trán trái trên nhóm bệnh nhân AD tăng hơn so với nhóm chứng thay đổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

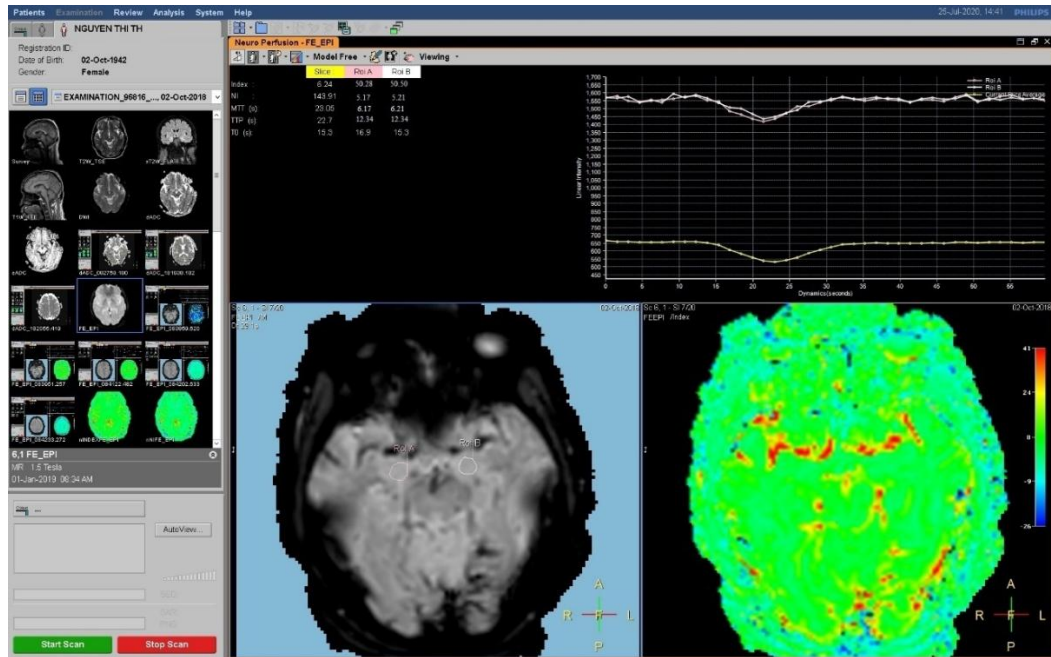
3.3.3.5. Hồi hải mã

Bảng 3.17. Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại hồi hải mã

	Thùy	AD	Nhóm chứng	p
CBF	Phải	$29,144 \pm 4,420$	$48,010 \pm 1,515$	0,000
	Trái	$29,179 \pm 4,424$	$48,168 \pm 1,494$	0,000
CBV	Phải	$5,673 \pm 0,745$	$5,713 \pm 0,536$	0,784
	Trái	$5,694 \pm 0,745$	$5,740 \pm 0,530$	0,751
MTT	Phải	$11,765 \pm 1,107$	$7,150 \pm 0,739$	0,000
	Trái	$11,794 \pm 1,104$	$7,159 \pm 0,732$	0,000
TTP	Phải	$23,456 \pm 2,226$	$14,304 \pm 1,476$	0,000
	Trái	$23,456 \pm 2,226$	$14,505 \pm 1,913$	0,000

Cộng hưởng từ tưới máu tại hồi hải mã: Chỉ số CBF trung bình trên hồi hải mã phải trên nhóm bệnh nhân AD là $29,144 \pm 4,420$ thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình $48,010 \pm 1,515$ (18,866). Hồi hải mã trái nhóm bệnh nhân AD có chỉ số CBF trung bình $29,179 \pm 4,424$ thấp hơn so với nhóm chứng có CBF trung bình $48,168 \pm 1,494$ (18,989). Sự khác biệt với $p < 0,05$.

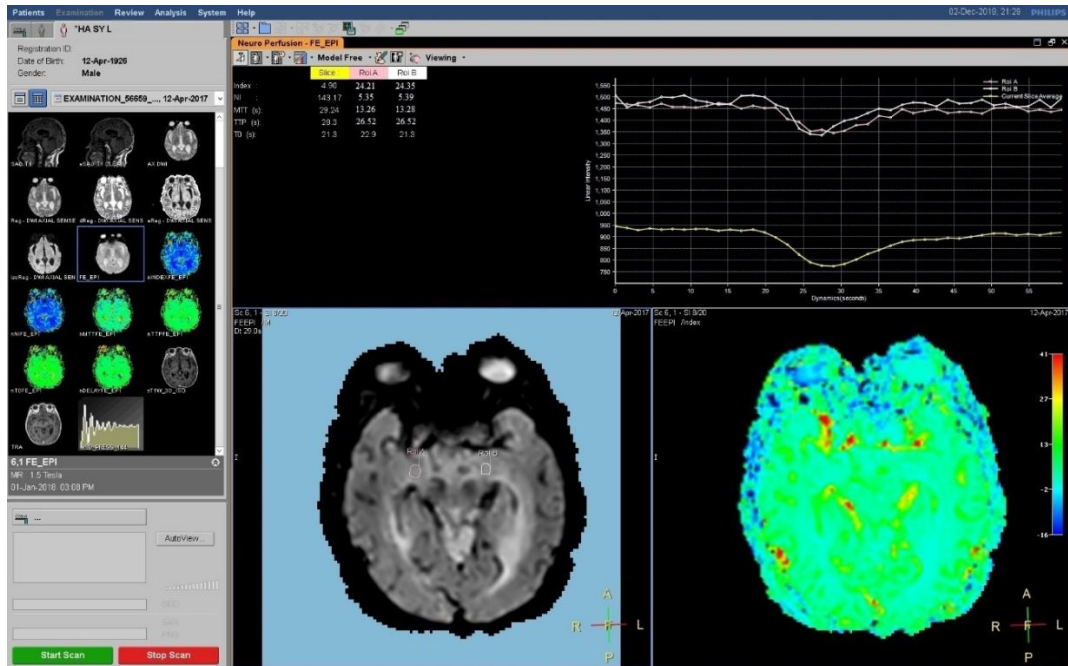
Chỉ số CBV trung bình của hồi hải mã phải và trái thấp hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Chỉ số MTT và TTP trung bình trên cả hồi hải mã phải và hồi hải mã trái trên nhóm bệnh nhân AD cao hơn so với nhóm chứng, thay đổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.



Người bình thường: Nguyễn Thị Th, nữ, 76 tuổi, mã hs: C500/379

CBFp = 50,28; CBVp = 5,17; MTTp = 6,17; TTPp = 12,34

CBFt = 50,50; CBVt = 5,21; MTTt = 6,19; TTPt = 12,34



Bệnh nhân AD: Hà sĩ L, nam, 89 tuổi, mã hs: 17014550

CBFp = 24,21; CBVp = 5,35; MTTp = 13,26; TTPp = 26,52

CBFt = 24,35; CBVt = 5,39; MTTt = 13,28; TTPt = 26,52

Hình 3.5. Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu trên hồi hải mã

3.4. Biến đổi hình thái theo tuổi, giới và mức độ bệnh

3.4.1. Biến đổi MTA theo tuổi, giới và mức độ bệnh

Bảng 3.18. Phân bố MTA theo nhóm tuổi

Nhóm	MTA phải	MTA trái
< 70	1,54 ± 1,391	1,62 ± 1,502
70 - 80	2,32 ± 1,108	2,32 ± 1,003
80	3,00 ± 1,195	2,88 ± 1,126
P	0,034	0,070

Điểm MTA trung bình cao nhất ở nhóm trên 80 cả phải và trái lần lượt là 3,00 và 2,88; tiếp theo nhóm tuổi 70 đến 80 thì điểm MTA phải và trái đều bằng 2,32; nhóm dưới 70 có điểm MTA thấp nhất phải là 1,54 trái là 1,62. Bên não phải điểm trung bình MTA giữa các nhóm tuổi có sự khác biệt với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về điểm trung bình MTA giữa các nhóm tuổi bên não trái với $p > 0,05$.

Bảng 3.19. Phân bố MTA theo giới tính

Giới tính	MTA phải	MTA trái
Nam	2,38 ± 1,322	2,43 ± 1,207
Nữ	2,00 ± 1,291	1,95 ± 1,311
P	0,363	0,234

Nhóm nam có điểm MTA trung bình cao hơn nhóm nữ cả phải và trái lần lượt là 2,38 và 2,43 so với nhóm nữ là 2,0 và 1,95. Không có sự khác biệt về điểm trung bình MTA giữa nhóm nam và nhóm nữ với $p > 0,05$ cả 2 bên phải và trái.

Bảng 3.20. Phân bố MTA theo mức độ bệnh

Mức độ	MTA phải	MTA trái
1	1,38 ± 0,744	1,38 ± 0,744
2	2,09 ± 1,640	2,0 ± 1,549
3	2,71 ± 1,326	2,71 ± 1,267
4	2,29 ± 0,756	2,43 ± 0,787
P	0,137	0,096

Nhóm bệnh nhân mắc AD có điểm MTA trung bình cao nhất ở mức độ 3 cả phải và trái đều bằng 2,71; tiếp theo là mức độ 4 có điểm MTA trung bình phải là 2,29 trái là 2,43; Ở mức độ 2 có điểm MTA trung bình phải là 2,09 và trái là 2,0; thấp nhất ở mức độ 1 có điểm MTA trung bình ở cả não phải và trái đều bằng 1,38. Sự khác biệt về điểm trung bình MTA giữa các mức độ theo thang điểm MMSE của bệnh không có sự khác biệt với $p > 0,05$ cả 2 bên trái và phải.

3.4.2. Biến đổi thể tích hồi hải mã theo tuổi, giới và mức độ bệnh

Bảng 3.21. Phân bố thể tích hồi hải mã theo nhóm tuổi

Nhóm	Hải mã phải	Hải mã trái
< 70	2,669 ± 0,778	2,769 ± 0,881
70 - 80	2,675 ± 0,764	2,542 ± 0,742
80	1,695 ± 0,828	1,970 ± 0,440
P	0,012	0,068

Theo nhóm tuổi thì thể tích hồi hải mã phải trung bình cao nhất ở nhóm tuổi 70 - 80 là 2,675; nhóm dưới 70 là 2,669; nhóm trên 80 là 1,695. Có sự khác biệt về thể tích hồi hải mã giữa các nhóm tuổi với $p < 0,05$ trên não phải.

Thể tích hồi hải mã trái trung bình ở tuổi dưới 70 cao nhất 2,769; tiếp theo là nhóm 70 - 80 tuổi 2,542 và nhóm trên 80 thấp nhất 1,970. Không có sự khác biệt về thể tích hồi hải mã trái giữa các nhóm tuổi với $p > 0,05$.

Bảng 3.22. Phân bố thể tích hồi hải mã theo giới tính

Giới tính	Hải mã phải	Hải mã trái
Nam	2,376 ± 0,917	2,420 ± 0,791
Nữ	2,590 ± 0,796	2,592 ± 0,781
P	0,438	0,492

Phân theo giới tính thì thể tích hồi hải mã trung bình ở nữ cao hơn nam 2,590 phải và 2,592 trái so với nam 2,376 phải và trái 2,420. Không có sự khác biệt về thể tích hồi hải mã giữa nam và nữ với $p > 0,05$ trên cả não trái và não phải.

Bảng 3.23. Phân bố thể tích hồi hải mã theo mức độ bệnh

Mức độ	Hải mã phải	Hải mã trái
1	2,711 ± 0,748	2,503 ± 0,705
2	2,327 ± 1,003	2,350 ± 0,908
3	2,221 ± 0,866	2,281 ± 0,813
4	2,959 ± 0,539	2,897 ± 0,533
P	0,226	0,416

Trên nhóm bệnh nhân AD phân theo mức độ thì thể tích hồi hải mã phải trung bình cao nhất ở mức độ 4 là 2,959; nhóm 1 là 2,711; nhóm 2 là 2,327 và nhóm 3 thấp nhất là 2,221. Thể tích hồi hải mã trái trung bình ở mức độ 4 cao nhất 2,87; tiếp theo mức độ 1 là 2,503; mức độ 2 là 2,350 và cuối cùng mức độ 3 là 2,281. Không có sự khác biệt về thể tích hồi hải mã giữa các mức độ với $p > 0,05$ trên cả não trái và não phải.

3.4.3. Biến đổi IUD và tỷ lệ B theo tuổi, giới và mức độ bệnh

Bảng 3.24. Phân bố IUD và tỷ lệ B theo nhóm tuổi

Nhóm	IUD	BTD	B
< 70	2,688 ± 0,374	12,01 ± 0,97	0,21 ± 0,03
70 - 80	2,874 ± 0,408	12,16 ± 0,64	0,22 ± 0,03
80	3,081 ± 0,455	12,24 ± 0,98	0,24 ± 0,04
P	0,110	0,810	0,038

Khoảng cách IUD trung bình nhóm trên 80 cao nhất 3,081; tiếp theo nhóm 70 - 80 là 2,874; nhóm dưới 70 là 2,688. Không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Khoảng cách BTD trung bình giữa 3 nhóm tuổi lần lượt là: nhóm trên 80 cao nhất 12,24; tiếp theo nhóm 70 - 80 là 12,16; nhóm dưới 70 là 12,01. Không có sự khác biệt $p > 0,05$. Tỷ lệ B trung bình nhóm trên 80 là 0,244; nhóm từ 70 - 80 là 0,223; nhóm dưới 70 là 0,209. Tỷ lệ B trung bình giữa các nhóm tuổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3.25. Phân bố IUD và tỷ lệ B theo giới

	IUD	BTD	B
Nam	2,75 ± 0,42	12,28 ± 0,77	0,21 ± 0,03
Nữ	2,97 ± 0,40	11,96 ± 0,84	0,23 ± 0,03
p	0,09	0,214	0,035

Khoảng cách IUD trung bình nữ cao hơn nam 2,974 so với 2,748. Không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Khoảng cách BTD trung bình giữa nữ là 12,746 nam là 12,856. Không có sự khác biệt $p > 0,05$. Tỷ lệ B trung bình nữ cao nam với nữ là 0,234; nam là 0,213. Tỷ lệ B trung bình giữa nam và nữ có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3.26. Phân bố IUD và tỷ lệ B theo mức độ

	IUD	BTD	B
1	2,74 ± 0,34	11,83 ± 0,71	0,22 ± 0,02
2	2,77 ± 0,432	11,86 ± 0,57	0,21 ± 0,03
3	3,00 ± 0,46	12,37 ± 0,94	0,24 ± 0,04
4	2,83 ± 0,39	12,38 ± 0,87	0,22 ± 0,03
p	0,42	0,24	0,26

Khoảng cách IUD trung bình mức độ 3 cao nhất 3,004; mức độ 4 là 2,827; mức độ 2 là 2,766 và ngắn nhất là mức độ 1 2,740. Không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Khoảng cách BTD trung bình giữa các mức độ dao động không đáng kể từ 12,601 đến 12,939. Không có sự khác biệt $p > 0,05$. Tỷ lệ B trung bình cao tương ứng với khoảng cách IUD mức độ 3 là 0,236; mức độ 4 là 0,219; mức độ 1 là 0,217 và mức độ 2 là 0,213. Tỷ lệ B trung bình giữa các mức độ bệnh không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.4.4. Biến đổi khoảng cách BTH và tỷ lệ E theo tuổi, giới và mức độ bệnh

Bảng 3.27. Phân bố khoảng cách BTH và tỷ lệ E theo nhóm tuổi

Nhóm	BTH	ICW	E
< 70	3,824 ± 0,669	12,574 ± 1,104	0,303 ± 0,038
70 - 80	4,104 ± 0,410	12,652 ± 0,741	0,325 ± 0,036
80	3,895 ± 0,590	12,621 ± 0,736	0,308 ± 0,033
P	0,332	0,970	0,216

Khoảng cách BTH trung bình của nhóm 79 - 80 cao nhất 4,104 nhóm trên 80 là 3,895; nhóm dưới 70 là 3,824. Khoảng cách ICW trung bình nhóm 70 -80 là 12,652; nhóm trên 80 là 12,621; nhóm dưới 70 là 12,574. Tỷ lệ E trung bình nhóm 70 - 80 là 0,325; nhóm trên 80 là 0,308 và nhóm dưới 70 là 0,303. Khoảng cách BTH, ICW và tỷ lệ E trung bình của các nhóm tuổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.28. Phân bố khoảng cách BTH và tỷ lệ E theo giới

	BTH	ICW	E
Nam	4,079 ± 0,584	12,791 ± 0,899	0,319 ± 0,044
Nữ	3,853 ± 0,481	12,432 ± 0,777	0,309 ± 0,027
p	0,193	0,188	0,389

Khoảng cách BTH trung bình của nữ 3,853 thấp hơn nam là 4,079. Khoảng cách ICW trung bình nữ 12,432; thấp hơn nam là 12,791. Tỷ lệ E trung bình nữ 0,309; thấp hơn nam là 0,319. Khoảng cách BTH, ICW và tỷ lệ E trung bình của nam và nữ không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.29. Phân bố khoảng cách BTH và tỷ lệ E theo mức độ

	BTH	ICW	E
1	3,764 ± 0,491	12,293 ± 0,864	0,306 ± 0,029
2	3,819 ± 0,518	12,273 ± 0,602	0,311 ± 0,040
3	4,081 ± 0,619	13,009 ± 0,932	0,314 ± 0,041
4	4,227 ± 0,393	12,764 ± 0,789	0,332 ± 0,032
p	0,249	0,101	0,571

Khoảng cách BTH trung bình mức độ 4 cao nhất 4,227; mức độ 3 4,081; mức độ 2 là 3,819 và mức độ 1 là 3,764. Khoảng cách ICW trung bình mức độ 3 13,009; mức độ 4 là 12,764; mức độ 1 là 12,293 và mức độ 2 là 12,273. Tỷ lệ E trung bình mức độ 4 cao nhất 0,332; nhóm 3 là 0,314; nhóm 2 là 0,311 và nhóm 1 là 0,306. Khoảng cách BTH, ICW và tỷ lệ E trung bình của các mức độ không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.5. Biến đổi các chuỗi xung đặc biệt theo tuổi, giới và mức độ bệnh

3.5.1. Biến đổi hệ số khuếch tán theo tuổi, giới và mức độ bệnh ($10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

Bảng 3.30. Phân bố hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo nhóm tuổi

	Thùy	< 70	70 – 80	> 80	p
Hồi Hải mã	Phải	795,427±102,158	753,231±102,158	858,026±102,158	0,229
	Trái	829,797±102,158	802,278±102,158	895,506±102,158	0,390
Thái dương	Phải	751,126±102,158	790,802±102,158	787,210±102,158	0,680
	Trái	741,490±102,158	773,865±102,158	786,640±102,158	0,683
Đỉnh	Phải	687,592±102,158	735,502±102,158	807,009 ± 102,158	0,019
	Trái	694,881±102,158	740,059±102,158	821,250 ± 102,158	0,035
Trán	Phải	726,571±102,158	782,127±102,158	739,565 ± 102,158	0,462
	Trái	738,188±102,158	775,471±102,158	719,841 ± 102,158	0,512
Châm	Phải	775,613±102,158	784,322±102,158	825,290 ± 102,158	0,636
	Trái	770,564±102,158	774,911±102,158	829,208 ± 102,158	0,493

Theo nhóm tuổi bệnh nhân AD có hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình tại các thùy (Thái dương, hải mã, trán và châm) cả não phải và trái có thay đổi không nhất quán theo nhóm tuổi. Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo nhóm tuổi của bệnh tại 4 vị trí đo này không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tại thùy đỉnh bao gồm cả não phải và trái chúng tôi thấy hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình tăng dần từ nhóm dưới 70, đến nhóm 70 - 80 và cao nhất ở nhóm trên 80 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.31. Phân bố hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo giới

	Thùy	Nam	Nữ	p
Hồi Hải mã	Phải	813,564 ± 113,932	759,542 ± 171,976	0,295
	Trái	836,251 ± 134,893	822,812 ± 185,625	0,793
Thái dương	Phải	788,577 ± 105,896	764,602 ± 149,556	0,560
	Trái	792,306 ± 135,142	736,710 ± 108,290	0,162
Đỉnh	Phải	765,032 ± 90,490	700,191 ± 94,605	0,033
	Trái	774,565 ± 103,316	705,196 ± 109,251	0,046
Trán	Phải	773,562 ± 102,158	735,661 ± 153,327	0,359
	Trái	763,456 ± 64,627	739,818 ± 167,981	0,553
Châm	Phải	795,892 ± 102,645	782,825 ± 136,693	0,733
	Trái	778,348 ± 85,349	790,999 ± 147,792	0,739

Về giới tính nhóm bệnh nhân nam AD có hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình cao hơn nhóm nữ tại các vị trí đo. Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo giới tính của bệnh tại 4 vị trí đo bao gồm cả não trái và não phải của các thùy (Hải mã, thái dương, trán và châm) không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tại thùy đỉnh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cả 2 bên não trái và phải với $p < 0,05$.

Bảng 3.32. Phân bố hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo mức độ

	Thùy	1	2	3	4	p
Hồi Hải mã	Phải	798,410	831,921	772,523	737,487	0,577
	Trái	839,493	835,265	855,612	758,896	0,631
Thái dương	Phải	792,950	793,276	789,260	709,753	0,515
	Trái	751,358	775,131	794,701	710,401	0,528
Đỉnh	Phải	733,148	723,315	756,750	707,593	0,716
	Trái	739,408	728,390	766,913	714,321	0,739
Trán	Phải	771,736	768,851	769,519	688,263	0,524
	Trái	780,956	745,355	773,137	688,376	0,449
Châm	Phải	781,440	812,402	799,746	743,287	0,673
	Trái	777,298	785,467	811,166	737,066	0,613

Xét trên mức độ của bệnh nhóm bệnh nhân AD có hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình trên 4 mức độ và 5 vị trí đo thấy tăng ở mức độ 2 và giảm ở mức độ 3 và 4. Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình theo mức độ của bệnh tại 5 vị trí đo không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.5.2. Biến đổi cộng hưởng từ phổ theo tuổi, giới và mức độ bệnh (ppm)

3.5.2.1. Tại thùy thái dương

Bảng 3.33. Phân bố đỉnh phổ thùy thái dương theo nhóm tuổi trên bệnh AD

	Thùy	< 70	70 - 80	> 80	p
NAA	Phải	2,000 ± 0,032	1,960 ± 0,020	1,947 ± 0,023	0,000
	Trái	2,012 ± 0,027	1,978 ± 0,024	1,946 ± 0,015	0,000
Myo	Phải	4,755 ± 0,009	4,763 ± 0,025	4,748 ± 0,007	0,132
	Trái	4,760 ± 0,012	4,769 ± 0,026	4,755 ± 0,009	0,182
Cr	Phải	1,555 ± 0,080	1,554 ± 0,063	1,479 ± 0,188	0,202
	Trái	1,564 ± 0,065	1,563 ± 0,063	1,486 ± 0,182	0,143
Cho	Phải	1,849 ± 0,006	1,848 ± 0,007	1,849 ± 0,008	0,950
	Trái	1,862 ± 0,011	1,855 ± 0,010	1,855 ± 0,011	0,177
Lip	Phải	1,135 ± 0,229	1,200 ± 0,209	1,217 ± 0,235	0,637
	Trái	1,173 ± 0,221	1,304 ± 0,508	1,110 ± 0,275	0,441
Lac	Phải	1,327 ± 0,045	1,325 ± 0,050	1,335 ± 0,019	0,882
	Trái	1,331 ± 0,026	1,332 ± 0,030	1,282 ± 0,121	0,116
Glx	Phải	2,716 ± 0,706	2,631 ± 0,582	2,783 ± 0,740	0,847
	Trái	2,734 ± 0,729	2,592 ± 0,596	2,534 ± 0,848	0,779
Ala	Phải	1,477 ± 0,042	1,494 ± 0,049	1,501 ± 0,044	0,435
	Trái	1,483 ± 0,042	1,500 ± 0,067	1,483 ± 0,010	0,586
NAA/Cr	Phải	1,290 ± 0,077	1,264 ± 0,057	1,342 ± 0,231	0,296
	Trái	1,289 ± 0,065	1,268 ± 0,055	1,333 ± 0,216	0,367

Theo nhóm tuổi nồng độ phổ của các chất chuyển hóa tại thùy thái dương nồng độ đỉnh chất chuyển hóa NAA giảm theo nhóm tuổi với $p < 0,05$. Chỉ số NAA/Cr và nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa còn lại có sự thay đổi tăng hoặc giảm đỉnh của chất chuyển ở các nhóm tuổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.34. Phân bố dinh dưỡng thùy thái dương theo giới trên nhóm bệnh AD

	Thùy	Nam	Nữ	p
NAA	Phải	1,964 ± 0,034	1,978 ± 0,029	0,174
	Trái	1,977 ± 0,029	1,989 ± 0,037	0,225
Myo	Phải	4,756 ± 0,008	4,759 ± 0,027	0,540
	Trái	4,763 ± 0,011	4,764 ± 0,027	0,837
Cr	Phải	1,569 ± 0,061	1,506 ± 0,133	0,058
	Trái	1,571 ± 0,057	1,523 ± 0,130	0,135
Cho	Phải	1,848 ± 0,007	1,849 ± 0,006	0,533
	Trái	1,857 ± 0,010	1,857 ± 0,012	0,839
Lip	Phải	1,169 ± 0,221	1,197 ± 0,218	0,687
	Trái	1,273 ± 0,491	1,167 ± 0,244	0,404
Lac	Phải	1,324 ± 0,040	1,332 ± 0,047	0,573
	Trái	1,330 ± 0,023	1,313 ± 0,084	0,361
Glx	Phải	2,553 ± 0,549	2,840 ± 0,716	0,126
	Trái	2,406 ± 0,467	2,871 ± 0,801	0,029
Ala	Phải	1,491 ± 0,039	1,488 ± 0,053	0,856
	Trái	1,494 ± 0,059	1,489 ± 0,044	0,765
NAA/Cr	Phải	1,254 ± 0,060	1,326 ± 0,152	0,051
	Trái	1,260 ± 0,052	1,318 ± 0,143	0,093

Nồng độ phổ của các chất chuyển hóa và chỉ số NAA/Cr theo giới tính tại thùy thái dương chúng tôi thấy có sự tăng hoặc giảm nhẹ định của chất chuyển ở nhóm nam so với nhóm nữ. Sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.35. Phân bố đỉnh phổ thùy thái dương theo mức độ trên nhóm bệnh AD

	Thùy	1	2	3	4	p
NAA	Phải	1,968 ± 0,032	1,973 ± 0,025	1,971 ± 0,040	1,970 ± 0,034	0,988
	Trái	1,989 ± 0,030	1,981 ± 0,034	1,980 ± 0,039	1,983 ± 0,028	0,943
Myo	Phải	4,758 ± 0,013	4,754 ± 0,009	4,754 ± 0,008	4,770 ± 0,041	0,283
	Trái	4,768 ± 0,007	4,756 ± 0,011	4,760 ± 0,010	4,777 ± 0,043	0,154
Cr	Phải	1,532 ± 0,063	1,581 ± 0,069	1,543 ± 0,074	1,475 ± 0,199	0,227
	Trái	1,536 ± 0,052	1,591 ± 0,055	1,560 ± 0,063	1,472 ± 0,194	0,089
Cho	Phải	1,849 ± 0,006	1,850 ± 0,006	1,847 ± 0,007	1,850 ± 0,008	0,729
	Trái	1,856 ± 0,012	1,858 ± 0,012	1,854 ± 0,010	1,861 ± 0,009	0,531
Lip	Phải	1,183±0,228	1,187±0,196	1,227±0,236	1,084±0,213	0,581
	Trái	1,417±0,762	1,241±0,178	1,196±0,216	1,025±0,270	0,288
Lac	Phải	1,331±0,021	1,330±0,052	1,328±0,023	1,319±0,077	0,957
	Trái	1,321±0,018	1,333±0,024	1,324±0,020	1,302±0,144	0,789
Glx	Phải	2,819±0,712	2,766±0,655	2,541±0,573	2,718±0,758	0,756
	Trái	2,984±0,779	2,537±0,572	2,436±0,649	2,742±0,746	0,304
Ala	Phải	1,486±0,044	1,491±0,040	1,495±0,052	1,482±0,053	0,931
	Trái	1,504±0,087	1,492±0,037	1,486±0,040	1,485±0,050	0,880
NAA/Cr	Phải	1,287 ± 0,064	1,251 ± 0,058	1,280 ± 0,074	1,364 ± 0,241	0,259
	Trái	1,297 ± 0,051	1,247 ± 0,051	1,272 ± 0,061	1,372 ± 0,219	0,094

Đánh giá nồng độ phổ của các chất chuyển hóa và chỉ số NAA/Cr với mức độ của bệnh nhân tại thùy thái dương chúng tôi thấy có sự tăng giảm đỉnh của chất chuyển hóa theo mức độ bệnh không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.5.2.2. Tại hồi hải mã

Bảng 3.36. Phân bố đỉnh phổ hồi hải mã theo nhóm tuổi trên bệnh nhân AD

	Thùy	< 70	70 - 80	> 80	p
NAA	Phải	1,994 ± 0,021	1,969 ± 0,023	1,944 ± 0,011	0,000
	Trái	1,996 ± 0,021	1,978 ± 0,025	1,952 ± 0,017	0,000
Myo	Phải	4,752 ± 0,008	4,757 ± 0,024	4,753 ± 0,007	0,730
	Trái	4,754 ± 0,008	4,758 ± 0,024	4,758 ± 0,007	0,799
Cr	Phải	1,553 ± 0,062	1,590 ± 0,070	1,509 ± 0,194	0,183
	Trái	1,570 ± 0,062	1,606 ± 0,056	1,521 ± 0,191	0,130
Cho	Phải	1,962 ± 0,381	1,853 ± 0,008	1,848 ± 0,009	0,334
	Trái	1,962 ± 0,389	1,854 ± 0,010	1,855 ± 0,005	0,366
Lip	Phải	1,181 ± 0,237	1,148 ± 0,229	1,104 ± 0,191	0,752
	Trái	1,178 ± 0,205	1,173 ± 0,233	1,056 ± 0,277	0,445
Lac	Phải	1,307 ± 0,071	1,337 ± 0,033	1,342 ± 0,049	0,198
	Trái	1,228 ± 0,325	1,339 ± 0,053	1,285 ± 0,128	0,305
Glx	Phải	2,487 ± 0,603	2,542 ± 0,538	2,826 ± 0,800	0,447
	Trái	2,401 ± 0,459	2,603 ± 0,627	2,684 ± 0,725	0,514
Ala	Phải	1,461 ± 0,057	1,480 ± 0,021	1,471 ± 0,008	0,339
	Trái	1,475 ± 0,053	1,492 ± 0,061	1,468 ± 0,016	0,468
NAA/Cr	Phải	1,286 ± 0,057	1,241 ± 0,057	1,313 ± 0,217	0,248
	Trái	1,273 ± 0,059	1,234 ± 0,050	1,307 ± 0,212	0,233

Nồng độ đỉnh của NAA giảm theo nhóm tuổi khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trung gian còn lại và chỉ số NAA/Cr tại hồi hải mã nhóm bệnh nhân AD phân theo nhóm tuổi có sự thay đổi, nhưng không có sự khác biệt với $p > 0,05$ trên cả não phải và não trái.

Bảng 3.37. Phân bố đỉnh phổ hồi hải mã theo giới trên nhóm bệnh AD

	Thùy	Nam	Nữ	p
NAA	Phải	1,969 ± 0,027	1,976 ± 0,027	0,380
	Trái	1,975 ± 0,025	1,982 ± 0,029	0,458
Myo	Phải	4,752 ± 0,008	4,757 ± 0,024	0,327
	Trái	4,754 ± 0,007	4,759 ± 0,024	0,394
Cr	Phải	1,596 ± 0,071	1,524 ± 0,125	0,028
	Trái	1,615 ± 0,056	1,536 ± 0,124	0,012
Cho	Phải	1,917 ± 0,301	1,855 ± 0,008	0,376
	Trái	1,921 ± 0,306	1,855 ± 0,008	0,354
Lip	Phải	1,161 ± 0,227	1,138 ± 0,220	0,747
	Trái	1,162 ± 0,221	1,139 ± 0,250	0,756
Lac	Phải	1,324 ± 0,028	1,332 ± 0,071	0,626
	Trái	1,324 ± 0,045	1,256 ± 0,283	0,283
Glx	Phải	2,336 ± 0,366	2,852 ± 0,720	0,006
	Trái	2,421 ± 0,498	2,699 ± 0,668	0,142
Ala	Phải	1,472 ± 0,019	1,472 ± 0,049	0,969
	Trái	1,484 ± 0,058	1,479 ± 0,047	0,769
NAA/Cr	Phải	1,236 ± 0,061	1,308 ± 0,136	0,035
	Trái	1,225 ± 0,051	1,301 ± 0,134	0,021

Nồng độ đỉnh chất chuyển hóa trung gian Cr tại hồi hải mã nam tăng hơn nữ cả bên phải và trái với $p < 0,05$. Nồng độ đỉnh chất chuyển hóa trung gian Glx tại hồi hải mã nam giảm hơn nữ ở bên phải với $p < 0,05$. Chỉ số NAA/Cr tại hồi hải mã cả não phải và trái nhóm bệnh nhân AD ở nam giảm hơn nữ với $p < 0,05$. Đỉnh các chất chuyển hóa trung gian trung bình còn lại trên cả não phải và não trái thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.38. Phân bố đỉnh phổ hồi hải mã theo mức độ trên nhóm bệnh AD

	Thùy	1	2	3	4	p
NAA	Phải	1,982 ± 0,022	1,967 ± 0,021	1,971 ± 0,032	1,971 ± 0,034	0,726
	Trái	1,991 ± 0,014	1,973 ± 0,025	1,973 ± 0,029	1,983 ± 0,036	0,448
Myo	Phải	4,758 ± 0,009	4,752 ± 0,008	4,752 ± 0,007	4,760 ± 0,040	0,708
	Trái	4,756 ± 0,007	4,752 ± 0,006	4,755 ± 0,009	4,767 ± 0,038	0,306
Cr	Phải	1,589 ± 0,071	1,581 ± 0,056	1,564 ± 0,084	1,498 ± 0,200	0,338
	Trái	1,596 ± 0,072	1,590 ± 0,048	1,592 ± 0,068	1,507 ± 0,200	0,258
Cho	Phải	1,858 ± 0,009	1,852 ± 0,011	1,851 ± 0,007	2,050 ± 0,520	0,193
	Trái	1,854 ± 0,007	1,852 ± 0,006	1,854 ± 0,007	2,061 ± 0,527	0,166
Lip	Phải	1,103±0,248	1,198±0,217	1,131±0,221	1,164±0,231	0,812
	Trái	1,096±0,250	1,221±0,197	1,137±0,225	1,134±0,301	0,687
Lac	Phải	1,297±0,073	1,330±0,042	1,328±0,044	1,360±0,044	0,146
	Trái	1,283±0,073	1,232±0,355	1,340±0,045	1,300±0,147	0,616
Glx	Phải	2,660±0,638	2,549±0,597	2,493±0,590	2,719±0,756	0,858
	Trái	2,847±0,756	2,302±0,121	2,512±0,586	2,697±0,776	0,226
Ala	Phải	1,485±0,040	1,456±0,047	1,473±0,028	1,481±0,020	0,311
	Trái	1,458±0,031	1,477±0,064	1,481±0,033	1,518±0,073	0,163
NAA/Cr	Phải	1,250 ± 0,062	1,246 ± 0,050	1,265 ± 0,072	1,342 ± 0,222	0,279
	Trái	1,250 ± 0,058	1,243 ± 0,049	1,242 ± 0,064	1,340 ± 0,216	0,186

Nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trung gian và chỉ số NAA/Cr tại hồi hải mã nhóm bệnh nhân AD phân theo mức độ bệnh không có sự khác biệt với $p > 0,05$ trên cả 2 bán cầu não phải và trái.

3.5.3. Biến đổi cộng hưởng từ tưới máu trên bệnh nhân AD theo tuổi, giới và mức độ bệnh (đơn vị đo CBF = ml/100g/phút)

3.5.3.1. Tại thùy thái dương

Bảng 3.39. Phân bố cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi

	Thùy	< 70	70 - 80	> 80	p
CBF	Phải	36,168 ± 2,850	30,573 ± 3,100	30,658 ± 6,111	0,000
	Trái	36,123 ± 2,614	30,385 ± 3,160	31,310 ± 5,885	0,000
CBV	Phải	6,311 ± 0,536	6,309 ± 0,476	6,582 ± 1,297	0,638
	Trái	6,355 ± 0,549	6,298 ± 0,505	6,752 ± 1,223	0,313
MTT	Phải	10,465 ± 0,353	12,432 ± 0,787	12,885 ± 0,271	0,000
	Trái	10,551 ± 0,360	12,485 ± 0,775	12,948 ± 0,316	0,000
TTP	Phải	20,938 ± 0,727	24,863 ± 1,574	25,770 ± 0,542	0,000
	Trái	20,938 ± 0,727	24,862 ± 1,572	25,770 ± 0,542	0,000

Chỉ số CBF cả não phải và não trái có sự giảm dần theo nhóm tuổi sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Chỉ số CBV cả bên phải và bên trái có sự thay đổi theo nhóm tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

MTT và TTP trung bình tại thùy thái dương bao gồm cả thùy thái dương phải và thùy thái dương trái trên nhóm bệnh nhân AD tăng theo nhóm tuổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3.40. Phân bố cộng hưởng từ tưới máu theo giới trên nhóm bệnh AD

	Thùy	Nam	Nữ	p
CBF	Phải	31,430 ± 4,710	33,490 ± 4,204	0,154
	Trái	31,560 ± 4,680	33,402 ± 4,077	0,195
CBV	Phải	6,175 ± 0,512	6,574 ± 0,848	0,077
	Trái	6,241 ± 0,528	6,592 ± 0,852	0,122
MTT	Phải	11,929 ± 1,167	11,833 ± 1,195	0,800
	Trái	12,000 ± 1,157	11,892 ± 1,180	0,771
TTP	Phải	23,855 ± 2,337	23,674 ± 2,385	0,809
	Trái	23,855 ± 2,337	23,673 ± 2,383	0,808

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy thái dương bao gồm cả thùy thái dương phải và thùy thái dương trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo giới thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.41. Phân bố cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ trên bệnh nhân AD

	Thùy	1	2	3	4	p
CBF	Phải	33,765 ± 3,636	33,495 ± 5,668	31,486 ± 3,677	30,996 ± 5,181	0,472
	Trái	33,770 ± 3,514	33,587 ± 5,366	31,413 ± 3,700	31,144 ± 5,220	0,439
CBV	Phải	6,575 ± 0,523	6,503 ± 1,122	6,234 ± 0,449	6,167 ± 0,512	0,564
	Trái	6,617 ± 0,584	6,571 ± 1,107	6,254 ± 0,428	6,218 ± 0,523	0,509
MTT	Phải	11,761 ± 1,180	11,699 ± 0,994	11,986 ± 1,272	12,106 ± 1,379	0,877
	Trái	11,820 ± 1,109	11,770 ± 0,954	12,061 ± 1,293	12,153 ± 1,386	0,879
TTP	Phải	23,523 ± 2,360	23,411 ± 1,978	23,970 ± 2,547	24,211 ± 2,758	0,881
	Trái	23,520 ± 2,355	23,411 ± 1,978	23,970 ± 2,547	24,211 ± 2,758	0,881

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy thái dương bao gồm cả thùy thái dương phải và thùy thái dương trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo mức độ thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.5.3.2. Tại thùy đỉnh

Bảng 3.42. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi

	Thùy	< 70	70 - 80	> 80	p
CBF	Phải	36,107 ± 3,902	35,052 ± 3,011	34,436 ± 3,879	0,534
	Trái	36,158 ± 3,966	35,017 ± 2,941	34,454 ± 3,874	0,507
CBV	Phải	6,747 ± 0,739	7,585 ± 0,740	7,744 ± 0,765	0,004
	Trái	6,792 ± 0,720	7,610 ± 0,733	7,730 ± 0,779	0,006
MTT	Phải	11,217 ± 0,348	12,996 ± 0,803	13,519 ± 0,444	0,000
	Trái	11,284 ± 0,356	13,045 ± 0,723	13,483 ± 0,363	0,000
TTP	Phải	22,432 ± 0,696	26,044 ± 1,506	26,288 ± 1,943	0,000
	Trái	22,432 ± 0,696	26,044 ± 1,506	26,288 ± 1,943	0,000

Chỉ số CBF trung bình tại thùy đỉnh bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo nhóm tuổi thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Chỉ số CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy đỉnh bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, tăng theo nhóm tuổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3.43. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo giới

	Thùy	Nam	Nữ	p
CBF	Phải	34,572 ± 4,043	36,045 ± 2,564	0,182
	Trái	34,635 ± 4,103	35,982 ± 2,487	0,223
CBV	Phải	7,218 ± 0,957	7,484 ± 0,686	0,324
	Trái	7,250 ± 0,946	7,498 ± 0,670	0,350
MTT	Phải	12,548 ± 1,075	12,494 ± 1,194	0,880
	Trái	12,584 ± 1,029	12,534 ± 1,133	0,885
TTP	Phải	24,824 ± 2,138	25,024 ± 2,365	0,780
	Trái	24,824 ± 2,138	25,024 ± 2,365	0,780

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy đỉnh bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo giới thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.44. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ

	Thùy	1	2	3	4	p
CBF	Phải	35,237 ± 3,596	36,360 ± 2,957	34,423 ± 4,347	35,299 ± 1,832	0,603
	Trái	35,307 ± 3,637	36,387 ± 2,949	34,356 ± 4,298	35,330 ± 1,874	0,562
CBV	Phải	7,210 ± 0,960	7,461 ± 0,667	7,254 ± 1,007	7,497 ± 0,690	0,857
	Trái	7,229 ± 0,941	7,501 ± 0,659	7,278 ± 0,993	7,500 ± 0,663	0,846
MTT	Phải	12,281 ± 1,037	12,338 ± 0,957	12,678 ± 1,224	12,776 ± 1,354	0,744
	Trái	12,291 ± 1,013	12,396 ± 0,952	12,739 ± 1,118	12,769 ± 1,302	0,714
TTP	Phải	24,563 ± 2,074	24,676 ± 1,915	24,997 ± 2,437	25,551 ± 2,707	0,832
	Trái	24,563 ± 2,074	24,676 ± 1,915	24,997 ± 2,437	25,551 ± 2,707	0,832

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy đỉnh bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo mức độ thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.5.3.3. Tại thùy chẩm

Bảng 3.45. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi

	Thùy	< 70	70 - 80	> 80	p
CBF	Phải	32,020 ± 2,027	29,301 ± 3,158	28,361 ± 3,962	0,017
	Trái	32,096 ± 2,044	29,341 ± 3,157	28,406 ± 3,855	0,015
CBV	Phải	5,758 ± 0,331	6,115 ± 0,752	6,128 ± 0,727	0,261
	Trái	5,780 ± 0,350	6,126 ± 0,749	6,150 ± 0,701	0,271
MTT	Phải	10,798 ± 0,373	12,519 ± 0,688	13,000 ± 0,386	0,000
	Trái	10,814 ± 0,407	12,527 ± 0,712	13,028 ± 0,407	0,000
TTP	Phải	21,600 ± 0,744	25,038 ± 1,376	26,000 ± 0,773	0,000
	Trái	21,600 ± 0,744	25,038 ± 1,376	26,000 ± 0,773	0,000

Chỉ số CBF trung bình tại thùy chẩm bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, giảm dần theo nhóm tuổi sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Chỉ số CBV trung bình tại thùy chẩm bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, tăng theo nhóm tuổi sự thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Chỉ số MTT và TTP trung bình tại thùy chẩm bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, tăng theo nhóm tuổi thay đổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3.46. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo giới

	Thùy	Nam	Nữ	p
CBF	Phải	30,652 ± 3,466	29,272 ± 3,012	0,189
	Trái	30,677 ± 3,451	29,356 ± 3,013	0,207
CBV	Phải	6,154 ± 0,688	5,833 ± 0,569	0,118
	Trái	6,171 ± 0,685	5,849 ± 0,563	0,115
MTT	Phải	12,089 ± 0,984	12,019 ± 1,145	0,837
	Trái	12,114 ± 0,998	12,022 ± 1,157	0,787
TTP	Phải	24,180 ± 1,965	24,039 ± 2,289	0,835
	Trái	24,180 ± 1,965	24,039 ± 2,289	0,835

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy chẩm bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo giới thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.47. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ

	Thùy	1	2	3	4	p
CBF	Phải	29,467 ± 3,176	29,910 ± 2,456	30,259 ± 4,097	30,214 ± 3,412	0,957
	Trái	29,531 ± 3,183	29,970 ± 2,438	30,289 ± 4,059	30,289 ± 3,443	0,960
CBV	Phải	5,864 ± 0,661	5,899 ± 0,522	6,094 ± 0,710	6,133 ± 0,760	0,764
	Trái	5,868 ± 0,650	5,912 ± 0,514	6,126 ± 0,691	6,143 ± 0,790	0,721
MTT	Phải	11,969 ± 0,975	11,863 ± 0,909	12,171 ± 1,160	12,230 ± 1,272	0,863
	Trái	11,951 ± 0,964	11,865 ± 0,918	12,224 ± 1,150	12,221 ± 1,348	0,828
TTP	Phải	23,933 ± 1,956	23,725 ± 1,818	24,347 ± 2,313	24,460 ± 2,545	0,860
	Trái	23,933 ± 1,956	23,725 ± 1,818	24,347 ± 2,313	24,460 ± 2,545	0,860

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy chẩm bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo mức độ thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.5.3.4. Tại thùy trán

Bảng 3.48. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi

	Thùy	< 70	70 - 80	> 80	p
CBF	Phải	31,565 ± 2,446	30,032 ± 2,678	29,175 ± 3,250	0,129
	Trái	31,589 ± 2,442	30,036 ± 2,715	29,234 ± 3,364	0,140
CBV	Phải	5,625 ± 0,422	6,237 ± 0,713	6,289 ± 0,657	0,018
	Trái	5,630 ± 0,433	6,234 ± 0,712	6,331 ± 0,690	0,018
MTT	Phải	10,698 ± 0,320	12,455 ± 0,743	12,945 ± 0,393	0,000
	Trái	10,700 ± 0,370	12,447 ± 0,733	13,004 ± 0,429	0,000
TTP	Phải	21,304 ± 0,730	24,909 ± 1,486	25,890 ± 0,786	0,000
	Trái	21,304 ± 0,730	24,909 ± 1,486	25,890 ± 0,786	0,000

Chỉ số CBF trung bình tại thùy trán bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo nhóm tuổi thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Chỉ số CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy trán bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, tăng theo nhóm tuổi thay đổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3.49. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo giới

	Thùy	Nam	Nữ	p
CBF	Phải	29,950 ± 3,009	30,811 ± 2,566	0,339
	Trái	29,887 ± 3,045	30,926 ± 2,571	0,254
CBV	Phải	5,992 ± 0,694	6,112 ± 0,667	0,582
	Trái	5,974 ± 0,689	6,150 ± 0,686	0,424
MTT	Phải	12,031 ± 1,053	11,928 ± 1,132	0,767
	Trái	12,022 ± 1,054	11,956 ± 1,159	0,852
TTP	Phải	24,062 ± 2,105	23,792 ± 2,354	0,704
	Trái	24,062 ± 2,105	23,792 ± 2,354	0,704

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy trán bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo giới thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.50. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ

	Thùy	1	2	3	4	p
CBF	Phải	30,573 ± 1,913	30,522 ± 2,931	30,466 ± 3,211	29,643 ± 3,084	0,913
	Trái	30,478 ± 2,149	30,617 ± 2,958	30,506 ± 3,218	29,648 ± 3,056	0,909
CBV	Phải	6,029 ± 0,720	5,983 ± 0,770	6,132 ± 0,475	6,009 ± 0,925	0,955
	Trái	6,002 ± 0,746	6,012 ± 0,772	6,149 ± 0,483	6,008 ± 0,931	0,948
MTT	Phải	11,825 ± 1,058	11,763 ± 0,955	12,159 ± 1,151	12,153 ± 1,277	0,773
	Trái	11,808 ± 1,022	11,784 ± 0,963	12,177 ± 1,168	12,153 ± 1,336	0,771
TTP	Phải	23,650 ± 2,116	23,525 ± 1,911	24,231 ± 2,440	24,306 ± 2,554	0,822
	Trái	23,650 ± 2,116	23,525 ± 1,911	24,231 ± 2,440	24,306 ± 2,554	0,822

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại thùy trán bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo mức độ thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.5.3.5. Tại hồi hải mã

Bảng 3.51. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo nhóm tuổi

	Thùy	< 70	70 - 80	> 80	p
CBF	Phải	32,566 ± 4,098	28,537 ± 3,775	25,023 ± 1,133	0,000
	Trái	32,597 ± 4,101	28,548 ± 3,807	25,123 ± 1,163	0,000
CBV	Phải	5,665 ± 0,608	5,830 ± 0,925	5,313 ± 0,217	0,263
	Trái	5,687 ± 0,619	5,842 ± 0,924	5,351 ± 0,214	0,302
MTT	Phải	10,465 ± 0,379	12,242 ± 0,772	12,746 ± 0,436	0,000
	Trái	10,493 ± 0,368	12,264 ± 0,758	12,790 ± 0,458	0,000
TTP	Phải	20,931 ± 0,757	24,483 ± 1,544	25,118 ± 1,623	0,000
	Trái	20,931 ± 0,757	24,483 ± 1,544	25,118 ± 1,623	0,000

Chỉ số CBF trung bình tại hồi hải mã bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, giảm theo nhóm tuổi thay đổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Chỉ số CBV trung bình tại hồi hải mã bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo nhóm tuổi thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Chỉ số MTT và TTP trung bình tại hồi hải mã bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD tăng theo nhóm tuổi thay đổi có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3.52. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo giới

	Thùy	Nam	Nữ	p
CBF	Phải	29,070 ± 4,377	29,225 ± 4,587	0,913
	Trái	29,078 ± 4,382	29,290 ± 4,587	0,882
CBV	Phải	5,673 ± 0,773	5,673 ± 0,734	0,998
	Trái	5,682 ± 0,759	5,706 ± 0,750	0,922
MTT	Phải	11,781 ± 1,085	11,748 ± 1,160	0,926
	Trái	11,799 ± 1,072	11,788 ± 1,168	0,975
TTP	Phải	23,419 ± 2,195	23,496 ± 2,320	0,915
	Trái	23,419 ± 2,195	23,496 ± 2,320	0,915

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại hồi hải mã bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo giới thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.53. Phân bố hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu theo mức độ

	Thùy	1	2	3	4	p
CBF	Phải	31,593 ± 4,420	27,574 ± 2,252	29,439 ± 5,338	28,222 ± 4,507	0,244
	Trái	31,634 ± 4,446	27,619 ± 2,244	29,465 ± 5,339	28,252 ± 4,503	0,245
CBV	Phải	6,098 ± 1,119	5,289 ± 0,292	5,778 ± 0,675	5,581 ± 0,689	0,133
	Trái	6,113 ± 1,128	5,301 ± 0,279	5,813 ± 0,669	5,593 ± 0,680	0,104
MTT	Phải	11,560 ± 1,068	11,558 ± 0,875	11,944 ± 1,268	11,969 ± 1,269	0,753
	Trái	11,574 ± 1,075	11,565 ± 0,866	12,004 ± 1,246	11,984 ± 1,290	0,698
TTP	Phải	23,120 ± 2,136	23,116 ± 1,751	23,673 ± 2,596	23,937 ± 2,537	0,837
	Trái	23,120 ± 2,136	23,116 ± 1,751	23,673 ± 2,596	23,937 ± 2,537	0,837

Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình tại hồi hải mã bao gồm cả não phải và não trái trên nhóm bệnh nhân AD, phân theo mức độ thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của bệnh nhân AD

4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân AD chúng tôi nghiên cứu là 73.07, độ tuổi bệnh nhân tập trung ở nhóm 70 - 80 tuổi chiếm 47,5% số người mắc bệnh AD. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Jacquier và cộng sự (2001), tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân AD là 73,3⁶⁰. Tuổi trung bình theo nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Bình 74,7 tuổi⁴⁸, Nghiên cứu của Saka và cộng sự (2007) chỉ ra tuổi trung bình của bệnh nhân AD là 74,7⁵⁵. Nghiên cứu khác của Jack và cộng sự (1999) cho thấy tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân AD trong mẫu nghiên cứu là 79,6⁶¹ và tác giả Schuff N. là 75.8⁶², do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên nhóm có bệnh nhân Alzheimer trải đều ở các giai đoạn, còn bệnh nhân nghiên cứu tác giả có nhiều bệnh nhân ở giai đoạn nặng.

Hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác thì tuổi trung bình thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này một số do phương tiện chẩn đoán của các giai đoạn khác nhau, gần đây bệnh nhân AD được chẩn đoán sớm hơn, tuổi thọ con người cũng cao lên, sinh lý và diễn biến của bệnh cũng có thể diễn biến theo thời gian, ngoài ra một số tác giả nghiên cứu trong cộng đồng thì tuổi trung bình thường thấp hơn so với các nghiên cứu trong bệnh viện. Theo nghiên cứu của Laakso và cộng sự (1995) cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân AD là 70⁶³. Nghiên cứu của Convit và cộng sự (1997) cho thấy tuổi bệnh nhân AD 72,3⁵⁹. Kết quả nghiên cứu của Scarmeas và cộng sự (2002) cho thấy tuổi trung bình là 70,7 thấp hơn so với các nghiên cứu trên. Nghiên cứu van de Pol và cộng sự (2006) nghiên cứu 103 bệnh nhân AD, thấy độ tuổi trung bình là 71,⁶⁵. Barnes và cộng sự (2008)⁶⁶ khi nghiên cứu

thể tích hải mã ở bệnh nhân AD cũng cho kết quả tuổi trung bình là 70. Theo nghiên cứu của Lisa Delano-Wood⁶⁷ và cộng sự (2008) cho thấy tuổi trung bình là 72,1. Kết quả nghiên cứu của Hausner L. và cộng sự trên 1.379 bệnh nhân Alzheimer mức độ nhẹ đến trung bình ở bốn khu vực địa lý khác nhau của châu Âu (Bắc, Nam, Đông và Tây Âu) cho thấy nhóm tuổi 70-80 chiếm tỷ lệ cao nhất (trên 80%)⁶⁸.

Đặc điểm về tuổi của bệnh nhân phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới cho rằng bệnh Alzheimer là một bệnh lý tăng theo tuổi. Tỷ lệ mắc AD ở người trên 65 tuổi trong cộng đồng ước tính khoảng 3 - 11%⁶⁹, nhưng đều nằm chung trong nhóm tuổi từ 70 - 80.

4.1.2. Đặc điểm về giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân nam mắc AD có tỷ lệ là 52,5% nhóm nữ là 47,5% tương tự với các tác giả Schuff N⁶² là nam 52 và nữ 48%, tác giả Scarmeas và cộng sự (2002) có một tỷ lệ nam khá cao so với các nghiên cứu khác, là nam chiếm tỷ lệ 54%⁶⁴.

Kết quả của chúng tôi và các tác giả này khác với hầu hết các kết quả nghiên cứu trước đây cho rằng tỷ lệ nữ nhiều hơn nam có thể nghiên cứu của các tác giả khác thực hiện trên việc điều tra những người mắc bệnh AD trên cộng đồng, còn nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trong môi trường bệnh viện. Bên cạnh đó, gần đây một số tác giả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ trong bệnh AD là giống nhau, tuy nhiên việc thấy tỷ lệ nữ thường cao hơn nam là do nữ có tuổi thọ cao hơn. Convit và cộng sự (1997) cho thấy giới nam chiếm 48,1%⁵⁹. Jack và cộng sự (1999) cho thấy tỷ lệ nam ở nhóm bệnh AD trong mẫu nghiên cứu là 46,2%⁶¹. Lisa Delano-Wood⁶⁷ và cộng sự (2008) cho thấy nam chiếm 45,9%.

Phần lớn các tác giả trong nước và thế giới đều cho rằng bệnh nhân là nữ giới chiếm tỷ lệ đa số so với nam giới^{70,71,72}. Sự khác biệt này được lý giải

là tuổi thọ của nữ giới cao hơn nam giới ở hầu hết các quốc gia trên thế giới. Về mặt di truyền, kết quả của một nghiên cứu năm 2015 khẳng định nữ giới mang gen APOE ϵ 4 có nguy cơ phát triển thành bệnh Alzheimer cao hơn so với nam giới mang gen này. Về mặt nội tiết, nữ giới ở tuổi mãn kinh bị suy giảm các nội tiết tố do buồng trứng tiết ra như oestrogen và progesteron là những nội tiết tố chống lại sự thoái triển của các tế bào thần kinh⁷³. Nữ giới cũng thường có trình độ học vấn thấp hơn, nghề nghiệp liên quan đến lao động chân tay nhiều hơn nam giới⁷⁴.

4.1.3. Đặc điểm mức độ

Điểm MMSE hiện nay vẫn đang được coi như là tiêu chí chính trong chẩn đoán bệnh, điểm số MMSE trung bình đánh giá mức độ của bệnh. Điểm MMSE tối đa 30 điểm là bình thường (không mắc bệnh). Kết quả của chúng tôi số bệnh nhân ở mức độ 3 có 14 bệnh nhân chiếm 35%; mức độ 2 có 11 bệnh nhân chiếm 27,5%; mức độ 1 có 8 bệnh nhân chiếm 20%, mức độ 4 có 7 bệnh nhân chiếm 17,5%. Điểm MMSE trung bình giữa các nhóm mức độ có sự khác biệt với $p < 0,05$. Phân bố về tỷ lệ mức độ của bệnh với giới tính và nhóm tuổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

4.2. Đặc điểm hình thái não bệnh nhân

4.2.1. Điểm MTA của bệnh nhân

Trong Nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân mắc AD có điểm MTA não phải, não trái trung bình là 2,20; chênh 1,5 điểm so với nhóm chứng, sự khác biệt với $p < 0,05$. Tác giả Juha R Koikkalainen⁷⁵ xác định điểm MTA não phải của người bình thường là 0.83 ± 0.79 và não trái là 0.83 ± 0.78 kết quả này cao hơn điểm MTA trung bình ở nhóm chứng của chúng tôi lần lượt là 0,7 bên trái và 0,65 bên phải, sự chênh lệch này có thể khác biệt do thể tích não và thể tích hộp sọ của các đối tượng nghiên cứu khác nhau. Tác giả Duara, MD⁷⁶ chỉ ra khi điểm MTA trên 1,33 thì nguy cơ mắc AD tới 85%.

Tác giả Claus, Jules J. đề xuất điểm số cắt MTA cụ thể là 1,5 để ứng dụng trong lâm sàng, điều này có nghĩa là nếu điểm MTA $> 1,5$ có thể đưa ra kết luận bệnh nhân có teo thùy thái dương và có thể mắc AD⁷⁷. Tuy nhiên, sau 85 tuổi, thì việc dùng điểm MTA để chẩn đoán bệnh AD sẽ bị hạn chế, ở giai đoạn này teo não ở người già trở lên mạnh mẽ cho nên việc đánh giá khó chính xác.

Teo thùy thái dương giữa, được đánh giá bằng cách sử dụng CHT cấu trúc, được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán sớm AD (Hsu và cộng sự, 2015)⁷⁸; Tuy nhiên, độ chính xác chẩn đoán cho AD chỉ cao vừa phải (Schmand và cộng sự, 2010)⁷⁹. Điểm số teo thùy thái dương giữa MTA giúp dự đoán chẩn đoán tại thời điểm ban đầu và nên được sử dụng như một tiêu chí kết hợp với lâm sàng trong chẩn đoán AD.

4.2.2. Thể tích hồi hải mã của bệnh nhân

Nghiên cứu của chúng tôi đã tính toán được thể tích hồi hải mã não phải và não trái, khi so sánh thể tích hồi hải mã não phải và não trái của bệnh nhân mắc AD với nhóm chứng cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về các thể tích, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Thể tích trung bình hồi hải mã phải của nhóm bệnh AD giảm 0,67 so với nhóm chứng (2,48 và 3,15). Thể tích trung bình hồi hải mã trái của nhóm bệnh AD giảm 0,6 so với nhóm chứng (2,50 và 3,10). Theo Qian shen⁸⁰ thì thể tích hồi hải mã phải và trái của bệnh nhân AD đều giảm và tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi hồi hải mã phải (2,12 và 2,8) và hồi hải mã trái (2,26 và 2,99). Cũng tương tự Mikko Laakso⁶³ hồi hải mã phải (2,34 và 3,39) và hồi hải mã trái (2,07 và 3,44).

Giảm thể tích hồi hải mã đo trên CHT có thể là một chỉ dấu trong bệnh sinh AD và dự đoán sự thoái hóa tiến triển thành bệnh AD trên lâm sàng. Grundman M. và cộng sự (2002)⁸¹ sử dụng số liệu CHT đánh giá thể tích hải

mã của các nghiên cứu trước đây và đi tới kết luận thể tích hồi hải mã nhỏ đi so với chuẩn có thể có nguy cơ mắc bệnh AD trên lâm sàng. Kết quả cho thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm AD và nhóm chứng qua đó chỉ ra rằng CHT định lượng khối lượng hồi hải mã có thể là một kỹ thuật chẩn đoán cho bệnh AD.

Nhiều nghiên cứu cho thấy thoái hóa hải mã trên CHT là một đặc điểm xuất hiện sớm của bệnh AD. Tuy nhiên, thoái hóa hải mã cũng có thể gặp ở các bệnh tâm thần khác, ví dụ như thoái hóa thùy trán (FTLD). Nhằm phát hiện thoái hóa hải mã trên CHT ở bệnh FTLD, so sánh với nhóm thoái hóa hải mã ở bệnh nhân AD, nhóm nghiên cứu của Van de Pol và cộng sự (2006)⁶⁵ đã tiến hành nghiên cứu trên 42 bệnh FTLD, 103 bệnh nhân AD và 73 người bình thường (nhóm chứng). Đo thể tích hồi hải mã và đánh giá điểm MTA, kết quả cho thấy cả nhóm bệnh FTLD và nhóm AD đều có teo thùy thái dương giữa nhiều hơn so với nhóm chứng.

Hồi hải mã là một phần của hệ thống trí nhớ thùy thái dương giữa, và bị ảnh hưởng sớm trong bệnh AD. Sự phát triển của các kỹ thuật hình ảnh, đặc biệt là chụp cộng hưởng từ (CHT), đã đo được các cấu trúc não như thể tích hồi hải mã bằng sử dụng máy chụp CHT 1,5 T. Đánh giá tỷ lệ teo hồi hải mã, có thể phân biệt giữa chứng suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) với nhóm đối chứng. Tỷ lệ teo não toàn bộ phân biệt bệnh Alzheimer (AD) với MCI, trong đó dấu hiệu teo hồi hải mã là yếu tố dự báo về sự tiến triển thành AD⁸².

4.2.3. Khoảng cách liên móc IUD, tỷ lệ Bicaudate

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân AD có khoảng cách IUD trung bình 2,86; khoảng cách BTD trung bình 12,80; tỷ lệ B trung bình 0,19. Nhóm chứng có khoảng cách IUD trung bình là 2,52; khoảng cách BTD trung bình là 12,83; tỷ lệ B trung bình là 0,15. Khoảng cách IUD nhóm bệnh nhân AD chênh so với nhóm chứng là 0,34 (2,86 và 2,52) và tỷ lệ B trung

bình của nhóm nghiên cứu chênh so với nhóm chứng là 0,04 (0,19 và 0,15) có sự khác biệt với $p < 0,05$. Khoảng cách liên mốc (IUD) của nhóm chứng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Murali Doraiswamy²⁷ ở nhóm người bình thường trên 70 tuổi là 2,50. Nghiên cứu của Mikko Laakso⁶³ trên nhóm bệnh nhân AD thì khoảng cách IUD là 3,10; của tác giả Nguyễn Duy Bắc là 3,4 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi vì các tác giả nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân nặng còn bệnh nhân của chúng tôi chọn được dải đều trên các mức độ. Ngoài ra sự khác biệt này cũng có thể do sự khác biệt về thể tích não trên mỗi chủng tộc khác nhau và độ tuổi khác nhau.

Chỉ số IUD lần đầu tiên được Dahlbeck và cộng sự⁴⁸ đề xuất năm 1991 và được xem như là một phương pháp đơn giản trên CHT để chẩn đoán sớm bệnh AD. Nhóm nghiên cứu này cũng đưa ra công thức chẩn đoán đặc hiệu cho bệnh AD, khi giá trị IUD cao hơn 30 mm. Đây là một kỹ thuật đo chiều dài đơn giản xác định thoái hóa thùy thái dương, là một công cụ hữu ích cho chẩn đoán phân biệt bệnh nhân MCI và AD với các tổn thương tăng tín hiệu trên CHT⁵⁵.

Nhiều tác giả nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng chỉ số IUD lớn hơn 30 mm đặc hiệu cao cho bệnh AD và không có ở nhóm người già bình thường. Tuy nhiên, những nghiên cứu sau đó đã đưa ra số liệu mâu thuẫn về khả năng sàng lọc của kích thước IUD do sự chồng lấp giữa bệnh AD và nhóm chứng^{27, 83, 84}. Đối với việc chẩn đoán ở giai đoạn nhẹ hay giai đoạn sớm bệnh AD, số liệu hiện nay về sự hữu dụng của chỉ số IUD vẫn còn rất nhiều mâu thuẫn⁸⁵.

Theo nghiên cứu của Laakso và cộng sự⁸⁵ tiến hành xác định giá trị của chỉ số liên mốc trong chẩn đoán bệnh AD mức độ nhẹ và vừa. Nhóm nghiên cứu đã đo khoảng cách liên mốc từ phim CHT của máy có độ phân giải 1,5 Tesla trên 141 trường hợp: 54 bệnh nhân chẩn đoán AD, 40 bệnh nhân MCI, 27 bệnh nhân nhóm chứng cao tuổi và 20 bệnh nhân dưới 50 tuổi.

Bảng 4.1. Kích thước khoảng cách liên móc

Các chỉ số	Nhóm chứng trẻ	Nhóm chứng CT	MCI	AD
IUD (mm)	22,8 ± 3,7	27,4 ± 2,8	27,9 ± 4,7	29,4 ± 4,8
Khoảng IUD	(17,4 - 32,4)	(22.6-34.4)	(20,6-0,2)	(19,6-43,1)
IUD/ICW	0,17 ± 0,03	0,21 ± 0,02	0,21 ± 0,04	0,22 ± 0,03
IUD/vùng ICA1	0,19 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,05	0,26 ± 0,05
IUD/vùng não	0,25 ± 0,05	0,33 ± 0,04	0,34 ± 0,12	0,41 ± 0,08

Nguồn: theo nghiên cứu của Laakso, M.P và cộng sự (1995) ⁸⁵

Kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả này cho thấy khoảng cách liên móc ở nhóm chứng ngắn hơn so với nhóm bệnh AD sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Khoảng cách liên móc vượt quá giới hạn 30 mm ở 21/54 (37%) số bệnh nhân AD.

Về nghiên cứu khoảng cách liên móc và mức độ nặng về lâm sàng, nhóm nghiên cứu đã xác định chỉ số IUD trung bình của bệnh nhân AD với thang đánh giá sa sút trí tuệ trên lâm sàng (Clinical Dementia Rating scale) cho thấy ở bệnh nhân sa sút trung bình và nặng lần lượt là $28,9 \pm 1,7$ mm và $30,9 \pm 5,7$ mm. Giá trị của IUD chuẩn hóa và IUD hiệu chỉnh không khác nhau ở các nhóm bệnh nhân AD.

Theo nghiên cứu của Cheon JS và cộng sự ⁸⁶, đánh giá sự khác nhau giữa IUD giữa nhóm MCI, AD và người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy trị số trung bình của IUD ở nhóm AD là $(26,52 \pm 3,37$ mm) khác có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng $(24,35 \pm 2,91$ mm). Tuy nhiên không có sự khác nhau về chỉ số IUD giữa nhóm MCI $(25,60 \pm 2,66$ mm) và nhóm AD, và giữa nhóm MCI và nhóm chứng. Nhóm tác giả cũng cho rằng chỉ số IUD có thể chưa phải là giá trị hữu ích cho thực tế lâm sàng chẩn đoán bệnh AD.

Ngoại trừ kết quả nghiên cứu không nhất quán, một điều rõ ràng là các nghiên cứu bệnh học cho thấy các cấu trúc thùy thái dương trong, ví dụ như hải mã, vùng não khứu, đều thay đổi rất sớm ở bệnh AD, vì vậy IUD được kỳ vọng trở thành một công cụ hữu ích cho chẩn đoán sớm bệnh AD. Phân tích đường cong ROC, nhóm nghiên cứu của Saka và cộng sự⁵⁵ chứng minh được rằng giá trị điểm khác biệt rõ rệt là 28,3 mm có thể phân biệt đáng tin cậy giữa nhóm AD và MCI. Nhóm nghiên cứu này đã cho thấy đo đặc chỉ số IUD bằng thước trên các phim chụp CHT và đo đặc trên máy tính có mối tương quan chặt chẽ. Vì vậy, họ đã đề xuất ý tưởng bất cứ một thầy thuốc lâm sàng nào chăm sóc những bệnh nhân này có thể dễ dàng và đo gián tiếp chỉ số hữu ích này trên các bản in của các phim CHT thường quy.

Nghiên cứu của chúng tôi về khoảng cách liên móc và các chỉ số B cũng thu được các kết quả tương đồng với một số tác giả nói trên. Chỉ số IUD/BTD ở nhóm bệnh nhân AD lớn hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Như vậy chỉ riêng giá trị khoảng cách liên móc với giá trị tiêu chuẩn là 30 mm cũng có giá trị chẩn đoán tốt trong bệnh AD. Các chỉ số này có thể sử dụng để bổ sung cho nhau trong nghiên cứu và chẩn đoán bệnh AD.

4.2.4. Chỉ số Evan

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân AD có khoảng cách BTD trung bình 3,97; khoảng cách ICW trung bình 12,62; tỷ lệ E trung bình 0,29. Nhóm chứng có khoảng cách BTD trung bình là 3,57; khoảng cách ICW trung bình là 12,38; tỷ lệ E trung bình là 0,23. Khoảng cách BTD và tỷ lệ E trung bình của nhóm bệnh nhân AD cao hơn nhóm chứng (0,06) có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Theo tác giả⁸⁷ giới hạn của chỉ số E ở người cao tuổi khỏe mạnh là 0,29. Khi chỉ số E từ 0,3 trở lên có thể là dấu hiệu cho chẩn đoán AD. Tuy

nhiên chỉ số E tăng theo tuổi, người mắc bệnh AD và chỉ số E chung của phụ nữ thấp hơn nam giới ($p < 0,001$).

Tác giả Mengqui Liu⁸⁸ đã đo chỉ số E trên bệnh nhân AD; trên bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ là 0,29; nhóm người bình thường 70- 75 tuổi là 0,27. Đưa ra gợi ý về sàng lọc người có độ tuổi 70 – 75 có chỉ số E > 0,29 có thể gợi ý cho chẩn đoán AD.

Đánh giá tình trạng rộng não thất chủ yếu dựa trên kinh nghiệm của các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh. Chỉ số Evans (E), đã được đề xuất như là dấu hiệu của giãn rộng não thất với $E \geq 0.3$ được coi là một trạng thái bệnh lý.

4.3. Hình ảnh não của bệnh nhân trên chuỗi xung đặc biệt

4.3.1. Hình ảnh não của bệnh nhân Alzheimer trên Cộng hưởng từ khuếch tán

Trong những năm gần đây các tác giả nghiên cứu về cộng hưởng từ khuếch tán (CHTKT) để đánh giá sự tổn thương của chất trắng, chất xám trong chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý của não. Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình là một yếu tố tiên đoán nhạy cảm về sự tiến triển bệnh Alzheimer trên lâm sàng. Những phát triển trong công nghệ CHTKT đang cung cấp một cái nhìn mới về cả cơ chế sinh học thần kinh của lão hóa của chất trắng, chất xám và sự đóng góp tiềm năng của CHTKT trong việc chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer.

Đánh giá độ chính xác của CHTKT các tác giả thường kết hợp với các chẩn đoán khác như: đo Dịch não tủy bao gồm protein Tau, peptit amyloid beta hoặc protein sợi thần kinh, đánh giá gen tiền alen Apo lipoprotein E epsilon 4, gen tiền thân amyloid hoặc TREM2, đánh giá cùng Test MMSE hoặc kết hợp cùng với một kỹ thuật chụp cộng hưởng từ khác.

Hình ảnh cộng hưởng từ khuếch tán (CHTKT) là một công nghệ hình ảnh dựa trên hình ảnh gia tốc khuếch tán cộng hưởng từ, có thể thực hiện phân tích định lượng tính dị hướng của các phân tử nước theo các hướng khác nhau, để quan sát cấu trúc vi mô của mô một cách không xâm lấn. Vì vậy, hình ảnh khuếch tán có thể cung cấp thông tin về hướng sợi, tổn thương của

sợi và tính thấm màng mà không thể thu được từ CHT thông thường. Hình ảnh cộng hưởng từ khuếch tán cho phép lập bản đồ các thay đổi vi cấu trúc của Vật chất trắng trong quá trình phát triển, lão hóa và rối loạn thần kinh, Từ đó có thể suy ra độ khuếch tán trung bình (DM) và dị hướng phân đoạn (FA) là những thước đo mạnh mẽ nhất về dị hướng đo lường độ lệch so với khuếch tán đẳng hướng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân AD có hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình thấp hơn nhóm chứng trên các vị trí đo hồi hải mã phải 162.86; hồi hải mã trái 146.48; thùy thái dương phải 84.31; thùy thái dương trái 93.92; thùy đỉnh phải 104.36; thùy đỉnh trái 108.72; thùy trán phải 78.3 3; thùy trán trái 94.88; thùy chẩm phải 138.1; thùy chẩm trái 130.25. Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình của nhóm bệnh nhân AD thấp hơn so với nhóm chứng tại 10 vị trí đo có sự khác biệt với $p < 0,05$.

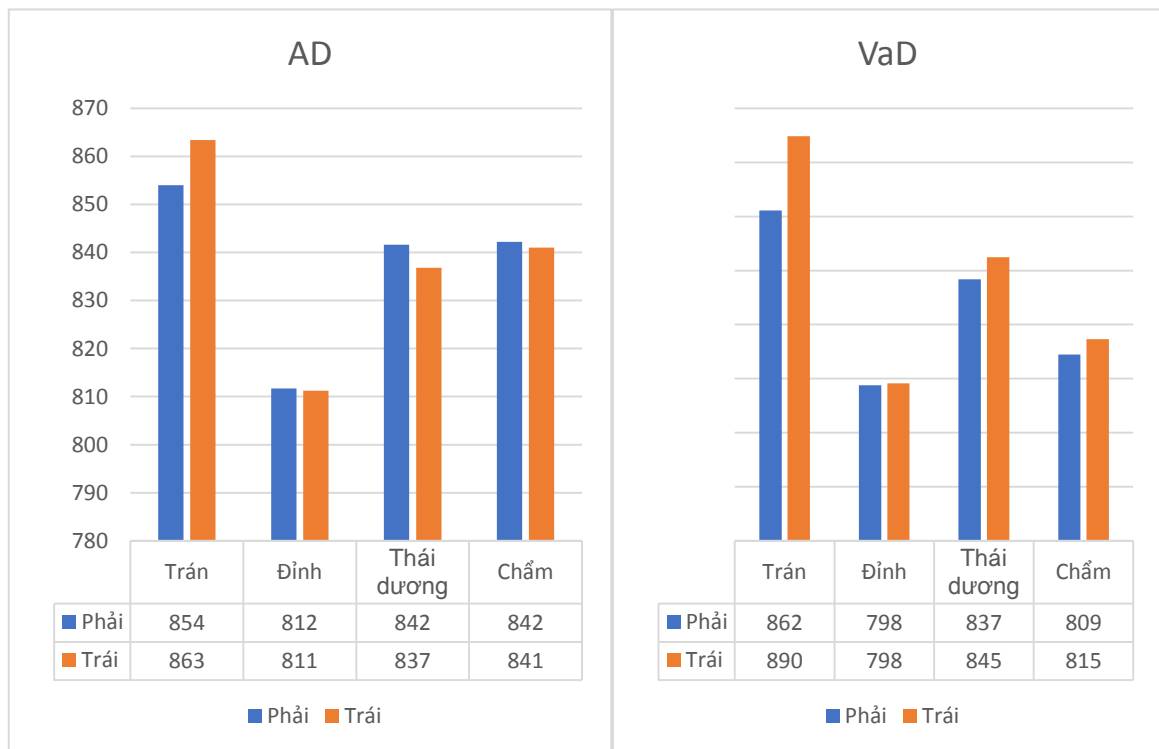
Khi so sánh cộng hưởng từ khuếch tán giữa bệnh nhân giảm trí tuệ do mạch máu và bệnh nhân AD tác giả Claudia Altamura và cộng sự⁸⁹ cũng đo được hệ số khuếch tán biểu kiến của bệnh nhân AD tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên kết quả này không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 4.2. So sánh hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình của bệnh nhân AD và bệnh nhân giảm trí tuệ do mạch máu

Thùy	AD		VaD	
	Phải	Trái	Phải	Trái
Trán	854.0 (86.5)	863.4 (76.1)	862.2 (119.1)	889.7 (217.7)
Đỉnh	811.7 (75.8)	811.2 (65.4)	797.5 (68.4)	798.3 (65.6)
Thái dương	841.6 (52.1)	836.8 (58.3)	836.8 (58.3)	844.9 (55.4)
Chẩm	842.2 (65.5)	841.0 (65.3)	808.9(54.6)	814.6(66.4)
P	> 0,05			

Nguồn: Theo tác giả Claudia Altamura

Đo hệ số ADC cộng hưởng từ khuếch tán trên toàn bộ não của bệnh nhân mắc bệnh AD với nhóm chứng tác giả Wang và cộng sự⁹⁰ cho kết quả ADC trung bình nhóm bệnh AD là 524 ± 93 nhóm chứng là 617 ± 114 , thấp hơn nhóm chứng 93 với độ tin cậy $p < 0,03$.



Biểu đồ 4.1. Biểu đồ so sánh hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình của bệnh nhân AD và bệnh nhân giảm trí tuệ do mạch máu

Sự phát triển của kỹ thuật chụp cộng hưởng từ có trọng số khuếch tán, nhạy cảm với những thay đổi cấu trúc vi mô không thể nhìn thấy bằng các kỹ thuật đo thể tích thông thường, đã dẫn đến một số nghiên cứu về hình ảnh khuếch tán ở AD; chúng chủ yếu tập trung vào những thay đổi chất trắng. Tuy nhiên, ở AD chất xám của não bị ảnh hưởng rất sớm, với các nghiên cứu bệnh lý cho thấy rằng những thay đổi chất xám có trước những thay đổi trong chất trắng.

Việc sử dụng các phép đo khuếch tán chất xám trong AD có thể cải thiện hiểu biết về thời gian và bản chất của những thay đổi thoái hóa thần

kinh có triệu chứng sớm nhất ⁹¹. Một số tác giả đã phát hiện những biến đổi chất xám tại một số vùng, tác giả Ryan ⁹² nghiên cứu về những người mang gen của bệnh Alzheimer gia đình thấy người mang gen đột biến (PMC), giảm MD ở hồi hải mã bên phải không phát hiện teo vùng não sau, tăng phân đoạn dị hướng (FA) ở đồi thị. Trong người mang gen của bệnh Alzheimer gia đình thì MD tăng. Tác giả Jacobs và cộng sự ⁹³ đã chỉ ra sự suy giảm khả năng khuếch tán của chất xám ở vùng sau gáy / vùng trước có thể là một quá trình cụ thể của bệnh và là một dấu ấn sinh học mới tiềm năng cho bệnh Alzheimer giai đoạn đầu. Tác giả Douaud và cộng sự ⁹⁴ chỉ ra tăng MD trung bình ở hồi hải mã trái và hạch nhân trái là dấu hiệu sinh học cho chẩn đoán sớm AD. Tác giả Kantarc và cộng sự ⁹⁵. So sánh nhóm suy giảm trí tuệ thể Lewy với bệnh AD đã cho thấy MD tăng trong hồi hải mã, hạch nhân, vùng não liên kết thái dương hàm, não sau. Đo MD làm tăng khả năng, xác định AD, chứng minh rằng các phép đo độ khuếch tán trên máy CHT khuếch tán là công cụ có giá trị để xác định bệnh Alzheimer.

CHT khuếch tán nâng cao đã bổ sung thêm những hiểu biết sâu sắc hơn về những thay đổi vi cấu trúc não liên quan đến tiền lâm sàng, tiền căn và AD có triệu chứng (Parente et al., 2008) ³².

Sự gián đoạn kết nối cấu trúc WM, liên quan đến sự thoái hóa sợi trục được myelin hóa và khớp thần kinh, ở bệnh nhân AD đã được chứng minh bằng cách sử dụng CHT khuếch tán và lý thuyết đồ thị. Mallio và cộng sự ⁹⁶, (2015) cho thấy hiện tượng lệch lạc xung quanh vỏ não và hồi hải mã ở bệnh nhân MCI và AD. Gần đây, Kim et al ⁹⁷ (2019) đánh giá dữ liệu theo chiều dọc của bệnh nhân AD tiền lâm sàng và phân tích mối tương quan giữa mạng lưới thần kinh WM và dấu ấn sinh học CSF của AD. Họ đã quan sát thấy mối liên quan giữa sự gia tăng những thay đổi theo chiều dọc trong kết nối WM và mức độ cao của dấu ấn sinh học CSF.

Đánh giá sự thay đổi tính khuếch tán trung bình trong chất trắng ở 64 người mang đột biến so với 45 người không mang gen. Tác giả Araque và cộng sự⁹⁸ đã xác định thời điểm sớm nhất mà tại đó có thể phát hiện được những thay đổi về độ khuếch tán trung bình bất thường trong chất mang đột biến. Tác giả đã đánh giá mối liên quan giữa độ khuếch tán trung bình và các dấu hiệu sinh học trong dịch não tủy của amyloid, tau, phosphoryl hóa-tau và TREM2 hòa tan, tức là dấu hiệu hoạt động của microglia. Kết quả cho thấy có sự tương tác đáng kể của tình trạng đột biến theo số năm ước tính kể từ khi bắt đầu có triệu chứng, tức là sự gia tăng mạnh hơn khả năng khuếch tán trung bình, trong chất trắng thành trước và trung gian ở người mang đột biến so với người không mang gen.

Bệnh Alzheimer (AD) theo truyền thống được coi là bệnh của chất xám (GM). Tác giả Amlien và cộng sự⁹⁹ đã xem xét các nghiên cứu sử dụng CHTKT để phát hiện các thay đổi WM trong AD, chứng minh mối quan hệ giữa sự gia tăng nồng độ protein Tau trong dịch não tủy và những thay đổi trong vi cấu trúc WM được chỉ số bởi CHTKT, điều này có thể chỉ ra rằng sự thoái hóa WM trong giai đoạn trước AD có liên quan đến tổn thương trực tiếp. Chúng tôi kết luận rằng CHTKT là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn cho AD. Tuy nhiên, cần có thêm nhiều nghiên cứu và xác nhận trước khi thực tế sử dụng thông tin này trong thực hành lâm sàng với từng bệnh nhân.

Khả năng ứng dụng lâm sàng của các kỹ thuật DWI trong AD, đặc biệt là CHTKT, vẫn còn hạn chế. Một số phát hiện CHTKT nhất quán đã được tìm thấy ở bệnh nhân AD, bất chấp những hạn chế được trích dẫn. Ví dụ, FA và ADC, các chỉ số về tính toàn vẹn của đường sợi, có thể được sử dụng làm dấu ấn sinh học AD. Cần có các nghiên cứu sâu hơn về CHTKT với thiết kế theo chiều dọc để điều tra AD và các chứng sa sút trí tuệ khác. Việc thiếu sử dụng thống nhất các phương pháp thu nhận và xử lý sau hình ảnh CHTKT tiêu

chuẩn cản trở việc so sánh kết quả giữa các trung tâm nghiên cứu khác nhau, nên để ứng dụng trong lâm sàng cần phải có thêm các nghiên cứu sâu rộng hơn về lĩnh vực này.

4.3.2. Hình ảnh não của bệnh nhân Alzheimer trên Cộng hưởng từ Phổ

Các nghiên cứu trong hai thập kỷ qua đã đánh giá vai trò của cộng hưởng từ phổ trong các bệnh lý rối loạn thoái hóa thần kinh. Các chất chuyển hóa trong não có thể thay đổi hoạt động theo các tình trạng bệnh lý khác nhau của quá trình tổn thương tế bào thần kinh như: tăng sinh thần kinh đệm, mất tính toàn vẹn của màng và thậm chí cả những thay đổi về viêm. Do đó, CHTP có tiềm năng phát hiện những thay đổi chuyển hóa sớm trong bệnh Alzheimer's. Trong khi CHT cấu trúc vẫn cho kết quả bình thường¹⁰⁰. Ngoài ra, CHTP là một kỹ thuật đơn giản, rẻ tiền và không có nguy cơ nhiễm xạ.

Quang phổ cộng hưởng từ cung cấp định lượng các chất chuyển hóa trong não, bao gồm N-acetyl-aspartate, myo-inositol, creatine và các hợp chất chứa choline...., Những đặc điểm này làm cho CHTP có thể là một dấu ấn sinh học tiềm năng có giá trị để thu hẹp khoảng cách giữa những thay đổi bệnh lý và lâm sàng biểu hiện của AD.

Kết quả đo cộng hưởng từ phổ các chất chuyển hóa trung gian tại thùy thái dương trên nhóm bệnh nhân AD thấy đỉnh NAA giảm trên cả não phải (1,9707; 2,1856) và não trái (1,9827; 2,1986) so với nhóm chứng, tương tự hồi hải mã ở nhóm bệnh nhân AD chúng tôi thấy đỉnh NAA giảm trên cả não phải (1,9722; 2,2282) và não trái (1,9785; 2,2414) so với nhóm chứng.

Kết quả này cũng giống kết quả của hầu hết các tác giả khác khi nghiên cứu cộng hưởng từ phổ trên bệnh nhân AD đều cho rằng giảm NAA là một trong những phát hiện chính được báo cáo trong AD ở thùy thái dương giữa, hồi hải mã và hồi não sau^{101, 102, 103, 104 105, 106, 107}.

Tác giả Modrego, P. J. và cộng sự¹⁰⁸, đo tại thùy đỉnh cũng có kết quả tương tự của các bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ chuyển sang AD thấy NAA của bệnh nhân tại thùy đỉnh giảm rõ rệt so với nhóm chứng.

Mặc dù giảm NAA là một đặc điểm được nhiều tác giả thừa nhận trong AD, nhưng kết quả không nhất quán ở những người bị suy giảm nhận thức nhẹ (MCI). Một số nghiên cứu tuyên bố sự khác biệt đáng kể về giảm mức độ NAA trong các trường hợp MCI so với nhóm chứng, trong khi những người khác tìm thấy sự khác biệt giữa MCI và AD nhưng không thấy sự khác biệt giữa nhóm MCI và nhóm chứng^{101, 104}.

Đỉnh phổ của myoinositol (mI) trong nghiên cứu của chúng tôi đo trên 2 vị trí thùy thái dương và hồi hải mã đều thấy tăng trên cả hai bán cầu não phải và trái. Kết quả này cũng giống với phần lớn các nghiên cứu trước đây, các tác giả cho rằng tăng myoinositol ở một số vùng não được coi là một đặc điểm giúp chẩn đoán sớm AD^{109, 101, 110, 31}. mI là một dấu hiệu thần kinh đệm và sự gia tăng mức độ mI có thể một dấu hiệu của sự gia tăng nội dung, kích thước và kích hoạt thần kinh đệm. Tăng mI được giả định là là một sự kiện sớm trong quá trình bệnh lý AD và có thể xảy ra trước sự giảm NAA. Điều này có nghĩa là tăng sinh thần kinh đệm có thể xảy ra trước khi bị rối loạn chức năng thần kinh trong quá trình AD^{111, 105, 112}.

Kết quả nghiên cứu về Cr trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Cr trung bình đều tăng tại tất cả các vị trí đo tại thùy thái dương và hồi hải mã. Kết quả này cũng giống kết quả của một số tác giả cũng nhận định rằng Cr tăng trên bệnh nhân AD và suy giảm nhận thức nhẹ so với người bình thường. Tuy nhiên một số nghiên cứu lại cho kết quả trái ngược là Cr giảm ở bệnh nhân với AD so với nhóm chứng khỏe mạnh³¹ và một số khác cho rằng đỉnh Cr thường là ổn định.

Đỉnh nồng độ các chất Cho trong nghiên cứu của chúng tôi thấy tăng tại các điểm đo thùy thái dương và hồi hải mã cả 2 bên não phải và trái. Một số tác giả khác thấy có sự gia tăng Choline (Cho) ở não sau^{110, 113} và không có sự thay đổi trong quá trình theo dõi tiến triển của bệnh bằng chụp CHTP^{109, 114}. Cho trong cộng hưởng từ phổ là sản phẩm của sự phân hủy màng phosphotidylcholine và độ cao của nó trong các trường hợp AD có thể là hậu quả của việc tăng chu chuyển màng thứ phát sau tổn thương và thoái hóa thần kinh. Ngoài ra, đỉnh Cho tăng lên có thể là do một cơ chế bù đắp để khắc phục sự thâm hụt trong sản xuất acetylcholine trong AD bằng cách tăng sự di hóa của màng phosphotidylcholine để cung cấp Cho¹¹⁵ tự do. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu không tìm thấy bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào ở mức độ Cho giữa AD và nhóm chứng^{116, 117}. Các nghiên cứu này không tìm thấy bất kỳ thay đổi nào của Cho được đo ở thùy thái dương hoặc hồi hải mã. Để giải thích cho sự khác nhau giữa các kết quả nghiên cứu, các tác giả đưa ra giả thuyết về cơ chế bù trừ bằng cách điều tiết của choline transferase trong các trường hợp MCI ổn định¹⁰².

Đỉnh các chất chuyển hóa trung gian trung bình trên cả não phải và trái còn lại là Lip, Lac, Glx, Ala trong nghiên cứu của chúng tôi tại thùy thái dương và hồi hải mã trên nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng không có sự khác biệt.

Điều này cũng tương tự một số các nghiên cứu khác không xác định được bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào về mức độ Glx giữa nhóm AD và nhóm chứng¹¹⁸. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác khi tiến hành khảo sát đỉnh Glx đã báo cáo mức độ Glx giảm trên bệnh nhân AD so với nhóm chứng ở chất trắng vùng sau chẩm^{119, 120}. Giảm nồng độ Glx trong AD cũng được phát hiện ở vỏ não trước, hồi hải mã¹²¹, thùy thái dương giữa¹²².

Tác giả Rupsingh và cộng sự¹²³ sử dụng CHTP để so sánh nồng độ chất chuyển hóa ở hồi hải mã giữa các đối tượng người cao tuổi bình thường (NEC) và các đối tượng mắc AD. Các đối tượng bị AD giảm glutamate (Glu) cũng như giảm tỷ lệ Glu / creatine (Cr), Glu / myo-inositol (mI), Glu / N-acetylaspartate (NAA) so với nhóm người cao tuổi bình thường. Do đó, giảm Glu ở hồi hải mã có thể là một chỉ báo của AD.

Giới hạn của các kỹ thuật CHTP hiện tại là một lời giải thích khả dĩ cho những xung đột này các kết quả. Glutamate (Glu) phổ biến nhất và là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính trong hệ thần kinh trung ương¹²⁴. Glutamine (Gln) là sản phẩm của quá trình chuyển đổi Glu trong tế bào thần kinh tiền synap. Chu kỳ liên tục của Glu - Gln làm trung gian dẫn truyền thần kinh glutamatergic¹²⁵. Với kỹ thuật CHTP hiện tại, thật khó để tách Glu khỏi Gln, do đó sự kết hợp 2 nồng độ này được đo bằng Glx, thậm chí tách đỉnh Glx khỏi các chất chuyển hóa khác và định lượng Glx trong cả cá thể bình thường và cá thể bị bệnh được chứng minh là khó khăn với CHTP từ trường thấp.

Để hạn chế sự sai sót do đo các chất chuyển hóa đơn lẻ, chúng tôi tiến hành đo chỉ số NAA/Cr tại thùy thái dương và hồi hải mã. Tỷ số NAA/Cr của nhóm bệnh nhân AD tại thùy thái dương và hồi hải mã đều thấp hơn nhóm chứng cả bên phải và bên trái. Điều này phù hợp với hầu hết các nghiên cứu vì tỷ lệ NAA giảm và Cr tăng lên tỷ số luôn giảm.

Tỷ lệ NAA trên Creatine (NAA / Cr) đã được đánh giá riêng biệt các vùng não cũng như toàn bộ não¹²⁶, NAA / Cr giá trị tại hồi hải mã đã được đánh giá là có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất để phân biệt AD với nhóm chứng¹¹⁴.

Tác giả Modrego, P. J. và cộng sự¹⁰⁸, đo tại thùy đỉnh cũng có kết quả tương tự của các bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ chuyển sang AD thấy chỉ

số NAA/Cr giảm. Tỷ lệ (NAA / Cr) ở thùy đỉnh hai bên vỏ não là 1,38 ở người tiến triển so với 1,49 ở người không tiến triển thành AD ($p < 0,0001$). Tỷ lệ NAA/Cr bằng hoặc thấp hơn 1,43 trong khu vực này được dự đoán tiến triển thành AD có thể xảy ra ở độ nhạy 74,1% và độ đặc hiệu 83,7%. Tác giả Zou và cộng sự¹²⁷ đánh giá CHTP ở vùng sau chẩm cho thấy tỷ lệ NAA/Cr giảm đáng kể ở nhóm AD (1,43 +/- 0,1) so với nhóm chứng (1,49 +/- 0,0) sự khác biệt với $P < 0,05$.

Cộng hưởng từ phổ là một kỹ thuật không xâm lấn cho phép phát hiện một số chất chuyển hóa từ các vùng nghiên cứu được xác định rõ trong não người. Tác giả Gao, F và cộng sự¹⁰³ đã tổng hợp các thay đổi và những phát hiện của cộng từ phổ trong những năm gần đây như sau: tất cả các tác giả đều khẳng định có NAA giảm trên bệnh nhân AD, ml phần lớn tác giả khẳng định tăng, một số tác giả thấy không thay đổi hoặc không đánh giá, Cr và Glx thì không nhất quán một số tác giả thấy tăng, một số thấy giảm và một số không thay đổi, sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu, thời điểm, kỹ thuật và vị trí đo khác nhau trên não.

Nói chung, các nghiên cứu về cộng hưởng từ phổ đã phát hiện thấy giảm NAA, tăng myo-inositol ở cả bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ và bệnh Alzheimer, và sự khác biệt rõ rệt giữa bệnh Alzheimer với suy giảm nhận thức nhẹ.

Bảng 4.3. Tổng hợp kết quả các nghiên cứu CHTP của tác giả Gao, F¹⁰³

STT	Tác giả	CHT	Đối tượng	Kết quả
1	Watanabe et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓ mI ↑ TMA ↓ tCr ↓
2	Kantarci et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ mI ↑ TMA ↔
3	Block et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ TMA ↔
4	Kantarci et al	1.5; 3.0	AD, MCI	NAA ↓ mI ↑ TMA ↑ Glx ↔
5	Chantal et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ TMA ↓ mI ↑
6	Hattori et al	3.0	AD, NC	NAA ↓ Glx ↓
7	Jessen et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ TMA ↔ tCr ↔
8	Garcia Santos et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓ TMA ↔ mI ↔
9	Hancu et al	3.0	AD, NC	NAA ↓ Glu ↔
10	Dixon et al	2.0	AD, NC	NAA ↓
11	Schott et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ mI ↑ TMA ↔
12	Antuono et al	0.5	AD, NC	NAA ↓ mI ↑ TMA ↔ Glx ↓
13	Godbolt et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ mI ↑
14	Jessen et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓ TMA ↓ tCr ↓
15	Siger et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓ mI ↑
16	Ackl et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓ mI ↑
17	Falini et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓
18	Frederick et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓ mI ↔ TMA ↔
19	Christiansen et al	1.5	AD, NC	T2 values ↓
20	Chantal et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓ TMA ↓ mI ↑
21	Huang et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ mI ↑ TMA ↔ tCr ↑
22	Schuff et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ TMA ↔ tCr ↔
23	Parnetti et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ TMA ↔ mI ↑ tCr ↔
24	Frederick et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ TMA ↔
25	Jessen et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ TMA ↓
26	Rose et al	2.0	AD, NC	NAA ↓ mI ↑ TMA ↔ tCr ↔
27	Kantarci et al	1.5	AD, MCI, NC	NAA ↓ mI ↑ TMA ↑
28	Haley et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ TMA ↔
29	MacKay et al	2.0	AD, NC	NAA ↓ TMA ↑
30	Schuff et al	1.5	AD, NC	NAA ↓ mI ↑ TMA ↑

Nghiên cứu sử dụng quang phổ cộng hưởng từ proton (CHTP) có thể làm sáng tỏ những thay đổi của chất chuyển hóa đại diện cho sự thoái hóa sớm ở bệnh Suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), một giai đoạn sớm của chứng sa sút trí tuệ. Tác giả Tumaní và cộng sự³¹ xác định các mô hình thay đổi chất chuyển hóa trên bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ với tổng số 607 bệnh nhân MCI và 862 đối chứng khỏe mạnh. NAA liên tục làm giảm ở não sau, hồi hải mã và chất trắng vùng não sau. Nồng độ Creatine (Cr) bị giảm ở vùng hải mã và chất trắng vùng não sau. Nồng độ Choline (Cho) giảm ở vùng hải mã trong khi tỷ lệ Cho / Cr tăng lên trong vùng não sau. Nồng độ myo-inositol (mI) được tăng lên trong vùng não sau và tỷ lệ mI / Cr được tăng lên ở vùng hải mã. Tỷ lệ NAA / mI đã giảm trong não sau. NAA có thể là dấu hiệu đáng tin cậy nhất của rối loạn chức năng não trong suy giảm nhận thức nhẹ mặc dù mI, Cho và Cr cũng có thể góp phần vào điều này.

Tác giả Rupsingh và cộng sự¹²³ sử dụng CHTP để so sánh nồng độ chất chuyển hóa ở hồi hải mã giữa các đối tượng người cao tuổi bình thường (NEC) và các đối tượng mắc MCI và AD. Các đối tượng bị AD giảm glutamate (Glu) cũng như giảm tỷ lệ Glu / creatine (Cr), Glu / myo-inositol (mI), Glu / N-acetylaspartate (NAA) và NAA / Cr so với NEC. Đối tượng bị AD cũng có tỷ lệ Glu / mI giảm so với MCI. Không có sự khác biệt giữa các đối tượng với MCI và NEC. Giảm NAA/Cr có tương quan với chức năng nhận thức, triệu chứng hành vi và chứng sa sút trí tuệ, do sự tiến triển của bệnh Alzheimer bắt đầu từ hàng thập kỷ trước khi được chẩn đoán lâm sàng. Do đó, ngoài NAA / Cr, giảm Glu ở hồi hải mã có thể là một chỉ báo của AD.

Tác giả Zhu và cộng sự¹²⁸ nghiên cứu quang phổ cộng hưởng từ (MR) về bệnh Alzheimer (AD) báo cáo giảm N-acetyl aspartate (NAA) và tăng myo-Inositol (mI) chủ yếu khu trú ở vùng chất xám thùy đỉnh.

Trong bài nghiên cứu tổng quan về ứng dụng cộng hưởng từ phổ trên lâm sàng tác giả Faghihi và cộng sự¹²⁹ cũng đưa ra kết luận giảm NAA là tỷ lệ phổ biến nhất được phát hiện bởi 1H-CHTP ở bệnh nhân AD. Giảm tỷ lệ NAA / Cr trong đánh giá bệnh của AD là một phát hiện thường xuyên, đặc biệt là ở các vùng thái dương, vùng não sau, vùng thái dương hàm và các thùy chẩm, Nồng độ Cho thay đổi không nhất quán ở bệnh nhân AD, nồng độ mI đã thể hiện sự gia tăng, đặc biệt là ở thùy thái dương, chất trắng ở thùy đỉnh và đôi khi ở thùy trán. Một số nghiên cứu báo cáo sự về giảm nồng độ Glx ở màng não sau và thùy thái dương của bệnh nhân AD so với người khỏe mạnh.

Tác giả Weiss và cộng sự¹³⁰ nghiên cứu trên 37 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, 31 bệnh nhân sa sút trí tuệ và 13 đối tượng bị suy giảm nhận thức. Hình ảnh cộng hưởng từ đánh giá teo não phối hợp với cộng hưởng từ phổ. Nồng độ N-acetylaspartate giảm đáng kể ($p < 0,05$) được tìm thấy ở cả bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer và bệnh nhân sa sút trí tuệ so với nhóm suy giảm nhận thức. Tỷ lệ N-acetylaspartate / creatine và N-acetylaspartate / myo-inositol thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân Alzheimer so với bệnh nhân sa sút trí tuệ và bệnh nhân suy giảm trí nhớ. Tỷ lệ N-acetylaspartate / creatine và N-acetylaspartate / myo-inositol có tương quan tỷ lệ thuận với mức độ teo não.

Nghiên cứu này chỉ ra rằng các thông số quang phổ cộng hưởng từ proton có thể cung cấp thêm thông tin trong việc phân biệt giữa bệnh Alzheimer, chứng mất trí nhớ do thiếu máu cục bộ vùng dưới vỏ và suy giảm nhận thức. Do đó, phương pháp này có thể góp phần chẩn đoán thường quy chứng sa sút trí tuệ.

Thu thập dữ liệu về chất chuyển hóa cộng hưởng từ phổ trên hồi hải mã ở người cao tuổi, bình thường và mắc bệnh Alzheimer (AD) tác giả Engelhardt và cộng sự⁴³ nghiên cứu trên 20 người cao tuổi bình thường và 40 bệnh nhân mắc AD. Xác định các chất chuyển hóa: N-acetylaspartate (Naa),

choline (Cho), creatine (Cr), myo-inositol (mI). Nghiên cứu cho thấy giảm Naa, tăng mI và tỷ lệ mI / Naa, và kết quả không nhất quán đối với Cho. Các kết quả hiện tại có thể được sử dụng như một công cụ hữu ích để phát hiện những thay đổi bệnh lý của vùng hồi hải mã trong AD, cho phép độ chính xác cao hơn và chẩn đoán sớm hơn bệnh này.

Cơ sở việc áp dụng quang phổ cộng hưởng từ proton không xâm lấn (1H-CHTP) có thể xác định được những thay đổi trong chất chuyển hóa trong não ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (AD) Wang và cộng sự¹³¹ đã đánh giá liệu những chất chuyển hóa này có thể đóng vai trò là dấu ấn sinh học để chẩn đoán AD hay không? Tác giả đã phân tích và tổng hợp trên 38 nghiên cứu về CHTP cho thấy N-acetyl aspartate (NAA) ở bệnh nhân AD giảm đáng kể ở vùng vỏ não sau và hồi hải mã hai bên. Tỷ lệ NAA/Cr (creatine) giảm rõ rệt trong vỏ não sau. Đồng thời, tỷ lệ myo-inositol (mI) / Cr tăng đáng kể ở vỏ não sau. Dữ liệu nghiên cứu chỉ ra rằng NAA, mI và tỷ lệ NAA / Cr có thể là dấu hiệu sinh học tiềm ẩn của rối loạn chức năng não ở những đối tượng AD. Những thay đổi về Choline (Cho) / Cr và mI / NAA cũng có thể góp phần vào quá trình chẩn đoán. Tóm lại, kết quả của phân tích tổng hợp của tác giả cho thấy những thay đổi mạnh mẽ về chất chuyển hóa ở vùng não sau, hồi hải mã hai bên và thùy thái dương ở bệnh nhân AD. Mặc dù Cho / Cr, mI / Cr, và mI / NAA có thể góp phần chẩn đoán sớm AD, NAA / Cr có thể là điểm đánh dấu đáng tin cậy nhất để nâng cao độ chính xác của việc phân biệt bệnh nhân AD với các nhóm chứng. Thay đổi nồng độ NAA cũng có thể cải thiện độ tin cậy và độ chính xác của CHTP cho mục đích chẩn đoán này.

Nghiên cứu sự khác biệt của các chất chuyển hóa ở hồi hải mã và thùy trán ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ và suy giảm nhận thức liên quan đến trầm cảm Kotb và cộng sự¹³² nghiên cứu trên 85 đối tượng. Bệnh nhân MCI và AD có tỷ lệ NAA và NAA / Cr ở hồi hải mã và

thùy trán thấp hơn so với bệnh nhân trầm cảm và nhóm chứng bình thường. Tỷ lệ NAA và NAA / Cr của vùng hải mã có thể giúp phân biệt giữa MCI và suy giảm nhận thức liên quan đến trầm cảm.

Zou, JX và cộng sự¹²⁷ nghiên cứu khảo sát sự thay đổi nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trên cộng hưởng từ phổ trong vùng hồi đai sau của bệnh nhân bị Alzheimer. Hình ảnh cộng hưởng từ phổ ở vùng não sau cho thấy có sự giảm đáng kể tỷ số NAA/Cr trong nhóm bệnh Alzheimer. Ngoài ra, tỉ số MI/Cr và Cho/Cr cao hơn so với nhóm chứng ở bệnh nhân Alzheimer.

Glodzik và cộng sự¹³³ phân tích đường cong ROC cho thấy nồng độ NAA trong các phần não có độ nhạy 70,5% và đặc hiệu 84,3% để phân biệt bệnh nhân Alzheimer với người bình thường. Nó cũng cho thấy giảm nồng độ NAA trên toàn não như là một dấu hiệu tiềm năng của việc chẩn đoán bệnh lý Alzheimer sớm.

Tác giả Waragai và cộng sự¹³⁴ đã sử dụng một phương pháp sàng lọc AD tiền lâm sàng. Tổng cộng 289 người lớn tuổi tham gia có nhận thức bình thường được theo dõi lâm sàng để phân tích các chất chuyển hóa CHTP, bao gồm N-acetyl aspartate (NAA) và myo-inositol (MI) ở vỏ não sau (PCC) trong 7 năm. Tỷ lệ NAA / MI của PCC trong các nhóm AD, MCI và DLB đã giảm đáng kể so với những người tham gia duy trì nhận thức bình thường từ ban đầu đến 7 năm sau. Kết quả này cho thấy người cao tuổi có nhận thức bình thường với tỷ lệ NAA / MI thấp trong PCC có thể có nguy cơ tiến triển thành AD lâm sàng. Do đó, tỷ lệ NAA / MI trong PCC được đo bằng CHTP 1H thông thường nên được xem xét lại như một dấu hiệu sàng lọc bổ trợ có thể có của AD tiền lâm sàng trong thực hành lâm sàng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với phần lớn kết quả nghiên cứu của các tác giả khác, chỉ ra rằng NAA, NAA/Cr giảm tại thùy thái dương và hồi hải mã, Myo. Cr và Cho tăng tại các điểm đo sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các chất chuyển hóa khác như: Lip, Lac, Glx, Ala không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Với tuổi thọ ngày càng cao, việc chẩn đoán và điều trị sớm bệnh Alzheimer đã trở nên quan trọng trong việc chăm sóc sức khỏe cộng đồng, chẩn đoán sớm ngay từ các giai đoạn tiền lâm sàng đem lại một ý nghĩa vô cùng to lớn. Đã có nhiều nghiên cứu về CHTP trong các rối loạn thoái hóa thần kinh và đặc biệt là bệnh Alzheimer, nhưng công dụng của nó đã bị cản trở do thiếu các kỹ thuật tiêu chuẩn trong các nghiên cứu và dữ liệu hạn chế về mối liên quan giữa mức độ chất chuyển hóa trong CHTP và những thay đổi bệnh lý của AD.

Mặc dù kết quả của các nghiên cứu CHTP ban đầu ở AD rất hứa hẹn, nhưng vẫn còn gây tranh cãi cho chẩn đoán ở giai đoạn đầu của bệnh, đặc biệt đối với các chất chuyển hóa như Cho và Glx. Sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu về tiêu chí lựa chọn, sự khác biệt về kỹ thuật thu thập dữ liệu, về vị trí đo, nồng độ chất chuyển hóa, không có đối chứng với cộng hưởng từ cấu trúc nên các kết quả nghiên cứu không đồng nhất. Tuy nhiên đây cũng là một phương pháp không xâm lấn, không nhiễm xạ, sẵn có và rẻ tiền để giúp chẩn đoán sớm bệnh AD.

4.3.3. Hình ảnh não của bệnh nhân Alzheimer trên Cộng hưởng từ tưới máu

Những phát hiện gần đây cho thấy có sự thay đổi huyết động trước khi vỏ não teo đi đã dẫn đến sự quan tâm mạnh mẽ đến việc phát triển một phương pháp thay thế không xâm lấn để đo tình trạng huyết động. Chụp cộng hưởng từ (CHT) cung cấp phép đo lưu lượng máu não không xâm lấn bằng cách đánh dấu từ tính cho máu trong các động mạch nuôi não chính và sau đó phát hiện tuần hoàn trong mô não¹³⁵. Sự phát triển của máy chụp CHT, các phương pháp cải tiến để khử nhiễu và cải thiện trình tự ghi nhận tăng cường

chất lượng hình ảnh. Một phát hiện chung qua các nghiên cứu về cộng hưởng từ tưới máu là chỉ số CBF bị giảm ở các thùy não trước, thùy đỉnh và thái dương, vùng trán và vùng chẩm hai bên.

Tiến hành đánh giá hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu tại các thùy não bệnh nhân AD và nhóm chứng chúng tôi đo được kết quả:

Bảng 4.4. Chỉ số CBF trên các thùy nghiên cứu (ml/100g/phút)

	Thùy	AD	Nhóm chứng	p
Thái dương	Phải	32,408 ± 4,541	50,517 ± 5,711	0,000
	Trái	32,435 ± 4,446	50,694 ± 5,394	0,000
Đỉnh	Phải	35,2716 ± 3,4599	52,5700 ± 1,8187	0,000
	Trái	35,2751 ± 3,4574	52,8994 ± 0,7991	0,000
Chẩm	Phải	29,997 ± 3,292	45,854 ± 2,089	0,000
	Trái	30,050 ± 3,278	45,893 ± 2,059	0,000
Trán	Phải	30,359 ± 2,806	52,833 ± 0,793	0,000
	Trái	30,381 ± 2,843	52,915 ± 0,785	0,000
Hải mã	Phải	29,144 ± 4,420	48,010 ± 1,515	0,000
	Trái	29,179 ± 4,424	48,168 ± 1,494	0,000

Chỉ số CBF trung bình tại thùy thái dương phải và trái trong nhóm nghiên cứu thấp hơn 18,109 và 18,259; thùy đỉnh phải và trái thấp hơn 17,2984 và 17,6243; thùy chẩm phải và trái thấp hơn 15,857 và 15,843; thùy trán phải và trái thấp hơn 22,474 và 22,534; hồi hải mã phải và trái thấp hơn 18,866 và 18,989 so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự Tác giả Huang và cộng sự⁴⁵ nghiên cứu trên 50 bệnh nhân AD và 30 bệnh nhân nhóm chứng. Cả 2 nghiên cứu đều nhận thấy lưu lượng máu não CBF ở nhóm bệnh nhân AD thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng tại các khu vực đo. Chỉ số CBF trên bệnh nhân

AD của tác giả Huang cao hơn chỉ số CBF trên nhóm bệnh nhân AD của chúng tôi, sự khác biệt này có thể khác biệt do cách thức đo, tiêm thuốc, các thể hệ máy và hãng sản xuất máy khác nhau ngoài ra cần phải xem xét đến các điểm đo khác nhau trên não.

Bảng 4.5: Sự khác biệt giữa rCBF của bệnh nhân AD và nhóm chứng

TT	Thùy	AD	NC	p
1	Toàn bộ não	40.4 ± 9.76	47.1 ± 7.13	0,01
2	Trán	44.6 ± 10.4	50.6 ± 7.01	0,01
3	Thái dương	40.0 ± 9.23	43.8 ± 5.29	0,01
4	Chẩm	34.0 ± 10.1	43.2 ± 9.23	0,01
5	Đỉnh	37.9 ± 10.7	46.2 ± 8.61	0,01

Nguồn: Theo tác giả Huang và cộng sự⁴⁵

Tương tự tác giả Dai và cộng sự¹³⁶ nghiên cứu lưu lượng máu vùng não (rCBF) trên bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) và bệnh Alzheimer (AD) bằng chụp cộng hưởng từ tưới máu. rCBF được đánh giá ở 38 người đối chứng, 29 bệnh nhân MCI và 37 bệnh nhân AD. Cũng cho một kết quả tương tự CBF giảm trên bệnh nhân AD so với nhóm chứng tại các điểm đo.

Bảng 4.6: Thay đổi rCBF trên nhóm chứng, suy giảm nhận thức nhẹ và AD

TT	Thùy	NC	MCI	AD	P
1	Não sau L	61,15 ± 20,517	47,70 ± 15,80	46,36 ± 15,90	0,01
2	Não trước R	48,74 ± 16,71	55,66 ± 15,55	65,41 ± 18,95	0,02
3	Hải mã L	42,11 ± 10,19	59,63 ± 17,26	42,73 ± 13,03	0,001
4	Thùy đỉnh L	52,88 ± 18,06	49,98 ± 15,48	37,01 ± 12,30	0,001
5	Thùy trán L	48,47 ± 17,38	45,64 ± 16,83	33,79 ± 12,07	0,001
6	Thái dương L	51,12 ± 18,92	44,75 ± 15,62	36,03 ± 8,69	0,001

Nguồn: Theo tác giả Dai và cộng sự¹³⁶

Tác giả Mak và cộng sự¹³⁷ đã sử dụng kết hợp chụp cộng hưởng từ cấu trúc để đánh giá tình trạng teo thái dương giữa và chụp cộng hưởng từ tưới máu ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (AD). Nhằm phát hiện các bất thường trong tưới máu não ở bệnh nhân AD. Sự kết hợp giữa đo thể tích hồi hải mã và lưu lượng máu não mang lại độ chính xác cao hơn so với một trong hai phương pháp khi phân biệt bệnh nhân AD với người lớn tuổi có nhận thức bình thường. Kết quả thể tích hồi hải mã bên phải, bên trái và chỉ số CBF ở bệnh nhân AD thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng. Cho thấy việc kết hợp đo thể tích hồi hải mã và chỉ số CBF có thể củng cố thêm giá trị trong việc phân biệt bệnh nhân AD với người cao tuổi có nhận thức bình thường.

Roher và cộng sự¹³⁸ tiến hành đo lưu lượng máu não. Kết quả nhóm AD có lưu lượng máu não thấp hơn 20% so với nhóm người cao tuổi khỏe mạnh và những giá trị này có tương quan trực tiếp với áp lực mạch và các test nhận thức. Nhóm AD có áp lực mạch thấp hơn đáng kể so với người cao tuổi khỏe mạnh (AD trung bình 48, Người cao tuổi trung bình 71).

Sự chuyển đổi từ nhận thức bình thường sang AD có liên quan đến các quá trình bệnh lý huyết động trong não, và điều này được phản ánh bởi cả giảm và tăng trong rCBF. Tăng rCBF gợi ý một quá trình bù trừ tế bào và mạch máu liên quan đến AD mới bắt đầu.

Tác giả Binnewijzend (2014) và cộng sự¹³⁹ phân tích hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu não của 20 bệnh nhân FTD, 14 bệnh nhân DLB, 48 bệnh nhân AD và 50 bệnh nhân đối chứng. đo các chỉ số CBF trong khu vực các phân tích đã được hiệu chỉnh về tuổi và giới tính. Thấy chỉ số CBF trên bệnh nhân AD thay đổi theo khu vực, CBF giảm ở tất cả các vùng đặc biệt là ở các vùng não sau. Bệnh nhân DLB cho thấy giá trị CBF thấp nhất trong toàn bộ não, nhưng CBF tạm thời vẫn được bảo toàn. Giá trị CBF vỏ não thấp nhất ở thùy trán trên bệnh nhân FTD.

Alex và cộng sự¹⁴⁰, nghiên cứu các bất thường về tưới máu ở 19 bệnh nhân AD, 24 bệnh nhân MCI và với 24 người cao tuổi khỏe mạnh. Kết quả cho thấy tưới máu thấp hơn ở bệnh nhân MCI và AD ở thùy đỉnh, thái dương giữa cũng như ở thùy chẩm.

Tác giả Wolters và cộng sự¹⁴¹ nghiên cứu từ năm 2005 đến năm 2012, bằng đo lưu lượng máu não cộng hưởng từ tương phản pha 2 chiều nhằm xác định mối liên quan của tưới máu não (mL / 100mL / phút) với nguy cơ sa sút trí tuệ. Trong số 4759 người tham gia thời gian theo dõi trung bình là 6,9 năm, 123 người tham gia đã phát triển chứng sa sút trí tuệ (97 bệnh Alzheimer). Tưới máu não thấp hơn có liên quan đến nguy cơ sa sút trí tuệ, mắc Alzheimer cao hơn. Giảm tưới máu não có liên quan đến sự suy giảm nhận thức nhanh chóng và tăng nguy cơ sa sút trí tuệ trong dân số nói chung.

Ngày càng có nhiều công nhận rằng giảm tưới máu não có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của bệnh Alzheimer (AD), liên quan đến việc đo lưu lượng máu não (CBF) như một dấu ấn sinh học có thể có của AD. Khả năng xác định các dấu hiệu sớm nhất và đáng tin cậy nhất của sự suy giảm nhận thức mới bắt đầu và các triệu chứng lâm sàng là rất quan trọng để phát triển các chiến lược và can thiệp phòng ngừa hiệu quả cho AD. Chụp cộng hưởng từ ghi nhận vòng quay động mạch (ASL) (CHT) đo lường CBF bằng cách ghi nhận từ tính nước trong động mạch và sử dụng nó như một chất đánh dấu nội sinh. Các nghiên cứu sử dụng ASL CHT ở người chỉ ra rằng những thay đổi CBF xuất hiện vài năm trước khi phát triển các triệu chứng lâm sàng của AD. Hơn nữa, CBF được đo bằng ASL đã được chứng minh để phân biệt giữa những người bình thường về mặt nhận thức, người lớn có nguy cơ mắc AD và những người được chẩn đoán mắc AD. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng CBF thậm chí có thể nhạy cảm để dự đoán sự suy giảm nhận thức và chuyển đổi thành suy giảm nhận thức nhẹ và AD theo thời gian.

Tóm lại, bằng chứng cho thấy những thay đổi sớm trong CBF như một dấu ấn sinh học hữu ích, có thể xuất hiện sớm hơn cả sự tích lũy amyloid β . CHT tưới máu là một phương pháp không xâm lấn, đáng tin cậy và đầy hứa hẹn với tiềm năng như là một công cụ lâm sàng trong tương lai để chẩn đoán AD trên lâm sàng.

4.4. Sự biến đổi các chuỗi xung cộng hưởng từ não ở bệnh nhân Alzheimer theo các biến số tuổi, giới, mức độ bệnh

4.4.1. Các biến đổi hình thái

Chuỗi xung T1 3D đã cho chúng ta thấy sự thay đổi rõ rệt về hình thái não trên bệnh nhân AD như: điểm MTA, thể tích hồi hải mã, khoảng cách IUD, khoảng cách BTD chỉ số B và chỉ số E so với nhóm chứng. Tuy nhiên để làm rõ hơn những thay đổi này trên nhóm bệnh nhân AD chúng tôi tiến hành đánh giá sự biến đổi này theo các tham số về tuổi, giới và mức độ bệnh theo thang điểm MMSE.

Các tác giả trên thế giới đã chỉ ra khi điểm MTA trên 1,33 thì nguy cơ mắc AD của bệnh nhân là 85%. Khoảng cách IUD được đề xuất cho một nghi ngờ trong chẩn đoán AD là 30 mm, có nghĩa là nếu đo bất kỳ bệnh nhân nào có chỉ số IUD trên 30 mm thì có thể nghĩ đến bệnh nhân có thể mắc AD. Chỉ số E > 0,3 là dấu hiệu bệnh nhân có thể mắc AD và thể tích hồi hải mã giảm dưới 2,5 là dấu hiệu chỉ điểm cho bệnh AD.

Điểm MTA: khi phân tích MTA theo nhóm tuổi chúng tôi thấy điểm MTA trung bình bên não phải sự khác biệt với $p < 0,05$. Não trái không có sự khác biệt. Về giới tính nhóm nam có điểm MTA trung bình cao hơn nhóm nữ cả 2 bên não phải và trái, nhưng không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tương tự, với mức độ bệnh, mặc dù có sự chênh lệch về điểm MTA nhưng không có sự khác biệt giữa các mức độ theo thang điểm MMSE của bệnh nhân AD với $p > 0,05$ cả 2 bên trái và phải.

Tác giả Wei, Mingqing nghiên cứu điểm của MTA ¹⁴² tương quan với tuổi, tác giả ghi nhận độ tuổi từ 50-64 có điểm MTA $\geq 1,0$; tuổi 65-74 có điểm MTA $\geq 1,5$ và 75-84 tuổi có điểm MTA $\geq 2,0$ thì mức độ chẩn đoán chính xác cho bệnh AD có thể đạt trên 85%, đây có thể là một đề xuất hữu ích trong thực hành lâm sàng.

Tác giả Claus, Jules J.⁹⁷ đã chỉ ra MTA tăng mạnh theo tuổi ở cả hai nhóm với mức độ tương tự. Giá trị giới hạn MTA tối ưu cho các độ tuổi <65, 65-74, 75-84 và ≥ 85 là: $\geq 1,0$, $\geq 1,5$, $\geq 2,0$ và $\geq 2,0$. Các giá trị tương ứng của độ nhạy và độ đặc hiệu là 83,3% và 86,4%; 73,7% và 84,6%; 73,7% và 76,2%; và 84,0% và 62,5%.

Thể tích hồi hải mã: thể tích hồi hải mã trung bình giảm theo nhóm tuổi trên não phải có sự khác biệt với $p < 0,05$. Ở não trái thể tích hồi hải mã giữa các nhóm tuổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Theo giới tính thì thể tích hồi hải mã trung bình ở nữ cao hơn nam nhưng không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Về mức độ không có sự khác biệt về thể tích hồi hải mã giữa các mức độ với $p > 0,05$ trên cả não trái và não phải.

Mặc dù những thay đổi cấu trúc não nhẹ, thường liên quan đến quá trình lão hóa bình thường của con người, nhưng liệu có thể phân biệt được lão hóa bình thường ở người cao tuổi với bệnh nhân bị suy giảm nhận thức hay không ¹⁴³. Thể tích của hồi hải mã giảm dần khi tuổi càng cao, do teo sinh lý, nhưng sự teo này có sự khác biệt ở nhóm AD.

Tác giả Mikko Laakso ⁶³ đánh giá thể tích hồi hải mã thông qua CHT trong bệnh Alzheimer cho thấy, hồi hải mã tương quan với mức độ nặng của AD được kiểm chứng bằng test MMSE. Kết quả này khác với chúng tôi do tác giả đánh giá mức độ bệnh theo lâm sàng còn mức độ của chúng tôi qua thang điểm MMSE, hơn nữa với cỡ mẫu còn hạn chế rất khó đánh giá sự thay đổi theo mức độ bệnh.

Sự giảm thể tích hồi hải mã đã được chỉ rõ giữa bệnh nhân mắc AD và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác, tuy nhiên khi đi phân tích sâu giữa nhóm tuổi, giới tính và mức độ của bệnh theo điểm MMSE chúng tôi không thấy không có sự khác biệt giữa các tiêu chí này với $p > 0,05$.

Khoảng cách IUD và tỷ lệ B: khoảng cách IUD, BTD trung bình theo nhóm tuổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tỷ lệ B trung bình giữa các nhóm tuổi có sự khác biệt với $p < 0,05$. Khoảng cách IUD, BTD trung bình theo giới tính không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tỷ lệ B trung bình nữ cao nam có sự khác biệt với $p < 0,05$. Khoảng cách IUD, BTD trung bình và tỷ lệ B trung bình không có sự khác biệt giữa các mức độ bệnh với $p > 0,05$.

Theo nghiên cứu của Doraiswamy và cộng sự²⁷ đánh giá ảnh hưởng của tuổi và giới tính tới khoảng cách liên móc trên CHT ở 75 người tình nguyện tuổi từ 21-82. Kết quả cho thấy khoảng cách liên móc tăng lên theo tuổi, trị số trung bình là 21,4 mm ở tất cả các lứa tuổi, khoảng dao động là 12 tới 29 mm. Nhóm tác giả đi đến kết luận khoảng cách liên móc ở nhóm người khỏe mạnh hầu hết nằm dưới giá trị 30 mm. Về giới tính thì sự chênh lệch theo các nhóm tuổi tương ứng khoảng cách IUD không có sự khác biệt, nhưng tổng chung của cả nam và nữ có sự khác biệt với $p < 0,03$. Kết quả này khác với kết quả của chúng tôi vì đây tác giả đo trên người bình thường và lứa tuổi từ 20 đến 80, trong khi đó chúng tôi đo từ lứa tuổi 55 khi mà sự teo não đã thể hiện rõ do tuổi già đồng thời teo do bệnh lý nên khoảng cách IUD khác biệt không rõ rệt. Tuy nhiên tỷ lệ B lại có sự khác biệt cả trên nhóm tuổi và giới tính điều này cho thấy ngoài sự teo do bệnh lý thì vẫn có sự khác biệt về khoảng cách IUD do tuổi.

Laakso và cộng sự⁸⁵ đã chỉ ra trong nhóm bệnh nhân AD, không có mối liên quan giữa MMSE với khoảng cách IUD, kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Một nghiên cứu khác của Early và cộng sự¹⁴⁴ đánh giá tình trạng thoái hóa hải mã thông qua đo khoảng cách liên móc trên hình ảnh CHT mặt cắt ngang. Kết quả cho thấy IUD có một liên quan đến tuổi nhưng không có giá trị chẩn đoán. IUD không có mối liên quan đến thể tích hải mã và nhân hạnh nhân. Tuy nhiên, IUD là thông số có ý nghĩa tốt so với thể tích não toàn bộ trong xem xét mối liên quan đến tuổi.

Theo nghiên cứu của Cheon JS và cộng sự⁸⁶, đánh giá về khoảng cách IUD giữa nhóm MCI, AD và người khỏe mạnh thì các biến số như tuổi, giới, trình độ giáo dục, các yếu tố nguy cơ mạch máu não và mức độ nặng của rối loạn nhận thức không có mối liên quan đến khoảng cách IUD.

Ngược lại với một số nghiên cứu trước đây cho thấy ảnh hưởng khá nhiều của tuổi đến chỉ số IUD^{27, 85}, hiệu quả của tuổi trong nghiên cứu của Saka và cộng sự (2007) chỉ được tìm thấy liên quan gián tiếp. Nhóm nghiên cứu cũng khẳng định không cần phải hiệu chỉnh theo tuổi⁸⁶.

Khoảng cách BTH và tỷ lệ E: khoảng cách BTH, ICW và tỷ lệ E trung bình của các nhóm tuổi, giới tính và mức độ bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Tuy nhiên, giới hạn bình thường đối với chỉ số E đo được trên chụp cộng hưởng từ (CHT) cần được xác định giá trị giới hạn cụ thể theo nhóm tuổi và giới tính đối với sự giãn rộng não thất ở người cao tuổi. Tác giả Brix và cộng sự⁸⁷ đánh giá trên 534 người tham gia (53% phụ nữ) tuổi từ 65-84 tuổi; 226 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (AD) và 308 đối chứng người già khỏe mạnh kết quả: 29% người cao tuổi khỏe mạnh có chỉ số E lớn hơn 0,3. Chỉ số E tăng theo tuổi, và chỉ số E chung của phụ nữ thấp hơn ở nam giới. Các giá trị giới hạn chỉ số E đối với nam / nữ: 65-69 tuổi 0,34 / 0,32, 70-74 tuổi 0,36 / 0,33, 75-79 tuổi 0,37 / 0,34 và 80-84 tuổi 0,37 / 0,36.

4.4.2. Biến đổi hình ảnh trên chuỗi xung đặc biệt theo tuổi, giới và mức độ bệnh

4.4.2.1. CHT Khuếch tán

Theo nhóm tuổi bệnh nhân AD có hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình tại các thùy thái dương, trán, chẩm và hồi hải mã trên cả não phải và trái có thay đổi không nhất quán, không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tại thùy đỉnh bao gồm cả não phải và trái chúng tôi thấy hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình tăng dần từ nhóm dưới 70, đến nhóm 70 - 80 và cao nhất ở nhóm trên 80 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Về giới tính nhóm bệnh nhân nam AD có hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình cao hơn nhóm nữ tại các vị trí đo hồi hải mã, thùy thái dương, thùy trán và thùy chẩm không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tại thùy đỉnh hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình giữa nam và nữ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cả 2 bên não phải và trái với $p < 0,05$.

Xét trên mức độ nhóm bệnh nhân AD có hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình tại các vị trí đo hồi hải mã, thùy thái dương, thùy trán, thùy đỉnh và thùy chẩm không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Tác giả Bozzao A và cộng sự⁵² nghiên cứu 3 nhóm: nhóm đối chứng có điểm MMSE = 30, nhóm bệnh nhân AD có điểm MMSE ≥ 24 và nhóm bệnh nhân có điểm MMSE ≤ 23 điểm thấy ADC không có sự khác biệt tại thùy đỉnh, não trước, hồi hải mã...

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tại thùy đỉnh bao gồm cả não phải và trái thì chỉ số khếch tán biểu kiến trung bình với nhóm tuổi và giới tính có sự khác biệt rõ rệt với $p < 0,05$. Đây cũng có thể là một gợi ý cho thấy chúng ta có thể phát hiện bệnh AD dựa trên sự thay đổi hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình tại thùy đỉnh, tuy nhiên để xác định thông tin này cần có một nghiên cứu chuyên sâu.

4.4.2.2. CHT Phổ

Theo nhóm tuổi nồng độ phổ của các chất chuyển hóa tại thùy thái dương nồng độ đỉnh chất chuyển hóa NAA giảm theo nhóm tuổi với $p < 0,05$. Chỉ số NAA/Cr và nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa còn lại thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Nồng độ phổ của các chất chuyển hóa và chỉ số NAA/Cr theo giới tính tại thùy thái dương có sự tăng hoặc giảm nhẹ ở nhóm nam so với nhóm nữ. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nồng độ đỉnh chất chuyển hóa trung gian Cr tại hồi hải mã nam tăng hơn nữ cả bên phải và trái. Nồng độ đỉnh chất chuyển hóa trung gian Glx tại hồi hải mã nam giảm hơn nữ ở bên phải. Chỉ số NAA/Cr tại hồi hải mã nam giảm hơn nữ ($p < 0,05$). Đỉnh các chất chuyển hóa trung gian trung bình còn lại trên cả não phải và não trái không có sự khác biệt.

Nồng độ phổ của các chất chuyển hóa và chỉ số NAA/Cr với mức độ tại thùy thái dương và hồi hải mã chúng tôi thấy có sự tăng, giảm đỉnh của chất chuyển hóa nhưng không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Phân tích kết quả hình ảnh não của của bệnh nhân AD theo mức độ nặng nhẹ chúng tôi thấy không có sự khác biệt giữa các mức độ bệnh.

Tác giả Jessen F và cộng sự¹⁴⁵ cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ NAA / Cr và choline / creatine được phát hiện ở thùy thái dương của bệnh nhân AD. Nhưng không có sự khác biệt đáng kể giữa mức độ bệnh theo thang điểm MMSE.

Tác giả Sheikh-Bahaei và cộng sự¹⁴⁶ phân tích kết quả cộng hưởng từ ở các vùng não có $A\beta$ + thấy ml / Cr cao hơn đáng kể ($p = 0,02$) và NAA/ Cr thấp hơn ($p = 0,02$) so với vùng não khác, và không thấy có sự liên quan giữa giới tính, tuổi và học vấn với các chỉ số trong cộng hưởng từ phổ.

4.4.2.3. Cộng hưởng từ tưới máu

Hình ảnh CHT Tưới máu tại thùy thái dương, thùy chẩm, hồi hải mã theo nhóm tuổi có chỉ số CBF giảm, MTT và TTP tăng cả 2 bên não phải và trái ($p < 0,05$), chỉ số CBV không có sự khác biệt. Tại thùy đỉnh, thùy trán: chỉ số CBV, MTT và TTP trung bình cả não phải và não trái, tăng theo nhóm tuổi ($p < 0,05$), chỉ số CBF không có sự khác biệt.

Cộng hưởng từ tưới máu tại thùy thái dương, thùy trán, thùy chẩm, thùy đỉnh và hồi hải mã theo giới tính và mức độ bệnh: Chỉ số CBF, CBV, MTT và TTP trung bình bao gồm cả thùy phải và thùy trái trên nhóm bệnh nhân AD thay đổi không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Tác giả Hays C và cộng sự¹⁴⁷ chỉ ra tuổi cao là yếu tố nguy cơ lớn nhất để phát triển AD, với hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán ở tuổi 65 trở lên (Hiệp hội bệnh Alzheimer 2014). Cũng có mối liên hệ rõ ràng giữa tăng huyết áp và giảm CBF theo tuổi tác, với mức giảm tổng thể CBF từ 18–28% ở người lớn tuổi so với người trẻ. Bằng chứng cho thấy sự suy giảm CBF này diễn ra nhanh chóng chứ không phải từ từ, với mức giảm khoảng 40% ở người lớn so với trẻ em và người lớn khỏe mạnh về nhận thức (20–67 tuổi) cho thấy mức giảm tưới máu não là 0,45% mỗi năm. Giảm tưới máu có xu hướng lan rộng, ảnh hưởng đến vùng trán, thái dương (ví dụ: vỏ não thái dương trên, hồi hải mã, hồi hải mã), vùng đỉnh (ví dụ, tiền đình), và các vùng dưới vỏ (ví dụ: đồi thị, caudate).

Tác giả Binnewijzend (2016) và cộng sự⁴⁶ nghiên cứu những thay đổi của lưu lượng máu não (CBF) trong các giai đoạn tiền mất trí nhớ của bệnh Alzheimer (AD). Dữ liệu được thu thập từ 177 bệnh nhân có phần nào chủ quan, suy giảm nhận thức nhẹ và AD. Các giai đoạn AD dựa trên chẩn đoán và dấu ấn sinh học dịch não tủy là amyloid- β ($A\beta$) và tau (tau). Kết quả Giảm CBF có liên quan đến mức độ nặng của bệnh nhân AD ở tất cả các vùng. CBF

trên bệnh nhân AD thấp hơn so với nhóm chứng và bệnh nhân sa sút trí tuệ giai đoạn 1 (tức là $A\beta$ bất thường và tau bình thường) ở vùng thái dương và vùng đỉnh, và so với bệnh nhân sa sút trí tuệ giai đoạn 2 (tức là $A\beta$ và tau bất thường). Sự giảm liên tục của CBF cùng với sự liên tục của AD cho thấy tiềm năng của CBF như một thước đo cho sự tiến triển của bệnh.

Tác giả Kaneta T và cộng sự¹⁴⁸ chỉ ra sự tương quan giữa điểm MMSE và CBF với độ trễ trong ghi nhãn là 1,5 giây ở vỏ não sau bên phải (PCC), và cả hai vỏ não liên kết thái dương-đỉnh.

Tác giả Bozzao A⁵² đánh giá sự thay đổi CBV của thùy thái dương và hồi hải mã trên 3 nhóm: nhóm có điểm MMSE bình thường, nhóm > 24 và nhóm < 24 điểm thấy CBV giảm có sự khác biệt với $p < 0,01$.

Cùng với cộng hưởng từ phổ, cộng hưởng từ tưới máu là một trong những kỹ thuật được coi là dấu ấn sinh học cho việc chẩn đoán sớm bệnh AD. Có thể phát hiện bệnh trước khi có biểu hiện teo não vùng chất xám hoặc chất trắng thì đã phát hiện thấy biểu hiện thay đổi tuần hoàn máu não của bệnh nhân. Tuy nhiên kỹ thuật này khó và phức tạp hơn cộng hưởng từ phổ bởi phải tiêm chất chỉ thị màu, dẫn đến việc ảnh hưởng từ kỹ thuật tiêm, thời gian tiêm ...

Đây có thể là một kỹ thuật được ưa dùng trong tương lai, bởi tính sẵn có, dễ thực hiện, chi phí thấp, không bị nhiễm xạ và quan trọng có thể phát hiện sớm. Khi chưa có tổn thương về tế bào thì đã xuất hiện rối loạn tưới máu trong tế bào não, việc giảm tưới máu não là một dấu hiệu chỉ điểm bệnh nhân có thể mắc AD.

Hầu hết các tác giả trong nước và thế giới đều tập trung vào nghiên cứu sự khác biệt giữa người mắc AD và người cao tuổi khỏe mạnh về hình ảnh cấu trúc cũng như hình ảnh của các chuỗi xung đặc biệt, hay nói một cách khác là tập trung vào chẩn đoán xác định có mắc AD hay không mắc AD,

hoặc phát hiện từ giai đoạn sớm khi chưa có biểu hiện lâm sàng dựa trên CHT hình thái và các chuỗi xung đặc biệt. Chỉ một số ít tác giả có đề cập tới việc phân tích sự biến đổi hình ảnh theo tuổi, giới và mức độ bệnh nhưng gần như ít thấy sự khác biệt và cỡ mẫu nhỏ. Vì khi bệnh nhân đã được chẩn đoán mắc AD trên lâm sàng thì hầu hết não đã bị biến đổi khá rõ rệt, mặt khác việc xác định sự khác biệt này cũng ít có giá trị về mặt lâm sàng. Tuy nhiên việc xác định này cho chúng ta thấy ngoài sự thay đổi hình ảnh não do bệnh AD gây nên thì hình não cũng có biến đổi theo giới, theo mức độ bệnh và theo tuổi của bệnh nhân. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng đánh giá này để đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị bệnh hay một loại thuốc điều trị. Chính vì vậy cần có một nghiên cứu sâu trên nhóm bệnh nhân AD với số lượng cỡ mẫu đủ lớn để thấy sự khác biệt này.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 40 bệnh nhân mắc Alzheimer chia làm 4 mức độ từ nhẹ đến nặng theo thang điểm MMSE và 40 người bệnh đối chứng chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân AD là 73.07, tập trung ở nhóm 70 - 80 tuổi chiếm 47,5%. Tỷ lệ nam mắc AD là 52,5% và nhóm nữ là 47,5%.

1. Đặc điểm hình thái của não ở bệnh nhân Alzheimer

Điểm MTA não phải và trái trung bình là 2,20 cao hơn 1,55 điểm (phải) và 1,5 điểm (trái) so với nhóm chứng.

Thể tích trung bình hồi hải mã phải là 2,48 và trái là 2,50 giảm 0,67 và 0,6 so với nhóm chứng.

Khoảng cách IUD trung bình là 2,86 tăng 0,34 cm; tỷ lệ B trung bình 0,24 tăng 0,03.

Khoảng cách BTH trung bình 3,97 tăng 0,4; tỷ lệ E trung bình 0,29 tăng 0,06 với nhóm chứng ($p < 0,01$).

2. Hình ảnh não bệnh nhân AD trên các chuỗi xung đặc biệt:

Hệ số khuếch tán biểu kiến trung bình nhóm bệnh nhân AD thấp hơn nhóm chứng tại: thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy trán, thùy chẩm và hồi hải mã cả hai bên não phải và não trái.

Đỉnh các chất chuyển hóa trung gian trung bình trên não phải và não trái của nhóm bệnh nhân AD có NAA, NAA/Cr giảm và Myo, Cr, Cho tăng so với nhóm chứng tại thùy thái dương và hồi hải mã.

Chỉ số CBF trung bình nhóm bệnh nhân AD thấp hơn so với nhóm chứng tại tất cả các điểm đo ($p < 0,01$).

3. Hình ảnh não bệnh nhân AD theo tuổi, giới và mức độ bệnh:

Về hình thái điểm MTA và thể tích hồi hải mã theo nhóm tuổi bên não phải có sự khác biệt. Tỷ lệ B trung bình giữa các nhóm tuổi và giới tính có sự khác biệt ($p < 0,05$).

Trên chuỗi xung đặc biệt chỉ số khếch tán biểu kiến trung bình theo nhóm tuổi và giới tính tại thùy đỉnh trên cả não phải và trái có sự khác biệt ($p < 0,05$).

Nồng độ đỉnh NAA giảm theo nhóm tuổi tại thùy thái dương, hồi hải mã. Cr nam tăng hơn nữ cả bên não, Glx nam giảm hơn nữ bên phải. NAA/Cr nam giảm hơn nữ cả hai bên não tại hồi hải mã ($p < 0,05$).

Chỉ số CBF giảm cả 2 bên não theo nhóm tuổi. tại thùy thái dương, thùy chẩm, hồi hải mã. Chỉ số CBV tăng theo nhóm tuổi tại thùy đỉnh, thùy trán ($p < 0,05$).

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này chỉ áp dụng ở các tỉnh thành phố lớn nơi mà có trình độ phát triển về y tế và cơ sở đã được trang bị về máy chụp CHT, nên các kỹ thuật này khó có thể áp dụng được ở các tỉnh chưa có trang bị CHT.

Chưa có các chỉ số sinh lý cho người Việt, các nghiên cứu trước đây về các kỹ thuật chụp CHT nói chung và các thông số chuỗi xung CHT đặc biệt nói riêng nên kết quả chỉ so sánh với các thông số của nhóm chứng và một số nghiên cứu từ người nước ngoài.

Nhóm chứng là nhóm bệnh nhân mắc bệnh khác không phải là người bình thường khỏe mạnh nên có thể có những ảnh hưởng khác kèm theo.

KIẾN NGHỊ

- Tăng cường ứng dụng các chuỗi xung đặc biệt trong chụp cộng hưởng từ dùng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hỗ trợ cho việc chẩn đoán lâm sàng tại các cơ sở điều trị bệnh nhân AD.

- Khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng về các dấu hiệu có thể nhận biết sớm bệnh nhân thông qua kết quả phim chụp cộng hưởng từ.

- Khi có nhiều lựa chọn về chẩn đoán hình ảnh cho bệnh nhân AD. Hãy chọn cộng hưởng từ vì: sẵn có, giá rẻ, dễ thực hiện, bệnh nhân không nhiễm tia ...

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Văn Ngọc, Vũ Đăng Lưu, Phạm Thắng (2018), Bước đầu đánh giá đặc điểm các chuỗi xung: Khuếch tán, phổ, tưới máu trên bệnh nhân Alzheimer tại bệnh viện lão khoa trung ương, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 05: 51 – 58.
2. Trần Văn Ngọc, Vũ Đăng Lưu, Phạm Thắng (2019), Đánh giá mức độ teo thùy thái dương trên bệnh nhân Alzheimer bằng chụp CHT tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương, *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*, 06(25): 11 – 16.
3. Trần Văn Ngọc, Vũ Đăng Lưu, Phạm Thắng (2020), Đặc điểm hình thái não của bệnh nhân Alzheimer trên phim chụp cộng hưởng từ, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 02: 217-221.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
2. Organization WH. International Classification of Diseases. 1992; **10th revision**.
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; **34**: 939-44.
4. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, *et al*. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2016; **12**: 292-323.
5. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2010; **6**: 67-77.
6. Rinck PA. A short history of magnetic resonance imaging. *European Magnetic Resonance Forum (EMRF) Foundation*. 2008.
7. Alzheimer's A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016; **12**: 459-509.
8. Hartmann P, Ramseier A, Gudat F, Mihatsch MJ, Polasek W. ¹. *Pathologie*. 1994; **15**: 165-70.
9. Tiên NT. Giải phẫu học và chức năng của não bộ. *Y học cộng đồng*. 2016.
10. Boeree G. The Emotional Nervous System. *General Psychology*. 2009.
11. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019; **14**: 5541-54.
12. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017; **15**: 1-8.

13. Meraz-Ríos MA, Franco-Bocanegra D, Toral Rios D, Campos-Peña V. Early onset Alzheimer's disease and oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; **2014**: 375968-68.
14. Bennett C, Crawford F, Osborne A, *et al*. Evidence that the APOE locus influences rate of disease progression in late onset familial Alzheimer's Disease but is not causative. *Am J Med Genet*. 1995; **60**: 1-6.
15. Tang Y-P, Gershon ES. Genetic studies in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003; **5**: 17-26.
16. Bateman RJ, Munsell LY, Morris JC, Swarm R, Yarasheski KE, Holtzman DM. Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat Med*. 2006; **12**: 856-61.
17. Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell BW, *et al*. Direct binding of Reelin to VLDL receptor and ApoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. *Neuron*. 1999; **24**: 481-9.
18. Edwards Iii GA, Gamez N, Escobedo G, Jr., Calderon O, Moreno-Gonzalez I. Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019; **11**: 146-46.
19. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *International Journal of Epidemiology*. 2001; **30**: 590-97.
20. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2011; **7**: 137-52.
21. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; **11**: 111-28.
22. Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M. Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2018; **64**: 1077-83.

23. Mielke MM. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. *Psychiatr Times*. 2018; **35**: 14-17.
24. Alzheimer's disease. *Wiki Pedia*.
25. Wiley CA, Lopresti BJ, Venneri S, *et al*. Carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B and carbon 11-labeled (R)-PK11195 positron emission tomographic imaging in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009; **66**: 60-7.
26. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, *et al*. Silent Brain Infarction on Magnetic Resonance Imaging and Neurological Abnormalities in Community-Dwelling Older Adults. *Stroke*. 1997; **28**: 1158-64.
27. Doraiswamy PM, McDonald WM, Patterson L, *et al*. Interuncal distance as a measure of hippocampal atrophy: normative data on axial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993; **14**: 141-3.
28. Feinstein JS, Duff MC, Tranel D. Sustained experience of emotion after loss of memory in patients with amnesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; **107**: 7674-9.
29. Kantarci K. Proton MRS in mild cognitive impairment. *J Magn Reson Imaging*. 2013; **37**.
30. Fayed N., Modrego P.J., Garcia-Marti G., Sanz-Requena R., Marti-Bonmati L. Magnetic resonance spectroscopy and brain volumetry in mild cognitive impairment. A prospective study. *Magn Reson Imaging*. 2016; **38**: 27-32.
31. Tumati S, Martens S, Aleman A. Magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; **37**.
32. Parente DB, Gasparetto EL, da Cruz LC, Jr., *et al*. Potential role of diffusion tensor MRI in the differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; **190**: 1369-74.
33. Kim GH, Kim JE, Choi KG, *et al*. T1-weighted axial visual rating scale for an assessment of medial temporal atrophy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014; **41**: 169-78.

34. Nhị VA. Đánh giá tổn thương trên mri sọ não ở bệnh nhân sa sút trí tuệ. *Y học tp hồ chí minh*. 2014; **Tập 18**: 550 - 56.
35. Honeycutt NA, Smith CD. Hippocampal volume measurements using magnetic resonance imaging in normal young adults. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 1995; **5**: 95-100.
36. Bình NTT. Nghiên cứu một số đặc điểm trắc nghiệm thần kinh - tâm lý và hình ảnh cộng hưởng từ sọ não ở bệnh nhân Alzheimer. *Luận văn thạc sĩ y học*. 2014.
37. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, Sedler MJ. The bicaudate index inversely associates with performance in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults living in rural Ecuador. The Atahualpa project. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016; **31**: 944-50.
38. Dupont S, Rabinstein AA. CT evaluation of lateral ventricular dilatation after subarachnoid hemorrhage: baseline bicaudate index values. *Neurol Res*. 2013; **35**: 103-6.
39. Salk I, Atalar MH, Sezer F, Egilmez H, Cetin A, Arslan M. An MRI study of age-related changes in the dimensions related temporal lobe. *Int J Clin Exp Med*. 2014; **7**: 515-22.
40. Hamidu AU, Olarinoye-Akorede SA, Ekott DS, Danborn B, Mahmud MR, Balogun MS. Computerized tomographic study of normal Evans index in adult Nigerians. *J Neurosci Rural Pract*. 2015; **6**: 55-58.
41. Stejskal E TJ. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*. 1965; **42**: 288-92.
42. Rose SE, Janke AL, Chalk JB. Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study. *J Magn Reson Imaging*. 2008; **27**: 20-6.
43. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Marinho VM, Rozenhal M, Oliveira AC, Jr. ². *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; **59**: 865-70.

44. Roquet D, Sourty M, Botzung A, Armspach JP, Blanc F. Brain perfusion in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: an arterial spin labeling MRI study on prodromal and mild dementia stages. *Alzheimers Res Ther.* 2016; **8**: 29.
45. Huang CW, Hsu SW, Chang YT, *et al.* Cerebral Perfusion Insufficiency and Relationships with Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease: A Multiparametric Neuroimaging Study. *Sci Rep.* 2018; **8**: 1541.
46. Binnewijzend MAA, Benedictus MR, Kuijer JPA, *et al.* Cerebral perfusion in the predementia stages of Alzheimer's disease. *European radiology.* 2016; **26**: 506-14.
47. Bắc ND. Nghiên cứu biến đổi thể tích hải mã ở bệnh nhân Alzheimer. *Tạp chí Sinh lý.* 2009; **3**: 1-9.
48. Dahlbeck JW, McCluney KW, Yeakley JW, *et al.* The interuncal distance: a new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991; **12**: 931-2.
49. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, *et al.* Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; **55**: 967-72.
50. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, *et al.* Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997; **49**: 786-94.
51. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; **2**: a006213-a13.
52. Bozzao A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G. Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; **22**: 1030-6.
53. Hình LD. Tập báo cáo chuyên đề về bệnh Alzheimer. *Bệnh Alzheimer.* 2000; **Bộ môn Thần kinh Bộ môn Tâm thần và Tâm lý Y học**: 17-23.

54. Varon D, Loewenstein DA, Potter E, *et al.* Minimal atrophy of the entorhinal cortex and hippocampus: progression of cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011; **31**: 276-83.
55. Saka E, Dogan EA, Topcuoglu MA, Senol U, Balkan S. Linear measures of temporal lobe atrophy on brain magnetic resonance imaging (MRI) but not visual rating of white matter changes can help discrimination of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2007; **44**: 141-51.
56. Ishii K, Kanda T, Harada A, *et al.* Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol.* 2008; **18**: 2678-83.
57. Prudent V, Kumar A, Liu S, Wiggins G, Malaspina D, Gonen O. Human hippocampal subfields in young adults at 7.0 T: feasibility of imaging. *Radiology.* 2010; **254**: 900-6.
58. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, *et al.* MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging.* 1998; **19**: 23-31.
59. Convit A, De Leon MJ, Tarshish C, *et al.* Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1997; **18**: 131-8.
60. Jacquier M, Arango D, Villareal E, *et al.* APOE epsilon4 and Alzheimer's disease: positive association in a Colombian clinical series and review of the Latin-American studies. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; **59**: 11-7.
61. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, *et al.* Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology.* 1999; **52**: 1397-403.
62. Schuff N., Woerner N., Boreta L., *et al.* MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain.* 2009; **132**: 1067-77.

63. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, *et al.* Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1995; **9**: 73-86.
64. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, *et al.* Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2002; **58**: 1182-8.
65. van de Pol LA, Hensel A, van der Flier WM, *et al.* Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; **77**: 439-42.
66. Barnes J, Scahill RI, Frost C, Schott JM, Rossor MN, Fox NC. Increased hippocampal atrophy rates in AD over 6 months using serial MR imaging. *Neurobiology of aging.* 2008; **29**: 1199-203.
67. Delano-Wood L, Houston WS, Emond JA, *et al.* APOE genotype predicts depression in women with Alzheimer's disease: a retrospective study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; **23**: 632-6.
68. Hausner L, Frolich L, Gardette V, *et al.* Regional variation on the presentation of Alzheimer's disease patients in memory clinics within Europe: data from the ICTUS study. *J Alzheimers Dis.* 2010; **21**: 155-65.
69. Wagner AD. Early detection of Alzheimer's disease: an fMRI marker for people at risk? *Nat Neurosci.* 2000; **3**: 973-4.
70. Bernard BL, Bracey LE, Lane KA, *et al.* Correlation Between Caregiver Reports of Physical Function and Performance-based Measures in a Cohort of Older Adults With Alzheimer Disease. *Alzheimer disease and associated disorders.* 2016; **30**: 169-74.
71. Ferrara M, Langiano E, Di Brango T, De Vito E, Di Cioccio L, Bauco C. Prevalence of stress, anxiety and depression in with Alzheimer caregivers. *Health Qual Life Outcomes.* 2008; **6**: 93.
72. Ngọc NB. Đánh giá gánh nặng của người chăm sóc cho bệnh nhân Alzheimer. *Tạp chí Y học dự phòng.* 2013; **5**: 88-94.

73. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol.* 2014; **6**: 37-48.
74. Mazure CM, Swendsen J. Sex differences in Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol.* 2016; **15**: 451-2.
75. Koikkalainen JR, Rhodius-Meester HFM, Frederiksen KS, *et al.* Automatically computed rating scales from MRI for patients with cognitive disorders. *Eur Radiol.* 2019; **29**: 4937-47.
76. Duara R, Loewenstein DA, Potter E, *et al.* Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008; **71**: 1986-92.
77. Claus JJ, Staekenborg SS, Holl DC, *et al.* Practical use of visual medial temporal lobe atrophy cut-off scores in Alzheimer's disease: Validation in a large memory clinic population. *European Radiology.* 2017; **27**: 3147-55.
78. Hsu JL, Lee WJ, Liao YC, Lirng JF, Wang SJ, Fuh JL. Posterior Atrophy and Medial Temporal Atrophy Scores Are Associated with Different Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *PLoS One.* 2015; **10**: e0137121.
79. Schmand B, Huizenga HM, van Gool WA. Meta-analysis of CSF and MRI biomarkers for detecting preclinical Alzheimer's disease. *Psychol Med.* 2010; **40**: 135-45.
80. shen Q. volumetric analysis of brain mri for alzheimer" s disease. a dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of doctor of philosophy. *University of Miami.* 2011.
81. Grundman M, Sencakova D, Jack CR, Jr., *et al.* Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial. *J Mol Neurosci.* 2002; **19**: 23-7.
82. Henneman WJ, Sluimer JD, Barnes J, *et al.* Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: added value over whole brain volume measures. *Neurology.* 2009; **72**: 999-1007.

83. Howieson J, Kaye JA, Holm L, Howieson D. Interuncal distance: marker of aging and Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993; **14**: 647-50.
84. Ishii K. Value of interuncal distance measure in diagnosis of Alzheimer disease questioned. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994; **15**: 1286; author reply 86-90.
85. Laakso M, Soininen H, Partanen K, *et al.* The interuncal distance in Alzheimer disease and age-associated memory impairment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995; **16**: 727-34.
86. Cheon JS CW, Jeon GS, Song HR, Oh BH. Measurement of Interuncal Distance in Mild Cognitive Impairment. *J Korean Geriatr Psychiatry.* 2007; **8**: 121-26.
87. Brix MK, Westman E, Simmons A, *et al.* The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *European journal of radiology.* 2017; **95**: 28-32.
88. Liu M, Zhang J, Zong L, Fan W, Wang B, Chen Z. The differential diagnostic value of the callosal angle and Evans index in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Med Imaging.* 2020.
89. Altamura C, Scrascia F, Quattrocchi CC, *et al.* Regional MRI diffusion, white-matter hyperintensities, and cognitive function in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Clin Neurol.* 2016; **12**.
90. Wang T, Shi F, Jin Y, *et al.* Multilevel Deficiency of White Matter Connectivity Networks in Alzheimer's Disease: A Diffusion MRI Study with DTI and HARDI Models. *Neural Plast.* 2016; **2016**: 2947136-36.
91. Weston PSJ, Simpson IJA, Ryan NS, Ourselin S, Fox NC. Diffusion imaging changes in grey matter in Alzheimer's disease: a potential marker of early neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther.* 2015; **7**: 47-47.
92. Ryan NS, Keihaninejad S, Shakespeare TJ, *et al.* Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and caudate in familial Alzheimer's disease. *Brain.* 2013; **136**: 1399-414.

93. Jacobs HI, van Boxtel MP, Gronenschild EH, Uylings HB, Jolles J, Verhey FR. Decreased gray matter diffusivity: a potential early Alzheimer's disease biomarker? *Alzheimers Dement*. 2013; **9**: 93-7.
94. Douaud G, Menke RA, Gass A, *et al*. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2013; **33**: 2147-55.
95. Kantarci K, Avula R, Senjem ML, *et al*. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology*. 2010; **74**: 1814-21.
96. Mallio CA, Schmidt R, de Reus MA, *et al*. Epicentral disruption of structural connectivity in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2015; **21**: 837-45.
97. Kim M, Snowden S, Suvitaival T, *et al*. Primary fatty amides in plasma associated with brain amyloid burden, hippocampal volume, and memory in the European Medical Information Framework for Alzheimer's Disease biomarker discovery cohort. *Alzheimers Dement*. 2019; **15**: 817-27.
98. Araque Caballero MÁ, Suárez-Calvet M, Duering M, *et al*. White matter diffusion alterations precede symptom onset in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; **141**: 3065-80.
99. Amlien IK, Fjell AM. Diffusion tensor imaging of white matter degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience*. 2014; **276**: 206-15.
100. Firbank MJ, Harrison RM, O'Brien JT. A comprehensive review of proton magnetic resonance spectroscopy studies in dementia and Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002; **14**: 64-76.
101. Foy CML, Daly EM, Glover A, *et al*. Hippocampal Proton MR Spectroscopy in Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Brain Topography*. 2011; **24**: 316-22.
102. Modrego PJ, Fayed N. Longitudinal magnetic resonance spectroscopy as marker of cognitive deterioration in mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011; **26**: 631-6.

103. Gao F, Barker PB. Various MRS Application Tools for Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Neuroradiology*. 2014; **35**: S4.
104. Silveira de Souza A, de Oliveira-Souza R, Moll J, Tovar-Moll F, Andreiuolo PA, Bottino CM. Contribution of 1H spectroscopy to a brief cognitive-functional test battery for the diagnosis of mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011; **32**: 351-61.
105. Ackl N, Ising M, Schreiber YA, Atiya M, Sonntag A, Auer DP. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2005; **384**: 23-8.
106. Chao LL, Schuff N, Kramer JH, *et al*. Reduced medial temporal lobe N-acetylaspartate in cognitively impaired but nondemented patients. *Neurology*. 2005; **64**: 282-9.
107. Bittner DM, Heinze HJ, Kaufmann J. Association of 1H-MR spectroscopy and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: diverging behavior at three different brain regions. *J Alzheimers Dis*. 2013; **36**: 155-63.
108. Modrego PJ, Fayed N, Sarasa M. Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2011; **1**: e000007.
109. Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinhans N, Spielman DM, Pfefferbaum A. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet*. 2000; **355**: 1696-7.
110. Kantarci K, Jack CR, Jr., Xu YC, *et al*. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology*. 2000; **55**: 210-7.
111. Huang W, Alexander GE, Chang L, *et al*. Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: a (1)H MRS study. *Neurology*. 2001; **57**: 626-32.

112. Siger M, Schuff N, Zhu X, Miller BL, Weiner MW. Regional myo-inositol concentration in mild cognitive impairment Using ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009; **23**: 57-62.
113. Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology.* 2001; **56**: 592-8.
114. Dixon RM, Bradley KM, Budge MM, Styles P, Smith AD. Longitudinal quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Brain.* 2002; **125**: 2332-41.
115. MacKay S, Ezekiel F, Di Sclafani V, *et al.* Alzheimer disease and subcortical ischemic vascular dementia: evaluation by combining MR imaging segmentation and H-1 MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 1996; **198**: 537-45.
116. Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2003; **160**: 2003-11.
117. Murray ME, Przybelski SA, Lesnick TG, *et al.* Early Alzheimer's disease neuropathology detected by proton MR spectroscopy. *J Neurosci.* 2014; **34**: 16247-55.
118. Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC, *et al.* Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: comparison of 1.5 and 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; **24**: 843-9.
119. Fayed N, Modrego PJ, Rojas-Salinas G, Aguilar K. Brain glutamate levels are decreased in Alzheimer's disease: a magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011; **26**: 450-6.
120. Hattori N, Abe K, Sakoda S, Sawada T. Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease. *Neuroreport.* 2002; **13**: 183-6.

121. Huang D, Liu D, Yin J, Qian T, Shrestha S, Ni H. Glutamate-glutamine and GABA in brain of normal aged and patients with cognitive impairment. *Eur Radiol*. 2017; **27**: 2698-705.
122. Walecki J, Barcikowska M, Cwikla JB, Gabryelewicz T. N-acetylaspartate, choline, myoinositol, glutamine and glutamate (glx) concentration changes in proton MR spectroscopy (1H MRS) in patients with mild cognitive impairment (MCI). *Med Sci Monit*. 2011; **17**: MT105-11.
123. Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Wells JL, Bartha R. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2011; **32**: 802-10.
124. Zhang Y, Shen J. Regional and tissue-specific differences in brain glutamate concentration measured by in vivo single voxel MRS. *J Neurosci Methods*. 2015; **239**: 94-9.
125. Walton HS, Dodd PR. Glutamate-glutamine cycling in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2007; **50**: 1052-66.
126. Falini A, Bozzali M, Magnani G, *et al*. A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2005; **26**.
127. Zou JX, Wang MJ, Lei XJ, Chen XG. 3.0 T MRI arterial spin labeling and magnetic resonance spectroscopy technology in the application of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2014; **60**: 31-6.
128. Zhu X, Schuff N, Kornak J, *et al*. Effects of Alzheimer disease on fronto-parietal brain N-acetyl aspartate and myo-inositol using magnetic resonance spectroscopic imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006; **20**.
129. Faghihi R, Zeinali-Rafsanjani B, Mosleh-Shirazi MA, *et al*. Magnetic Resonance Spectroscopy and its Clinical Applications: A Review. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2017; **48**: 233-53.
130. Weiss U, Bacher R, Vonbank H, Kemmler G, Lingg A, Marksteiner J. Cognitive impairment: assessment with brain magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Psychiatry*. 2003; **64**.

131. Wang H, Tan L, Wang H-F, *et al.* Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; **46**: 1049-70.
132. Kotb MA, Kamal AM, Aldossary NM, Alsify AA, Ahmed YM. Value of magnetic resonance spectroscopy in geriatric patients with cognitive impairment. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020; **56**: 10.
133. Glodzik L, Sollberger M, Gass A, *et al.* Global N-acetylaspartate in normal subjects, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2015; **43**: 939-47.
134. Waragai M, Moriya M, Nojo T. Decreased N-Acetyl Aspartate/Myo-Inositol Ratio in the Posterior Cingulate Cortex Shown by Magnetic Resonance Spectroscopy May Be One of the Risk Markers of Preclinical Alzheimer's Disease: A 7-Year Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017; **60**: 1411-27.
135. Matthias JPvO, Hanzhang L. Arterial Spin Labeling Perfusion MRI in Alzheimers Disease. *Current Medical Imaging*. 2011; **7**: 62-72.
136. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Mild cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology*. 2009; **250**.
137. Mak HKF, Qian W, Ng KS, *et al.* Combination of MRI hippocampal volumetry and arterial spin labeling MR perfusion at 3-Tesla improves the efficacy in discriminating Alzheimer's disease from cognitively normal elderly adults. *J Alzheimers Dis*. 2014; **41**.
138. Roher AE, Debbins JP, Malek-Ahmadi M, *et al.* Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; **8**: 599-611.
139. Binnewijzend MA, Kuijjer JP, Flier WM, *et al.* Distinct perfusion patterns in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur Radiol*. 2014; **24**.

140. Alexopoulos P, Sorg C, Förschler A, *et al.* Perfusion abnormalities in mild cognitive impairment and mild dementia in Alzheimer's disease measured by pulsed arterial spin labeling MRI. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; **262**.
141. Wolters Frank J, Zonneveld Hazel I, Hofman A, *et al.* Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia. *Circulation.* 2017; **136**: 719-28.
142. Wei M, Shi J, Ni J, *et al.* A new age-related cutoff of medial temporal atrophy scale on MRI improving the diagnostic accuracy of neurodegeneration due to Alzheimer's disease in a Chinese population. *BMC Geriatrics.* 2019; **19**: 59.
143. Tarroun A, Bonnefoy M, Bouffard-Vercelli J, Gedeon C, Vallee B, Cotton F. Could linear MRI measurements of hippocampus differentiate normal brain aging in elderly persons from Alzheimer disease? *Surg Radiol Anat.* 2007; **29**: 77-81.
144. Early B, Escalona PR, Boyko OB, *et al.* Interuncal distance measurements in healthy volunteers and in patients with Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993; **14**: 907-10.
145. Jessen F, Block W, Träber F, *et al.* Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology.* 2000; **55**: 684-8.
146. Sheikh-Bahaei N, Sajjadi SA, Manavaki R, McLean M, O'Brien JT, Gillard JH. Positron emission tomography-guided magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2018; **83**: 771-78.
147. Hays CC, Zlatar ZZ, Wierenga CE. The Utility of Cerebral Blood Flow as a Biomarker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2016; **36**: 167-79.
148. Kaneta T, Katsuse O, Hirano T, *et al.* Voxel-wise correlations between cognition and cerebral blood flow using arterial spin-labeled perfusion MRI in patients with Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC neurology.* 2017; **17**: 91.

BỆNH ÁN

I. HÀNH CHÍNH

1. Mã BN:.....
2. Họ tên bệnh nhân:.....
3. Địa chỉ:
4. Tuổi.....Giới.....
5. Nghề nghiệp.....
+ Lao động chân tay: + Lao động trí óc:
6. Tình trạng hôn nhân: Kết hôn Góa Ly dị Không kết hôn
7. Trình độ học vấn:
Tiểu học Cấp 2 Cấp 3 Cao đẳng-Trung cấp Đại học Sau ĐH
8. Số điện thoại liên lạc:.....
9. Ngày vào viện:/...../.....
10. Lý do khám bệnh:

II. TIỀN SỬ

1. Bản thân

- | | | |
|--|---|---|
| 1.1. Rối loạn tâm thần | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.2. Đột quy: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.3. Chấn thương sọ não: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.4. Viêm não - màng não: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.5. Tăng huyết áp: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.6. Đái tháo đường | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.7. Rối loạn chuyển hóa lipid: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> Không rõ <input type="checkbox"/> |
| 1.8. Hút thuốc lá: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> (...điều/ngày...năm) |
| 1.9. Uống rượu: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> (.....ml/ngày.....năm) |
| 1.10. Nghiện ma túy: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.11. Bệnh tim mạch: | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.12. Co giật | Không <input type="checkbox"/> | Có <input type="checkbox"/> |
| 1.13. Tình trạng giảm trí nhớ từ lúc nào? | | |
| < 6 tháng <input type="checkbox"/> | 6 tháng- 1 năm <input type="checkbox"/> | Trên 1 năm đến 5 năm <input type="checkbox"/> |
| Trên 5 năm đến 10 năm <input type="checkbox"/> | | Trên 10 năm <input type="checkbox"/> |

2. Gia đình

- 2.1. Gia đình có ai bị bệnh: Không Có
+ Nếu có là bệnh: Ai mắc:
- 2.2 Gia đình có ai bị sa sút trí tuệ không: Không Có
+ Nếu có là bệnh: : Ai mắc:

III. BỆNH SỬ

1. Phần khai thác ở bệnh nhân và (hoặc) người nhà

- 1.1. Thời gian bị bệnh: Tháng: năm: Tuổi khi bị bệnh:
- 1.2. Triệu chứng khởi đầu:
- Quên Lẫn lộn Khó tìm từ ngữ để diễn đạt ý
- 1.5. Đã khám và điều trị ở đâu: Không Có
+ Nếu có thì ở: với chẩn đoán

KHÁM CHUYÊN MÔN

3.1. Toàn trạng:

1. Chiều cao: Cân nặng: BMI:
2. Phù Có Không
3. Vận động: Liệt Không liệt
4. Cảm giác: Bình thường: Rối loạn:
5. Trương lực cơ: Bình thường Tăng Giảm
6. Loạn thần: Hoang tưởng Ảo giác
7. Cảm xúc: Trầm cảm Hưng cảm Bàng quan

3.2. Test trí tuệ

- Điểm MMSE: điểm
- Nhớ từ: điểm
- Nhớ hình: điểm
- Sự chú ý: điểm
- Ngôn ngữ: điểm
- Thị giác: điểm
- Thực hiện: điểm
- Vận động thị giác: điểm
- Thang trầm cảm: điểm
- Hoạt động hàng ngày: điểm
- Tổng điểm: điểm

V. CẬN LÂM SÀNG

1. Chụp cộng hưởng từ sọ não

1. Xung T1W – 3D

- Điểm MTA: trái phải
- Thể tích hồi hải mã toàn bộ: trái phải
- Khoảng cách liên móc IUD:
- Tỷ lệ Bicaudate: BTĐ.....B.....
- Chỉ số Evan: BTĐICW.....

2. Cộng hưởng từ khuếch tán – Diffusion

Đo MD trung bình tại các điểm

Vị trí đo	Phải	Trái
Hồi hải mã		
Thùy thái dương		
Thùy đỉnh		
Thùy trán		
Thùy chẩm		

3. Cộng hưởng từ Phổ

Thùy Thái dương

Chất đo	Nồng độ Phải	Nồng độ Trái
NAA		
Myo		
Cr		
Cho		
Lip		
Lac		
Glx		
Ala		

Hồi hải mã

Chất đo	Nồng độ Phải	Nồng độ Trái
NAA		
Myo		
Cr		
Cho		
Lip		
Lac		
Glx		
Ala		

4. Cộng hưởng từ Tươi máu

Thùy thái dương

Tên	CBF	CBV	MTT	TTP
Giá trị P				
Giá trị T				

Thùy đỉnh

Tên	CBF	CBV	MTT	TTP
Giá trị P				
Giá trị T				

Thùy chẩm

Tên	CBF	CBV	MTT	TTP
Giá trị P				
Giá trị T				

Thùy trán

Tên	CBF	CBV	MTT	TTP
Giá trị P				
Giá trị T				

Hỏi hải mã

Tên	CBF	CBV	MTT	TTP
Giá trị P				
Giá trị T				

IV. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán mức độ

Không bị Nhẹ Trung bình Nặng

2. Chẩn đoán giai đoạn

Giai đoạn 0 Giai đoạn 1 Giai đoạn 2 Giai đoạn 3



BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN LÃO KHOA TRUNG ƯƠNG
PHIẾU LÀM TEST SA SÚT TRÍ TUỆ

Họ và tên bệnh nhân..... Tuổi..... Nam/Nữ.....
 Địa chỉ.....
 Khoa..... Phòng..... Giường..... Mã Bệnh án:

KẾT QUẢ TEST

Lĩnh vực (Domains)	Trắc nghiệm Tâm thần kinh/Bộ câu hỏi (Neuropsychological test/ Questionnaires)	Điểm bình thường/Tối đa (Normal Range/ Max score)	Điểm BN (Raw Score)
Sàng lọc chung sa sút trí tuệ (Global Dementia Screening)	Test đánh giá trạng thái Tâm thần tối thiểu (Mini Mental State Examination : MMSE)	≥ 26/30	
Nhớ từ (Verbal Memory)	Nhớ danh sách từ (Word List recall) - Nhớ lại ngay (Immediate Recall) - Nhớ lại có trì hoãn (Delayed Recall) - Nhận biết có trì hoãn (Delayed Recognition)	≥ 12/30 ≥ 4/10 ≥ 6/10
	Kể lại mẫu chuyện (Story Recall) - Kể lại ngay (Immediate Recall) - Kể lại có trì hoãn (Delayed Recall)	≥ 5/15 ≥ 4/15
Trí nhớ Hình (Visual Memory)	Nhớ lại hình ảnh (Picture recall) - Nhớ lại ngay (Immediate Recall) - Nhớ lại có trì hoãn (Delayed Recall) - Nhận biết có trì hoãn (Delayed Recognition)	≥ 5/10 ≥ 4/10 ≥ 9/10
Sự chú ý (Attention)	Đọc xuôi dãy số (Digit Span Forward)	≥ 6/12	
	Đọc ngược dãy số (Digit Span Backward)	≥ 4/12	
Ngôn ngữ (Language)	Trắc nghiệm gọi tên của Boston có thay đổi (Modified Boston Naming)	≥ 14/15	
	Nói lưu loát từ về các con vật	≥ 9	
Xây dựng hình ảnh qua thị giác (Visuoconstruction)	Trắc nghiệm vẽ đồng hồ (Clock Drawing Test)	≥ 8/10	
Trắc nghiệm đánh giá chức năng thực hiện (Executive Dysfunction)	Đánh giá chức năng thùy trán (Frontal Assessment Battery)	≥ 11/18	
Tốc độ vận động thị giác (Visuomotor Speed)	Trắc nghiệm gạch bỏ số (Digit Cancellation Task)	≥ 20/40	
Thang Trầm cảm (Depression)	Thang điểm đánh giá trầm cảm ở người già có thay đổi (Modified Geriatric Depression Scale: MGDS)	-/20	
	Test trầm cảm Beck		
Hoạt động hàng ngày (Activities of Daily Living - ADL)	Đánh giá chức năng hoạt động hàng ngày (ADL Scale inventory)	-/ 6	
	Đánh giá chức năng hoạt động hàng ngày bằng dụng cụ, phương tiện (IADL)	-/8	

KẾT LUẬN:.....

Lời dặn của BS chuyên khoa

Ngày ... tháng ... năm 20....
 BÁC SĨ CHUYÊN KHOA

Họ và tên.....

THÔNG TIN BỆNH NHÂN

Họ và tên: Tuổi: Giới: Nam/Nữ

Nghề nghiệp:

Trình độ văn hoá: cấp I – cấp II – cấp III – trung cấp/cao đẳng – đại học – sau đại học.

Địa chỉ liên hệ:

.....

Điện thoại:

*** Hỏi bệnh:**

Lý do vào viện:

Thời gian mắc bệnh:

Bệnh sử:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tiền sử:

- Bản thân: + Các bệnh đã mắc:

.....

.....

+ Hút thuốc lá (nếu có)..... Uống rượu.....

+ Tham gia hoạt động xã hội:

- Gia đình:

.....

*** Khám:**

-Toàn thân: + Toàn trạng chung:
+ Chiều cao:cm. Cân nặng:kg. BMI:
+ Vòng bụng:cm
- Khám nội: + Mạch:l/ph. Huyết áp:mmHg
+ Áp lực cổ chân:mmHg
+ Khám bộ phận:

.....
.....
.....
.....
.....
.....

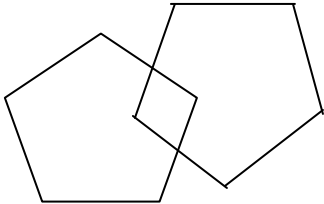
- Khám thần kinh:
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

ĐÁNH GIÁ TRẠNG THÁI TÂM THẦN TỐI THIỂU

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Tôi sẽ hỏi một số câu hỏi và yêu cầu ông (bà) giải quyết một số vấn đề. Ông (bà) cố gắng trả lời ở mức tốt nhất.

Đánh giá	Điểm tối đa	Điểm của BN
1. Định hướng thời gian - Năm nay là năm gì? - Mùa này là mùa gì? - Tháng này là tháng mấy? - Hôm nay là ngày bao nhiêu? - Hôm nay là thứ mấy?	1 1 1 1 1	
2. Định hướng không gian - Nước mình tên là gì? - Tỉnh này tên là gì? - Huyện này tên là gì? - Xã này tên là gì?/ Bệnh viện này tên là gì? - Thôn này tên là gì?/ Tầng này là tầng mấy?	1 1 1 1 1	
3. Ghi nhớ Tôi sẽ đọc ba từ, sau khi đọc xong đề nghị cụ nhắc lại. Cụ phải nhớ thật kỹ vì lát nữa tôi sẽ hỏi lại. Đọc chậm rãi ba từ, giữa mỗi từ nghỉ khoảng một giây: - <i>Bóng bàn</i> - <i>Ô tô</i> - <i>Trường học</i>	1 1 1	
4. Chú ý và tính toán Làm phép tính 100 trừ 7 cho đến khi bảo ngừng: 100 - 7 = 93 93 - 7 = 86 86 - 7 = 79 79 - 7 = 72 72 - 7 = 65	1 1 1 1 1	

<p>5. Nhớ lại Hãy nhắc lại ba từ mà lúc này tôi đã yêu cầu cụ nhớ?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bóng bàn - Ô tô - Trường học 	<p>1 1 1</p>	
<p>6. Gọi tên đồ vật</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chỉ vào đồng hồ đeo tay, hỏi "<i>Đây là cái gì?</i>" - Chỉ vào bút chì, hỏi "<i>Đây là cái gì?</i>" 	<p>1 1</p>	
<p>7. Nhắc lại câu Cụ hãy nhắc lại câu sau đây: "<i>Không nếu, và, hoặc nhưng</i>"</p>	<p>1</p>	
<p>8. Làm theo mệnh lệnh viết Cụ hãy đọc những từ ghi trong tờ giấy này và làm theo yêu cầu ghi trong đó. Đưa cho bệnh nhân một tờ giấy trong đó có ghi "<i>Hãy nhắm mắt lại</i>"</p>	<p>1</p>	
<p>9. Thực hiện mệnh lệnh ba giai đoạn cầm một tờ giấy, giơ ra trước mặt bệnh nhân và nói "<i>Cụ hãy cầm tờ giấy này bằng tay phải, gấp lại làm đôi bằng hai tay, rồi đặt tờ giấy xuống sàn nhà</i>"</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cầm tờ giấy bằng tay phải - Gấp làm đôi - Đặt xuống sàn 	<p>1 1 1</p>	
<p>10. Viết Đưa cho bệnh nhân một cái bút chì rồi nói "<i>Cụ hãy viết bất kỳ một câu vào dưới dòng này</i>"</p>	<p>1</p>	
<p>11. Vẽ lại hình Cho bệnh nhân xem hình vẽ sau đây, kèm một cái bút chì, tẩy, rồi bảo bệnh nhân "<i>Cụ vẽ lại hình này sang bên cạnh</i>"</p> 	<p>1</p>	
<p>12. Tổng điểm</p>	<p>30</p>	

HÃY NHẢM MẮT LẠI

NHỚ DANH SÁCH 10 TỪ

Nhắc lại ngay (Immediate Recall)				Nhắc lại sau (Delayed Recall)	
Nước chè				Nước chè	
Trường học				Trường học	
Em bé				Em bé	
Mặt trăng				Mặt trăng	
Khu vườn				Khu vườn	
Cái mũ				Cái mũ	
Bàn tay				Bàn tay	
Con gà				Con gà	
Màu xanh				Màu xanh	
Ngôi nhà				Ngôi nhà	
Điểm	/30			Điểm	/10

Nhận biết muộn (Delayed Recognition)			
<u>Nước chè</u>		Gia đình	
<u>Trường học</u>		Dòng sông	
<u>Ngôi nhà</u>		<u>Bàn tay</u>	
Hoa hồng		<u>Mặt trăng</u>	
<u>Cái mũ</u>		<u>Con gà</u>	
Cửa sổ		Thầy giáo	
Bông hoa		Trời nóng	
<u>Em bé</u>		Cái cây	
Con chuột		<u>Màu xanh</u>	
Viên phấn		<u>Khu vườn</u>	

TỔNG ĐIỂM	/10
------------------	------------

KỂ LẠI CÂU CHUYỆN

Câu chuyện A

Anh Nam

Làm nghề lái xe taxi

Cách đây 2 tháng

Anh chở một Việt kiều Pháp

Đi từ sân bay Nội Bài

Về khách sạn Dân Chủ

Buổi chiều

Trong khi rửa xe

Anh phát hiện thấy 1 chiếc ví

ở ghế sau

Bên trong có hộ chiếu và nhiều giấy tờ

Anh liền mang trả lại cho khách

Người khách rất cảm động

Để cảm ơn, ông tặng anh Nam 500 nghìn

Nhưng anh Nam kiên quyết không nhận

Tổng điểm

Kể lại ngay	Kể lại sau
/15	/15

TRÍ NHỚ HÌNH

TÊN HÌNH	
<u>Cái ghề</u>	
Mỏ neo	
<u>Đôi giày</u>	
Con chó	
<u>Quả dứa</u>	
<u>Cái búa</u>	
Bông hoa	
Cái kìm	
<u>Đoàn tàu</u>	
Cái tẩu	
<u>Con ốc sên</u>	
<u>Cái làn</u>	
Bánh ga tô	
Con tôm	
<u>Cái đàn</u>	
<u>Cái ô</u>	
Vợt tennis	
<u>Xe máy</u>	
Củ hành	
Cái bút chì	
Tổng điểm	/10

TÊN HÌNH	NHẮC LẠI NGAY	NHẮC LẠI SAU
Cái ghề		
Đôi giày		
Quả dứa		
Cái búa		
Đoàn tàu		
Con ốc sên		
Cái làn		
Cái đàn		
Cái ô		
Xe máy		
Tổng điểm	/10	/10

ĐỌC XUÔI DÃY SỐ - DIGIT SPAN FORWARD

5 - 2 - 9	3 - 7 - 5	/2
5 - 4 - 1 - 7	8 - 3 - 9 - 6	/2
3 - 6 - 9 - 2 - 5	6 - 9 - 4 - 7 - 1	/2
9 - 1 - 8 - 4 - 2 - 7	6 - 3 - 5 - 4 - 8 - 2	/2
1 - 2 - 8 - 5 - 3 - 4 - 6	2 - 8 - 1 - 4 - 9 - 7 - 5	/2
3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4	5 - 9 - 1 - 8 - 2 - 6 - 4 - 7	/2
TỔNG ĐIỂM		/12

ĐỌC NGƯỢC DÃY SỐ - DIGIT SPAN BACKWARD

5 - 1	3 - 8	/2
4 - 9 - 3	5 - 2 - 6	/2
3 - 8 - 1 - 4	1 - 7 - 9 - 5	/2
6 - 3 - 9 - 7 - 2	4 - 8 - 5 - 2 - 7	/2
7 - 1 - 5 - 2 - 8 - 6	8 - 3 - 1 - 9 - 6 - 4	/2
4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5	/2
TỔNG ĐIỂM		/12

TRẮC NGHIỆM GỌI TÊN BOSTON CÓ SỬA ĐỔI

(MODIFIED BOSTON NAMING TEST)

Cho bệnh nhân xem một tập gồm 15 hình vẽ in sẵn. Yêu cầu bệnh nhân gọi tên tức thì những hình vẽ này. Mỗi hình đúng cho 1 điểm.

TÊN HÌNH	ĐIỂM	GHI CHÚ
Cái lược		
Con ếch		
Bắp ngô		
Vô tuyến		
Con cua		
Cái kéo		
Cái giường		
Bông hoa		
Xe đạp		
Cái áo		
Bàn chải		
Cái bàn		
Ngôi nhà		
Ô tô		
Con cá		

TỔNG ĐIỂM	/15
------------------	------------

NÓI LƯU LOÁT TỪ (VERBAL FLUENCY)

Ông (bà) hãy nêu càng nhiều tên con vật càng nhiều càng tốt trong thời gian 1 phút (điều tra viên dùng đồng hồ có kim giây để bấm thời gian). Mỗi con bệnh nhân kể ra nếu đúng cho 1 điểm.

15 giây		
30 giây		
45 giây		
60 giây		
<i>Tổng điểm</i>		

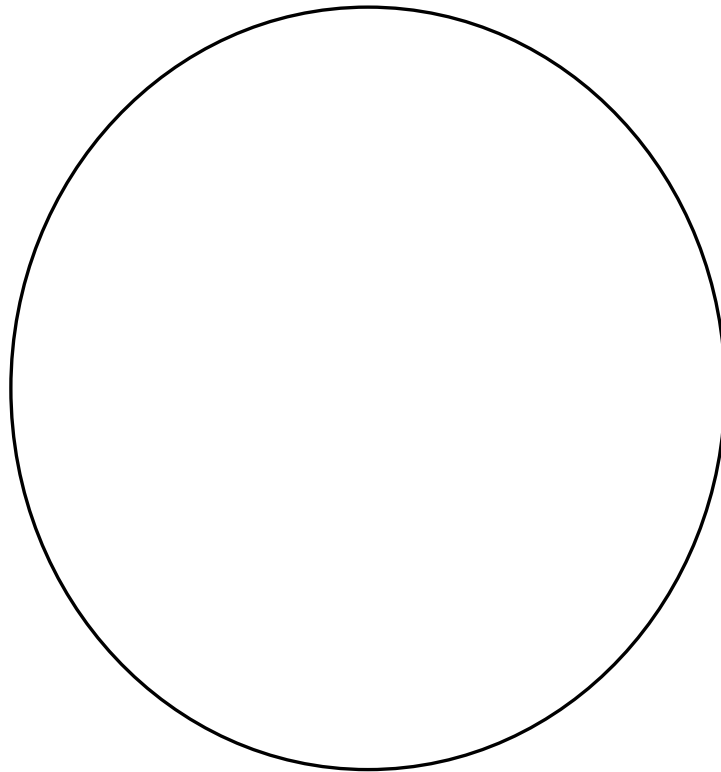
TRẮC NGHIỆM VẼ ĐỒNG HỒ

Hướng dẫn bệnh nhân:

- Ông (bà) hãy hình dung hình tròn này là mặt đồng hồ, ông(bà) hãy viết tất cả các chữ số lên đó.
- Bây giờ ông (bà) hãy vẽ kim đồng hồ chỉ 11 giờ 10 phút

Cách cho điểm:

- Vẽ một đường thẳng đứng đi qua số 12 và tâm của đồng hồ
- Vẽ một đường vuông góc với đường thẳng đứng đi qua tâm
- Vẽ thêm hai đường đi qua tâm để chia đồng hồ thành 8 phần đều nhau
- Cho 1 điểm cho mỗi chữ số 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11 nếu nằm đúng vị trí
- Cho 1 điểm nếu kim ngắn chỉ đúng số 11 và kim dài chỉ đúng số 2



Tổng điểm	/10
Thời gian hoàn thành	90 giây

**TRẮC NGHIỆM ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG THỰC HIỆN
(EXECUTIVE FUNCTION)**

CÂU HỎI	ĐÁNH GIÁ	ĐIỂM
<p>1. Similarities (conceptualisation)</p> <p>Có điểm gì chung giữa các từ sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quả chuối và quả cam - Bàn và ghế - Hoa hồng, hoa lan, hoa cúc 	<p>Cho điểm nếu câu trả lời là:</p> <p>quả, đồ gỗ, hoa</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 cặp đúng - 2 cặp đúng - 1 cặp đúng - 0 cặp đúng 	<p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
<p>2. Lexical fluency (mental flexibility)</p> <p>Kể tên các con vật (kể càng nhiều con càng tốt trong vòng 1 phút)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - >12 con - 8 - 12 con - 4 - 7 con - < 4 con 	<p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
<p>3. Motor series (programming)</p> <p>Yêu cầu bệnh nhân thực hiện một loạt động tác “Nắm - mở - úp” bàn tay phải</p>	<p>BN tự làm 6 lần đúng</p> <p>BN tự làm được 3 lần đúng</p> <p>Không tự làm được nhưng làm đúng 3 lần cùng người khám</p> <p>Làm cùng người khám cũng không được</p>	<p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
<p>4. Conflicting intructions (sensitivity to interference)</p> <p>Yêu cầu BN “gõ 2 khi tôi gõ 1” và “gõ 1 khi tôi gõ 2”</p> <p>Gõ theo thứ tự sau: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>Không lỗi</p> <p>1 – 2 lỗi</p> <p>>2 lỗi</p> <p>BN gõ giống người khám ít nhất là 4 lần liên tiếp</p>	<p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>

<p>5. Go-No-Go (Inhibitory control)</p> <p>Yêu cầu bệnh nhân “gõ 1 khi tôi gõ 1” và “không gõ khi tôi gõ 2”</p> <p>Gõ theo thứ tự sau: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>Không lỗi</p> <p>1 – 2 lỗi</p> <p>> 2 lỗi</p> <p>BN gõ giống người khám ít nhất là 4 lần liên tiếp</p>	<p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
<p>6. Prehension behaviour (enviromental control)</p> <p>Yêu cầu bệnh nhân “không nắm tay tôi”</p>	<p>BN không nắm tay người khám</p> <p>BN do dự và hỏi phải làm gì</p> <p>BN tự động nắm tay người khám</p> <p>BN nắm tay người khám ngay cả khi đã yêu cầu không làm như vậy</p>	<p>3</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0</p>
	<p>Tổng điểm</p>	<p>/18</p>

TRẮC NGHIỆM GẠCH BỎ SỐ

“4” và “9”

7 8 7 5 2 2 1 6 9 3 1 4 8 7 9 3 5 4 7 8 1 6 8 7 3 2 3 9 3 7
3 9 2 6 4 3 9 3 4 1 2 1 6 1 6 3 2 3 4 7 3 2 6 3 1 3 7 8 6 7
1 7 1 3 6 3 9 8 6 5 1 8 3 2 4 6 9 5 6 1 9 3 6 8 7 2 5 4 6 8
8 6 8 1 4 7 2 6 8 7 5 6 3 2 6 4 1 6 8 4 5 3 4 7 9 7 3 6 8 6
2 3 9 6 5 3 5 6 7 3 5 5 9 3 3 8 1 8 2 2 6 2 6 6 1 7 2 8 2 9
7 9 3 8 1 7 6 1 5 1 8 4 3 3 8 7 5 4 2 7 9 7 3 6 8 6 5 4 7 4
3 6 1 6 3 5 4 8 3 9 3 4 7 1 3 4 3 6 1 6 7 1 7 6 7 3 5 2 9 8
7 5 2 2 1 6 9 3 1 4 8 7 9 3 4 1 7 5 2 2 1 6 8 3 1 4 8 7 9 3

“6” và “1”

1 2 2 4 5 9 5 6 6 9 1 9 6 7 8 3 2 4 3 7 2 1 4 2 2 1 2 6 6 3

THANG TRẦM CẢM LÃO KHOA
GERIATRIC DEPRESSION SCALE (GDS-20)

1. Về cơ bản, bác có cảm thấy hài lòng về cuộc đời mình không?
Có/Không
2. Các hoạt động và sở thích của bác có suy giảm nhiều không?
Có/Không
3. Bác có cảm thấy cuộc sống của mình thật trống rỗng? **Có/Không**
4. Bác có thường xuyên cảm thấy buồn không? **Có/Không**
5. Bác luôn cảm thấy phân chân? **Có/Không**
6. Bác thấy sợ rằng có những điều tồi tệ đang xảy ra với bác không?
Có/Không
7. Bác có cảm thấy hạnh phúc? **Có/Không**
8. Bác có cảm thấy thường xuyên cần được giúp đỡ không? **Có/Không**
9. Bác chỉ thích ở nhà hơn là đi ra ngoài và làm những việc mới mẻ?
Có/Không
10. Bác cảm thấy mình túng thiếu hơn so với mọi người? **Có/Không**
11. Bác có cảm thấy cuộc đời thật đẹp không? **Có/Không**
12. Bác cảm thấy cuộc sống hiện tại thật vô vị? **Có/Không**
13. Bác cảm thấy mình tràn đầy năng lượng? **Có/Không**
14. Bác có cảm thấy tuyệt vọng không? **Có/Không**
15. Bác có nghĩ là hầu hết mọi người tốt hơn bác không? **Có/Không**
16. Bác có thường bị mất ngủ không? **Có/Không**
17. Bác có thường cảm thấy không an toàn và lo âu không? **Có/Không**
18. Đôi khi bác cảm thấy lo lắng tới mức không thể chịu nổi không?
Có/Không
19. Bác thấy đau ở đâu đó trong cơ thể mình? **Có/Không**
20. Bác có lo sợ rằng mình mắc một bệnh nào đó không? **Có/Không**

Tổng điểm: /20

ĐÁNH GIÁ HOẠT ĐỘNG HÀNG NGÀY (ADLs)

Trong mỗi mục sau đây, khoanh tròn vào câu trả lời đúng với tình trạng bệnh nhân nhất. Cho điểm 1 hoặc 0 vào cột bên cạnh

1. Ăn uống

- Tự ăn không cần người giúp 1
- Cần giúp chút ít trong bữa ăn và/hoặc phải chuẩn bị bữa ăn riêng hoặc giúp lau mồm sau khi ăn 0
- Cần giúp mức độ vừa phải và ăn uống không gọng gàng 0
- Cần giúp nhiều trong tất cả các bữa ăn 0
- Không thể tự ăn chút nào hoặc cưỡng lại khi người khác cho ăn 0

2. Đi vệ sinh

- Tự đi vệ sinh, không có đại, tiểu tiện không tự chủ 1
- Cần người nhắc, hoặc giúp lau chùi, hiếm khi ỉa đùn, đái dầm 1
- Ỉa đùn hoặc đái dầm trong khi ngủ nhiều hơn một lần/tuần 1
- Đái ỉa không tự chủ 0

3. Mặc quần áo

- Tự mặc và cởi quần áo, tự chọn quần áo trong tủ của mình 1
- Tự mặc và cởi quần áo nhưng cần có người giúp chút ít 0
- Cần giúp mức độ trung bình trong việc mặc và chọn quần áo 0
- Cần giúp nhiều khi mặc quần áo, nhưng hợp tác với người giúp 0
- Không thể tự mặc quần áo hoặc cưỡng lại khi người khác giúp 0

4. Chăm sóc bản thân (tóc, móng tay, tay, mặt, quần áo)

- Gọng gàng, chỉnh tề, không cần người giúp 1
- Tự chăm sóc bản thân nhưng cần giúp đỡ chút ít, VD: cạo râu 0
- Cần giúp đỡ mức độ trung bình hoặc cần giám sát 0
- Cần người khác giúp đỡ hoàn toàn, nhưng hợp tác 0
- Không cho người khác giúp 0

5. Đi lại

- Tự đi lại trong thành phố 1
- Tự đi lại trong khu nhà mình ở 0
- Cần có người giúp 0
- Ngồi ghế hoặc xe lăn nhưng không thể tự di chuyển 0
- Nằm liệt giường quá nửa thời gian 0

6. Tắm rửa

- Tự tắm rửa 1
- Tự tắm nếu có người giúp đưa vào hoặc ra bồn tắm 0
- Chỉ tự rửa mặt hoặc tay 0
- Không tự tắm rửa được, nhưng hợp tác với người giúp 0
- Không thử tự tắm rửa, cưỡng lại khi người khác giúp 0

ĐÁNH GIÁ HOẠT ĐỘNG HÀNG NGÀY BẰNG DỤNG CỤ PHƯƠNG TIỆN (IADLs)

Trong mỗi mục sau đây, khoanh tròn vào câu trả lời đúng với tình trạng bệnh nhân nhất cho điểm 1 hoặc 0 vào cột bên cạnh

1. Sử dụng điện thoại	<input type="checkbox"/>
- Tự sử dụng điện thoại một cách dễ dàng	1
- Gọi điện thoại những số đã biết	1
- Biết cách trả lời điện thoại nhưng không gọi được	1
- Không sử dụng được điện thoại	0
2. Mua bán	<input type="checkbox"/>
- Tự mua, bán được mọi thứ cần thiết	1
- Có thể tự mua, bán những thứ lặt vặt	0
- Cần người giúp khi mua bán	0
- Không có khả năng mua bán	0
3. Nấu ăn	<input type="checkbox"/>
- Tự lên kế hoạch, chuẩn bị và tự ăn	1
- Có thể nấu ăn nếu có người chuẩn bị sẵn	0
- Có thể hâm nóng và ăn các thức ăn đã được chuẩn bị sẵn hoặc chuẩn bị bữa ăn, nhưng không đảm bảo được chế độ ăn đầy đủ	0
- Cần có người chuẩn bị và cho ăn	0
4. Dọn dẹp nhà cửa	<input type="checkbox"/>
- Tự dọn dẹp nhà cửa hoặc đôi khi cần có thể giúp đỡ những công việc nặng	1
- Làm được những việc nhẹ như rửa bát, dọn giường	1
- Làm được những việc nhẹ nhưng không thể đảm bảo sạch sẽ	1
- Cần người giúp đỡ trong tất cả việc nhà	1
- Không tham gia vào bất cứ việc nhà nào	0
5. Giặt giũ quần áo	<input type="checkbox"/>
- Tự giặt giũ quần áo của bản thân	1
- Giặt những đồ nhẹ như quần áo lót	1
- Cần người khác giặt mọi thứ	0
6. Sử dụng phương tiện giao thông	<input type="checkbox"/>
- Tự đi các phương tiện giao thông như taxi, xe buýt, tàu hỏa	1
- Tự đi được bằng các phương tiện trên nhưng cần có người đi cùng	1

- Không tự đi được phương tiện nào cả	0
7. Sử dụng thuốc	<input type="checkbox"/>
- Tự uống thuốc đúng liều lượng, đúng giờ	1
- Tự uống thuốc nếu có người chuẩn bị sẵn theo liều nhất định	0
- Không có khả năng tự uống thuốc	0
8. Khả năng quản lý chi tiêu	<input type="checkbox"/>
- Tự quản lý chi tiêu hoàn toàn	1
- Cần người giúp trong chi tiêu	1
- Không có khả năng tự chi tiêu	0