Chủ biên: PGS. TS. Phạm Thắng

BỆNH ALZHEIMER

VÀ CÁC THỂ SA SÚT TRÍ TUỆ KHÁC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

THƯ VIỆN
HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

CHỦ BIÊN: PGS. TS. PHẠM THẮNG

BỆNH ALZHEIMER VÀ CÁC THỂ SA SÚT TRÍ TUỆ KHÁC

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2010

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

DANH SÁCH CÁC TÁC GIẢ

CHỦ BIÊN:

PGS.TS. Phạm Thắng – Giám đốc Bệnh viện Lão Khoa Trung ương

THAM GIA BIÊN SOẠN:

1. PGS.TS. Phạm Thắng – Giám đốc Bệnh viện Lão Khoa Trung ương
2. PGS.TS. Tạ Thành Văn, Phó hiệu trưởng Trường Đại học Y Hà Nội
3. ThS. Dư Đức Chiến, Trưởng khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Lão khoa Trung ương
4. ThS. Phan Việt Sinh, Trưởng khoa Dược, Bệnh viện Lão khoa Trung ương

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC

Lời nói đầu 5

Chương 1. Dịch tễ học sa sút trí tuệ 7

Phạm Thắng

Chương 2. Cơ sở phân tử và di truyền của bệnh Alzheimer 15

Tạ Thành Văn và Phạm Thắng

Chương 3. Khám bệnh nhân sa sút trí tuệ 37

Phạm Thắng

Chương 4. Đánh giá thần kinh tâm lý ở bệnh nhân sa sút trí tuệ 61

Phạm Thắng

Chương 5. Chẩn đoán hình ảnh thần kinh 95

Dư Đức Chiến, Phạm Thắng và cs.

Chương 6. Bệnh Alzheimer 157

Phạm Thắng

Chương 7. Suy giảm nhận thức nhẹ 187

Phạm Thắng

Chương 8. Rối loạn nhận thức do mạch máu 200

Phạm Thắng

Chương 9. Sa sút trí tuệ thuỳ trán-thái dương 227

Phạm Thắng

Chương 10. Sa sút trí tuệ thể Lewy 245

Phạm Thắng

Chương 11. Điều trị bệnh Alzheimer và suy giảm nhận thức nhẹ 274

Phan Việt Sinh và Phạm Thắng

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 12. Điều trị các triệu chứng tâm thần trong sa sút trí tuệ 302
Phạm Thắng
Chương 13. Điều trị sa sút trí tuệ trong tương lai 326
Phạm Thắng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

Sa sút trí tuệ nói chung và bệnh Alzheimer nói riêng hiện nay là mối quan tâm hàng đầu của những nhà lão khoa trên toàn thế giới cũng như ở nước ta, khi tuổi thọ trung bình ngày càng cao, số người mắc bệnh này ngày càng nhiều. Sa sút trí tuệ thật sự là một thảm hoạ đối với người cao tuổi. Bệnh gây suy giảm trí nhớ và nhiều lĩnh vực nhận thức khác, kèm theo với những rối loạn về hành vi, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng hoạt động hàng ngày và chất lượng sống của bệnh nhân.

Trong những năm qua, các nghiên cứu về căn bệnh này đã đạt được nhiều thành tựu to lớn. Chẳng hạn trong lĩnh vực chẩn đoán, với sự ra đời của nhiều marker sinh học và các phương pháp chẩn đoán hình ảnh mới, cho phép chúng ta có thể chẩn đoán bệnh sớm hơn, thậm chí ở giai đoạn tiền lâm sàng. Hay trong lĩnh vực điều trị, trước kia mới dừng ở điều trị triệu chứng, thì nay, với sự phát triển mạnh của sinh học phân tử, cho phép phát triển các biện pháp điều trị nhằm vào cơ chế bệnh sinh của bệnh Alzheimer với mục tiêu chữa khỏi bệnh.

Ở Việt Nam, lĩnh vực này mới được chú ý từ khoảng 10 năm trở lại đây. Nhiều hội nghị, hội thảo đã tập trung vào chủ đề này. Tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương, một *Trung tâm nghiên cứu trí nhớ và sa sút trí tuệ* đã được thành lập với nhiệm vụ khám, điều trị, tư vấn những bệnh nhân sa sút trí tuệ, đồng thời cũng là một trung tâm nghiên cứu và đào tạo chuyên sâu về lĩnh vực này.

Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn, chúng tôi biên soạn cuốn sách chuyên khảo "*Bệnh Alzheimer và các thể sa sút trí tuệ khác*" với mong muốn giới thiệu cùng bạn đọc, tình hình nghiên cứu mới nhất về căn bệnh hiểm nghèo này hiện nay.

Cuốn sách gồm ba phần; trong phần đầu, chúng tôi giới thiệu chung về sa sút trí tuệ, bao gồm dịch tễ học sa sút trí tuệ (Chương 1), cơ sở phân tử và di truyền của bệnh Alzheimer (Chương 2), khám bệnh nhân sa sút trí tuệ (Chương 3), đánh giá thần kinh tâm lý trong sa sút trí tuệ (Chương 4), và chẩn đoán hình ảnh thần kinh (Chương 5). Trong phần thứ hai, chúng tôi trình bày chi tiết các thể sa sút trí tuệ thường gặp như bệnh Alzheimer (Chương 6), suy giảm nhận thức nhẹ (Chương 7), rối loạn nhận thức do mạch máu (Chương 8), sa sút trí tuệ thuỳ trán-thái dương (Chương 9) và sa sút trí tuệ thể Lewy (Chương 10). Trong phần cuối, chúng tôi sẽ tổng hợp các biện pháp điều trị,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bao gồm điều trị bệnh Alzheimer và suy giảm nhận thức nhẹ (Chương 11), điều trị các triệu chứng tâm thần trong sa sút trí tuệ (Chương 12) và điều trị sa sút trí tuệ trong tương lai (Chương 13).

Biên soạn trong điều kiện khả năng hạn chế, tài liệu tham khảo thiếu thốn, vấn đề lại mới mẻ, liên quan đến nhiều chuyên ngành, cuốn sách chuyên khảo nhỏ này chắc chắn còn có nhiều thiếu sót, rất mong được bạn đọc thông cảm, lượng thứ và góp ý để những lần viết sau sửa đổi và bổ sung, được tốt hơn.

Chúng tôi xin chân thành cám ơn PGS.TS. Tạ Thành Văn, hiệu phó Trường Đại học Y Hà Nội đã tham gia viết chương *cơ sở phân tử và di truyền của bệnh Alzheimer*; thạc sỹ Dư Đức Chiến, trưởng khoa chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Lão khoa Trung ương, tham gia viết chương *chẩn đoán hình ảnh thần kinh*; và thạc sỹ Phan Việt Sinh, trưởng khoa Dược, Bệnh viện Lão khoa Trung ương, tham gia viết chương *điều trị bệnh Alzheimer và suy giảm nhận thức nhẹ.*

Chúng tôi xin chân thành cám ơn Nhà xuất bản Y học đã hết sức động viên và tạo điều kiện để cuốn sách sớm ra mắt bạn đọc.

Hà Nội, 22 tháng 3 năm 2010

PGS. TS. Phạm Thắng
Bệnh viện Lão khoa Trung ương

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 1

DỊCH TỄ HỌC SA SÚT TRÍ TUỆ

PGS.TS. Phạm Thắng

1. TỶ LỆ HIỆN MẮC VÀ TỶ LỆ MẮC MỚI SA SÚT TRÍ TUỆ

Số lượng và chất lượng của các nghiên cứu về tỷ lệ hiện mắc sa sút trí tuệ (SSTT) khác nhau rất nhiều trên toàn thế giới. Tây Âu, Bắc Mỹ và các nước phát triển ở vùng Tây Thái Bình Dương như Úc, Nhật Bản và Hàn Quốc, có các số liệu đáng tin cậy về tỷ lệ hiện mắc và mới mắc SSTT do có các nghiên cứu chất lượng tại cộng đồng. Tại các vùng khác như Ấn Độ, Trung Quốc, Đông Âu, Tây Phi và Nam Mỹ, chỉ có các nghiên cứu quy mô nhỏ, ngoại suy ra tỷ lệ hiện mắc SSTT. Ngược lại, tại những vùng đông dân khác bao gồm Nga, Nam Phi, Indonesia và hầu hết các nước Nam Á, hiện tại không có các số liệu đáng tin cậy, do vậy tỷ lệ hiện mắc SSTT ở những vùng này chủ yếu là ước đoán.

Một nghiên cứu đồng thuận, so sánh tỷ lệ hiện mắc SSTT trên toàn thế giới được công bố gần đây, sử dụng số liệu hiện có vào năm 2003 (Ferri và cs. 2005). Kết quả cho thấy tỷ lệ hiện mắc SSTT tăng theo hàm số mũ và hằng định trên toàn thế giới, mặc dù có sự khác nhau về tỷ lệ hiện mắc SSTT theo tuổi giữa các vùng. Tỷ lệ hiện mắc theo tuổi của SSTT ở Nam Á và một số vùng ở Châu Phi vào khoảng 50-60% và 30-40% so với các nước phát triển.

Một phân tích đa trung tâm về tỷ lệ mắc mới SSTT (Jorm và Jolley 1998) khẳng định tỷ lệ mắc mới SSTT tăng theo tuổi theo hàm số mũ. Phân tích này cũng so sánh số liệu của Châu Âu, Mỹ và Châu Á, kết quả cho thấy tỷ lệ mắc mới SSTT ở Châu Âu và Mỹ tương đương, trong khi tỷ lệ ở Đông Á thấp hơn. Việc sử dụng các công cụ chẩn đoán SSTT khác nhau không ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc mới SSTT. Một nghiên cứu mới đây, sử dụng hai công cụ chẩn đoán khác nhau trên cùng một quần thể dân cư, kết quả cho thấy tỷ lệ mắc mới SSTT là như nhau (Riedel Heller và CS 2001).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 1-1. Tỷ lệ mắc mới SSTT theo tuổi (khoảng tin cậy 95%), số ca trên 1000 dân/năm

Tuổi	Phân tích tổng hợp 9 nghiên cứu ở Châu Âu (Jorm và Jolley 1998)		*Adult changes in thought* (Kukull và cs. 2002)		*MRC CFAS* (Matthews và cs. 2005)	
65-69	9,1	(6,5-12,7)	5,4	(8,0-13,5)	9,3	(5,6-14,2)
70-74	17,6	(14,2-21,9)	9,7	(6,5-13,5)	14,1	(9,6-22,0)
75-79	33,3	(29,0-38,3)	13,5	(29,3-44,7)	23,7	(17,4-30,7)
80-84	59,9	(52,8-67,9)	38,0	(44,5-72,9)	43,3	(33,5-54,3)
85-89	104,1	(84,6-128,2)	58,6	(74,7-156,7)	91,3	(72,6-109,9)
90-94	179,8	(129-250,1)	89,4	(57,8-127,9)		

Ghi chú. MRC CFAS=Medical research Council Cognitive Function and Ageing Study.

Bảng 1-1 so sánh tỷ lệ mắc mới SSTT của một phân tích tổng hợp tại chín nước Châu Âu (Jorm và Jolley, 1998), trong đó có hai nghiên cứu lớn gần đây là *Adult changes in thought* ở Hoa Kỳ (Kukull và cs. 2002) và *Medical research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS)* ở Anh (Matthews và cs. 2005). Tỷ lệ mắc mới SSTT khác nhau giữa các nghiên cứu, vào khoảng 0,5-1% ở nhóm tuổi 64-69, 1-2% ở nhóm 70-74, 1,5-3% ở nhóm 75-79 và 4-6% ở nhóm 80-84 tuổi. Khó xác định chính xác tỷ lệ mắc mới SSTT ở nhóm tuổi rất già do số bệnh nhân ít và bị loại bỏ nhiều vì tử vong hoặc từ chối tiếp tục tham gia nghiên cứu.

Hầu hết nghiên cứu về tỷ lệ hiện mắc SSTT lấy mốc tuổi từ 50 trở lên, tuy nhiên một nghiên cứu lớn tại cộng đồng về SSTT ở người trẻ (Harvey và cs. 2003) gợi ý rằng tỷ lệ hiện mắc SSTT tăng theo số mũ, bắt đầu từ độ tuổi 30.

2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

2.1. Các yếu tố nguy cơ không thể thay đổi

Tỷ lệ hiện mắc SSTT ở phụ nữ cao hơn nam giới. Sự khác nhau này là do tuổi thọ của phụ nữ cao hơn và tỷ lệ sống sót ở phụ nữ bị SSTT cũng cao hơn so với nam giới cùng tuổi. Tỷ lệ mắc mới SSTT ở phụ nữ cũng hơi cao hơn nam giới. Phân tích tổng hợp các nghiên cứu ở Châu Âu cho thấy phụ nữ có nguy cơ mắc SSTT cao hơn (odds ratio=1,2) (Andersen và cs. 1999). Gần đây, một nghiên cứu tiến cứu lớn về tỷ lệ mắc mới SSTT tại Anh cũng cho thấy phụ nữ có nguy cơ mắc SSTT cao hơn (odds ratio=1,6) (Yip và cs. 2006).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thể SSTT khởi phát sớm thường gặp ở những người có tiền sử gia đình bị SSTT. Ngoài việc phối hợp với xơ vữa động mạch, người ta thấy gien apolipoprotein E (APOE) phối hợp với tăng nguy cơ bị SSTT, nhất là bệnh Alzheimer. APOE có 3 kiểu gien chính là ε2, ε3, và ε4, hay gặp nhất trong 6 kiểu gien APOE. Những người mang kiểu gien ε4 dị hợp tử có nguy cơ bị SSTT cao hơn những người không có kiểu gien này và cũng cao hơn những người ε4 đồng hợp tử. Những người mang kiểu gien ε2 ít bị mắc SSTT. Tuy nhiên, mức độ của sự phối hợp này không hằng định, và người ta cho rằng tác động của APOE còn tùy thuộc vào các yếu tố khác như tuổi và chủng tộc.

Sự phân bố của kiểu gien APOE khác nhau trên toàn thế giới. Kiểu gien ε4 thường gặp nhất ở những vùng mà hiện tại hoặc gần đây khan hiếm thực phẩm, và thấp nhất ở Nam Âu, Trung Đông và Bắc Mỹ (Corbo và Scacchi 1999). Điều này cho thấy kiểu gien APOE chịu ảnh hưởng của chế độ ăn và các yếu tố nguy cơ khác lên khả năng mắc SSTT (Huang và cs. 2005; Luchsinger và cs. 2002).

Một nghiên cứu tiến cứu 6 năm tại Thụy Điển (Huang và cs. 2004) đã tìm hiểu mối tương quan giữa tiền sử gia đình mắc SSTT, kiểu gien APOE, và nguy cơ mắc SSTT. Kết quả cho thấy tiền sử gia đình là một yếu tố nguy cơ quan trọng gây SSTT, nhưng chỉ ở những người mang kiểu gien ε4 (nguy cơ tương đối là 1,9 nếu có ε4, và 1,0 nếu không có ε4). Ngược lại, những người mang ε4 có nguy cơ tương đối mắc SSTT là 1,5 nếu không có tiền sử gia đình mắc SSTT và 2,6 nếu có tiền sử gia đình mắc SSTT (Barnett và Curran, 2003). Những dữ liệu này cung cấp thêm bằng chứng cho thấy gien APOE điều hòa các yếu tố nguy cơ về di truyền và môi trường khác, tác động đến nguy cơ mắc SSTT.

Ngoài ra, chắc chắn là còn nhiều yếu tố di truyền khác chưa được phát hiện có thể ảnh hưởng đến sự phát triển SSTT. Có thể tham khảo các bằng chứng liên quan đến các gien gây SSTT trong bộ cơ sở dữ liệu AlzGene (www.alzforum. org).

2.2. Các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi

Các nghiên cứu riêng lẻ cho thấy có sự liên quan giữa SSTT với các yếu tố nguy cơ ở độ tuổi trẻ và trung niên và các yếu tố nguy cơ gần thời điểm khởi phát SSTT. Các phân tích tổng hợp cho thấy một số yếu tố nguy cơ là rõ ràng, một số khác là không chắc chắn.

Bệnh mạch máu não thường được phát hiện khi mổ tử thi ở những bệnh nhân SSTT, do vậy các yếu tố nguy cơ gây bệnh mạch não được xem là làm tăng nguy cơ SSTT. Các yếu tố nguy cơ mạch máu cũng thường phối hợp với tăng nguy cơ bị bệnh Alzheimer (Breteler 2000).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một nghiên cứu tiến cứu về tỷ lệ mắc mới SSTT với thời gian theo dõi tới 27 năm cho thấy, sau khi điều chỉnh các bệnh lý phối hợp, tình trạng béo phì ở tuổi trung niên (Chỉ số khối cơ thể BMI >30, ở nhóm tuổi 40-45) là một yếu tố nguy cơ gây SSTT ở người già (nguy cơ tương đối =1,74), và thừa cân (BMI từ 25-30) cũng làm tăng nguy cơ mắc SSTT (nguy cơ tương đối =1,35) (Whitmer và cs. 2005). Chế độ ăn Địa Trung Hải phối hợp với sự cải thiện sức khỏe tim mạch và giảm nguy cơ mắc SSTT (Scarmeas và cs. 2006). Các nghiên cứu tiến cứu cũng cho thấy ăn các loại cá béo làm giảm nguy cơ mắc SSTT (Barberger-Gateau và cs. 2002; Huang và cs. 2005).

Nghiên cứu tiến cứu nhận thấy uống rượu mức độ trung bình phối hợp với giảm nguy cơ mắc SSTT. Tuy nhiên mối tương quan giữa uống rượu, chế độ ăn, hoạt động xã hội thường không được tính đến và có thể giải thích cho sự phối hợp này (Letenneur 2004, 2007).

Các nghiên cứu tiến cứu cho thấy nồng độ HDL-cholesterol thấp và LDL-cholesterol cao phối hợp với tăng nguy cơ SSTT. Cholesterol toàn phần cao ở tuổi trung niên cũng phối hợp với tăng nguy cơ mắc SSTT (Grodstein, 2007). Các nghiên cứu tiến cứu không thấy sự khác nhau về nguy cơ mắc SSTT giữa nhóm dùng statin và nhóm không dùng (Rea và cs. 2005). Bệnh nhân SSTT thường ít dùng statin, điều này có thể giải thích kết quả của các nghiên cứu bệnh-chứng trước đây cho rằng statin có tác dụng bảo vệ khỏi bệnh lý thần kinh (Li và cs. 2007).

Nghiên cứu *Honolulu-Asia aging study* cho thấy có sự phối hợp giữa tăng huyết áp ở tuổi trung niên và SSTT (Launer và cs. 2000). Nguy cơ SSTT tăng lên ở những người tăng huyết áp không được điều trị, nhưng không thay đổi ở những người tăng huyết áp được điều trị. Tuy nhiên, phân tích dữ liệu Cochrane không thấy bằng chứng của việc kiểm soát huyết áp dẫn đến giảm nguy cơ SSTT (McGuinness và cs. 2006). Các tác giả Skoog và Gustafson (2002) đã xem xét lại các yếu tố nguy cơ của tăng huyết áp và đưa ra những cơ chế có thể đối với tác dụng của chúng lên nguy cơ mắc SSTT.

Một phân tích tổng hợp cho thấy đái tháo đường, ở tuổi trung niên cũng như tuổi già, là một yếu tố nguy cơ gây bệnh Alzheimer nói riêng và SSTT nói chung (Biessels và cs. 2006). Kiểm soát hiệu quả đái tháo đường có thể làm giảm nguy cơ này.

Vấn đề tranh cãi trước kia về hiệu quả bảo vệ của hút thuốc lá đối với SSTT hiện nay đã bị bị bác bỏ, nhờ các nghiên cứu tiến cứu gần đây thấy hoặc là không có hiệu quả (Doll và cs. 2000; Yip và cs. 2006) hoặc ngược lại, hút thuốc làm tăng nguy cơ SSTT và suy giảm nhận thức (Launer và cs. 1999; Ott và cs. 2004).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một nghiên cứu bệnh chứng, nằm trong nghiên cứu thuần tập dựa vào cộng đồng, được thiết kế để đánh giá mối liên quan giữa sức khỏe của những người trên 60 tuổi và tỷ lệ mắc mới SSTT trong vòng 6 năm. Kết quả nghiên cứu cho thấy đột quỵ (odds ratio=2,1), bệnh Parkinson (odds ratio=3,5), tự đánh giá là sức khỏe kém (odds ratio=3,9) là các yếu tố nguy cơ của SSTT (Yip và cs. 2006).

Trầm cảm và có tiền sử trầm cảm đều làm tăng gấp đôi nguy cơ bị SSTT (Green và cs. 2003; Jorm 2001). Nguy cơ tăng lên này không phải do điều trị trầm cảm hoặc các yếu tố nguy cơ thông thường khác.

Liên quan giữa chấn thương sọ não một lần duy nhất và SSTT là không rõ (Jellinger 2004). Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu về tỷ lệ mắc mới SSTT ở Châu Âu (EURODEM) cũng không thấy mối liên quan giữa SSTT và chấn thương sọ não (Launer và cs. 1999). Đấm bốc có thể gây nên chấn thương sọ não mạn tính, và đánh đầu khi chơi bóng đá có thể gây chấn thương não và SSTT, tuy nhiên các bằng chứng về mối liên quan này không hằng định (Barnett và Curran 2003).

2.3. Hoạt động xã hội, giáo dục, và dự trữ nhận thức

Dự trữ nhận thức - khả năng chịu đựng của não với các tổn thương bệnh lý mà không có suy giảm chức năng nhận thức - được coi là có vai trò quan trọng trong biểu hiện lâm sàng của SSTT. Các bằng chứng hiện tại đều khẳng định tác dụng này và giải thích là dự trữ nhận thức có thể giúp não phát triển các cơ chế bù trừ để đối phó với tổn thương bệnh lý. Nhiều yếu tố được xem là góp phần làm tăng dự trữ nhận thức và có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa các yếu tố này với nguy cơ mắc SSTT. Các yếu tố này bao gồm giáo dục, trí thông minh, nghề nghiệp và hoạt động xã hội trong suốt cuộc đời. Một phân tích mới đây (Valenzuela và Sachdev 2006) đã phân tích chi tiết từng lĩnh vực này và nhận thấy odds ratio chung cho sự phối hợp giữa dự trữ nhận thức và SSTT là 0,54. Các lĩnh vực khác nhau có sự tương quan cao; do vậy, mặc dù người ta chấp nhận dự trữ nhận thức đóng vai trò quan trọng trong dự phòng các biểu hiện của SSTT, nhưng lĩnh vực đặc hiệu nào, cơ chế và hiệu quả thực tế của việc áp dụng các biện pháp này trong dự phòng SSTT vẫn chưa rõ ràng.

2.4. Thời gian sống của bệnh nhân SSTT

Trong một nghiên cứu 438 trường hợp SSTT mới phát hiện tại Anh, thời gian sống trung bình từ khi chẩn đoán SSTT là 4,5 năm. Tuổi là yếu tố dự báo quan trọng. Những người khởi phát SSTT ở độ tuổi 60 thì thời gian sống trung bình là 10 năm, ở độ tuổi 70 là 5,4 năm, 80 là 4,3 năm và 90 là 3,8 năm. Sau khi điều chỉnh theo tuổi, tỷ lệ tử vong do SSTT ở nam giới cao hơn nữ giới (hazard ratio=1,4).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, et al: Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. Addiction 97:15–28, 2002
2. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al: Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. Neurology 53:1992–1997, 1999
3. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al: Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ 325:932–933, 2002
4. Barnett C, Curran V: Dementia in footballers. Int J Geriatr Psychiatry 18:88–89, 2003
5. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al: Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet 39:17–23, 2007
6. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 5:64– 74, 2006
7. Breteler MMB: Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. Neurobiol Aging 21:153–160, 2000
8. Corbo RM, Scacchi R: Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world: is APOE*4 a "thrifty" allele? Ann Hum Genet 63:301–310, 1999
9. Doll R, Peto R, Boreham J, et al: Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. BMJ 320:1097–1102, 2000
10. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 366:2112–2117, 2005
11. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al: Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. Arch Neurol 60:753–759, 2003
12. Grodstein F: Cardiovascular risk factors and cognitive function. Alzheimers Dement 3:S16–S22, 2007
13. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN: The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:1206–1209, 2003

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

14. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, et al: Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. Neurology 65:1409–1414, 2005

15. Huang W, Qiu C, von Strauss E, et al: APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. Arch Neurol 61:1930–1934, 2004

16. Jorm AF: History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. Aust N Z J Psychiatry 35:776–781, 2001

17. Jorm AF, Jolley D: The incidence of dementia: a meta-analysis. Neurology 51:728–733, 1998

18. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al: Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. Arch Neurol 59:1737–1746, 2002

19. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al: Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. Neurology 52:78–84, 1999

20. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al: Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. Neurobiol Aging 21:49–55, 2000

21. Letenneur L: Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. Biol Res 37:189–193, 2004

22. Letenneur L: Moderate alcohol consumption and risk of developing dementia in the elderly: the contribution of prospective studies. Ann Epidemiol 17:43–45, 2007

23. Li G, Larson EB, Sonnen JA, et al: Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. Neurology 69:878–885, 2007

24. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al: Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. Arch Neurol 59:1258–1263, 2002

25. Matthews F, Brayne C, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study Investigators: The incidence of dementia in England and Wales: findings from the five identical sites of the MRC CFA Study. PLoS Med 2:e193, 2005

26. McGuinness B, Todd S, Passmore P, et al: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev, Issue 2. Art. No.: CD004034. DOI: 10.1002/14651858.pub2, 2006

27. Ott A, Andersen K, Dewey ME, et al: Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. Neurology 62:920–924, 2004

28. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al: Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol 62:1047–1051, 2005

29. Reidel-Heller SG, Busse A, Aurich C, et al: Incidence of dementia according to DSM-III-R and ICD-10: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+), Part 2. Br J Psychiatry 79:255–260, 2001

30. Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, et al: Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol 59:912–921, 2006

31. Skoog I, Gustafson D: Hypertension and related factors in the etiology of Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 977:29–36, 2002

32. Valenzuela MJ, Sachdev P: Brain reserve and dementia: a systematic review. Psychol Med 36:441–454, 2006

33. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, et al: Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. BMJ 330:1360–1362, 2005

34. Yip AG, Brayne C, Matthews FE: Risk factors for incident dementia in England and Wales: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study—a populationbased nested case-control study. Age Ageing 35:154–160, 2006

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 2

CƠ SỞ PHÂN TỬ VÀ DI TRUYỀN CỦA BỆNH ALZHEIMER

PGS.TS. Tạ Thành Văn;
PGS.TS. Phạm Thắng

Những tiến bộ trong lĩnh vực bệnh học phân tử và di truyền của bệnh Alzheimer (AD) đang làm gia tăng triển vọng của việc phát hiện và ứng dụng thuốc điều trị căn bệnh này (Rosenberg 2000, 2005). Trong đó, nhiều tiến bộ bắt nguồn từ các công trình nghiên cứu AD di truyền mang tính chất gia đình. Mặc dù chỉ khoảng 1% số ca mắc Alzheimer di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, song có gần một nửa các bệnh nhân có người thân ở thế hệ đầu đã bị ảnh hưởng. Điều này được giải thích do tỉ lệ xuất hiện cao của AD và sự thừa hưởng thêm 1 hay nhiều các yếu nguy cơ khác. Thể sớm (early-onset) của AD, di truyền theo kiểu tính trạng trội trên nhiễm sắc thể thường gây ra bởi các đột biến đặc trưng trên những gen đã được xác định. Trong khi đó, AD thể muộn (late-onset) lại thường là ngẫu nhiên và ảnh hưởng của nhiều yếu tố bên ngoài (ví dụ như chấn thương đầu) và sự tác động đa gen như alen ε4 apolipoprotein E (APOE)- gen có liên quan tới gần 50% số trường hợp. Tầm quan trọng của các yếu tố không mang tính di truyền trong AD được nhấn mạnh bởi thực tế rằng không dưới 60% trẻ sinh đôi bị AD thể muộn (Gatz và cộng sự, 2005). Đột biến gen mã hoá cho phân tử amyloid tiền thân (gen APP) nằm ở nhiễm sắc thể 21q và gen mã hoá presenilin 1 (PS1), presenilin 2 (PS2) nằm ở nhiễm sắc thể 14q và 1q chiếm khoảng 50% trong các trường hợp mắc bệnh sớm theo kiểu tính trạng trội trên nhiễm sắc thể thường, (bảng 2.1).

Tất cả các đột biến gen mã APP, PS1 và PS2 đều ảnh hưởng đến quá trình biến đổi của phân tử APP, làm tăng cường quá trình tự kết tụ các chuỗi peptid amyloid beta (Aβ) có kích thước 40-42 amino axit. Những peptid này kết tụ với nhau dưới tác động của APOE để hình thành các mảng amyloid. Trong các trường hợp, mắc AD thể sớm hay muộn, nguyên nhân di truyền hay ngẫu nhiên, tất cả đều dẫn tới sự chuyển dạng mảng amyloid thành mảng viêm thần kinh và việc lõi của Aβ bị bao phủ do sự thoái hóa các tế bào thần kinh và tế bào viêm. Khi được kích thích bởi Aβ, các đám rối tơ thần kinh của protein *tau*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bị phosphoryl hóa sẽ phát triển và xuất hiện sự mất synap và neuron trong những khu vực bị ảnh hưởng của bộ não. Độc tố trực tiếp của Aβ trong thác bệnh lí này làm hoạt hóa các tế bào thần kinh đệm (Meda và cs. 1995), và thúc đẩy yếu tố α của cytokine gây hoại tử khối u và interleukin 1β (IL-1β) (Dickson và cs. 1993; Griffin và cs. 1998), kéo theo sự hình thành các gốc tự do phá hủy màng tế bào (Markesebery, 1999).

BẢNG 2-1. Các yếu tố di truyền ở bệnh Azheimer

Vị trí trên nhiễm sắc thể số	Sự bất thường của gen	Tác động tới chức năng
1 (Di truyền theo tính trội-AD thể sớm)	Đột biến sai nghĩa gen Presenilin 2	Tăng cường sự tổng hợp và tiết $A\beta_{40}$,$A\beta_{42}$
14 (Di truyền theo tính trội-AD thể sớm)	Đột biến sai nghĩa gen Presenilin 1	Tăng cường sự tổng hợp và tiết $A\beta_{40}$,$A\beta_{42}$
19 (Yếu tố rủi ro-AD thể muộn)	Thừa hưởng alen APOE ε 4	Tăng cường sự kết tụ Aβ ; gây mất ổn định các vi ống
21 (Hội chứng Down)	Tái lặp đoạn gen APP	Gây quá tải quá trình chế biến APP; xuất hiện các mảng bám và đám rối ở độ tuổi 40
21 (Di truyền theo tính trội-mắc bệnh sớm)	Đột biến sai nghĩa gen APP	Tăng cường sự tổng hợp và giải phóng $A\beta_{40}$,$A\beta_{42}$

Ghi chú. Aβ= amyloid dạng beta; $A\beta_{40}$= amyloid dạng beta kích thước 40 axit amin; $A\beta_{42}$= amyloid dạng beta kích thước 42 axit amin; APOE= apolipoprotein E; APP= phân tử protein amyloid tiền thân. *Nguồn. Có sửa đổi từ Rosenberg RN: "Advances in the Molecular and Genetic Basis of Alzhemeir's Disease", trong The Dementias:Diagnosis, Treatment, and Research, tái bản lần 3. Washingtin,DC,American Psychiatric Publishing, 2003; đã được sự cho phép sử dụng*

1. QUÁ TRÌNH BIẾN ĐỔI CỦA AMYLOID

Bệnh Alzheimer được coi như một dạng tnoái hóa amyloid - kết quả của quá trình biến đổi bất thường của APP, một protein xuyên màng mà chức năng cho đến nay vẫn chưa được hiểu rõ. Quá trình phân giải APP là quá trình phân cắt protein trong màng liên quan đến 3 loại enzym: α-, β- và γ- secretase. Như trong hình 2.1, trước tiên APP bị cắt bởi α- hoặc β- secretase. Sản phẩm của lần phân cắt đầu tiên được cắt lại 1 lần nữa nhờ γ- secretase. Sản phẩm thu được bao gồm 1 phân đoạn protein tan- hình thành từ đoạn cắt α- γ- và 1 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 (Cao và Sudhof, 2001). Hoạt tính đầy đủ của γ-

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

secretase phụ thuộc vào phức hệ 4 peptid có vai trò tương tác, bao gồm nicastrin (Yu và cs. 2000), aph-1, pen-2 và PS1.

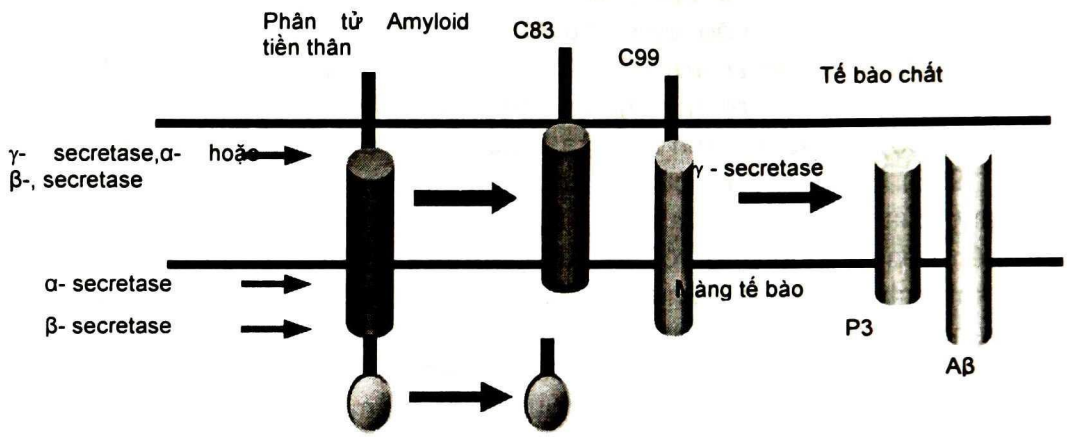
Đột biến gen APP, PS1 và PS2 làm tăng cường quá trình tổng hợp Aβ từ APP trong AD thể sớm (Tanzi 1999; Tanzi và cs. 1996). Những chuỗi peptid Aβ được tổng hợp bằng việc tái chế các endosome sau quá trình tiếp nhận các phân tử APP từ bề mặt tế bào (Yamazaki và cs.1995). $A\beta_{40}$ là dạng phổ biến nhất của Aβ trong dịch não tủy và huyết tương ở người. $A\beta_{42}$ kết tụ thành các sợi amyloid nhanh hơn so với $A\beta_{40}$. $A\beta_{42}$ có mặt ở cả những mảng lan toả mới hình thành cũng như những mảng viêm thần kinh đã hình thành đầy đủ (Selkoe 1998). Aβ sợi có tính chất gây độc ở mức độ *in vitro* và *in vivo* (Geula và cs. 1998). Sự lắng đọng của Aβ cho phép tiên lượng trước các triệu chứng lâm sàng của AD. Tổng hàm lượng Aβ 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 (Naslund và cs. 2000). Điều này gợi ý rằng sự bất bình thường trong quá trình biến đổi từ APP đến Aβ hoặc sự thoái hóa và phân giải của Aβ có thể là sự biến đổi hóa sinh đầu tiên của AD. Những người mắc hội chứng Down thường có thêm 1 bản sao gen APP trên nhiễm sắc thể 21 do đó dẫn đến tình trạng biểu hiện quá mức Aβ và sự phát triển rộng của các mảng amyloid và đám rối tơ thần kinh ở độ tuổi 40 (Masters và cs. 1985).

Sự tích tụ các peptid $A\beta_{40}$ và $A\beta_{42}$ do sự tăng cường hoạt tính protease của β- γ- secretase trong các ca 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. Ví dụ như, các tế bào thần kinh PC12 trong môi trường nuôi cấy có biểu hiện các peptid dạng amyloidogenic có thể biệt hóa sâu hơn với các chất phorbol ester-chất tăng cường tổng hợp peptid dạng amyloidogenic (Baskin và cs. 1992). Sự sụt giảm các peptid Aβ cũng có thể góp phần dẫn tới trường hợp AD thể muộn. Neprilysin, một peptidase thủy phân Aβ bị sụt giảm trong não các bệnh nhân Alzheimer ở những vùng giàu các mảng amyloid (Iwata và cs. 2001; Yamazaki và cs. 1996). Một cơ chế khác giải thích cho sự tăng cường tổng hợp Aβ 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 Aβ (Farris và cs. 2003).

Cho đến nay vẫn chưa rõ rằng liệu việc tăng cường tổng hợp hay suy giảm mức độ thoái hóa và tiêu hủy $A\beta_{42}$ đóng góp vào việc phát triển AD thể muộn. Bateman và cs. (2006) đã miêu tả phương pháp xác định tốc độ tổng hợp và tiêu hủy của Aβ ở mức độ *in vivo* trong não người. Họ đã phát hiện tỉ lệ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tổng hợp là 7,6% mỗi giờ và tỉ 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 Aβ.



Hình 2.1 Quá trình cải biến phân tử amyloid tiền thân (APP)

APP được phân tách thành sản phẩm C83 hoặc C99 dưới tác động của α- hoặc β-, secretase, γ- secretase sẽ phân tách C83 và C99 thành P3 và Aβ. Aβ được trùng hợp để hình thành các dạng oligomer $(Aβ)_n$ trong mảng bám amyloid. Aβ=amyloid beta. *Nguồn. Từ Rosenberg RN: "Translational Research on the Way to Effective Therapy for Alzheimer Disease." Archives of General Psychiatry 62:1186-1192, 2005.*

2. NHỮNG ĐỘT BIẾN GEN MÃ HOÁ CHO PHÂN TỬ AMYLOID TIỀN THÂN

Những đột biến làm sai lệch khung dịch mã của gen APP trên nhiễm sắc thể 21 gây nên trường hợp AD thể sớm, di truyền trội (Goate và cs. 1991; Mullan và cs. 1992; St. George-Hyslop và cs. 1987). Đột biến ở vị trí 693 ở gen này gây nên căn bệnh xuất huyết não có tính di truyền và bệnh lý thoái hóa amyloid kiểu Hà Lan (Haan và cs. 1991; Levy và cs. 1990). Đột biến APP ở vị trí 717 gây AD thể sớm, di truyền trội. Đột biến codon 692 của exon 17 được tìm thấy ở một gia đình mắc chứng xuất huyết não và phát hiện có cả các mảng bám Aβ (Hendriks và cs. 1992). Cho đến nay có ít nhất 7 vị trí đột biến gen APP đã được tìm thấy ở hơn 20 gia đình mắc AD thể sớm, có tính chất di truyền; tất cả các đột biến sai nghĩa ở gen APP gây nên AD đều nằm gần hoặc tại đúng vị trí mã hóa cho β-, α- hoặc γ- secretase và làm thay đổi sự phân giải APP trong màng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

3. CÁC GEN PRESENILIN

Cho đến nay, chức năng của các protein presenilin vẫn chưa được hiểu rõ mặc dù chúng có tính bảo toàn cao trong suốt quá trình tiến hóa. Có một sự tương đồng cao giữa gen presenilin của người với gen *sel-12* của *Caenorhabditis elegans*. Gen này tham gia vào con đường Notch và có chức năng phát tín hiệu nội bào trong quá trình hình thành phôi (Levitan và cs. 1996). Gen PS1 nằm trên NST số 14, mã hóa cho protein màng tế bào gồm 467 amino axit với 8 vùng xuyên màng. Với các trường hợp AD thể sớm mang tính gia đình, người ta tìm thấy có 5 đột biến làm sai khung dịch mã khác nhau trên gen PS1 (Sherrington và cs. 1995). Ngoài ra, các trường hợp bệnh lý này cũng liên quan tới ít nhất vị trí 140 đột biến khác nhau, di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường xuất hiện ở những bệnh nhân có độ tuổi từ 35 đến 65. Phần lớn những đột biến gen presenilin thường là những đột biến sai nghĩa, tập trung chủ yếu ở vùng gen ít biến đổi giữa hai đoạn PS1 và PS2. Trong một thống kê, các đột biến PS1 chiếm tới 66% các trường hợp bệnh Alzheimer di truyền theo kiểu gen trội ở nhiễm sắc thể thường (Raux và cs. 2005).

Gen SP2 trên NST số 1 mã hóa cho một protein xuyên màng gồm 448 amino axit có trình tự tương đồng tới 67% với SP1 (Sherington và cs.1995). Một đột biến sai lệch khung dịch mã trên đoạn gen này đã được tìm thấy lần đầu tiên trên các thế hệ con cháu của một gia đình người Đức đã từng di cư tới Nga và sau đó đến Hoa Kỳ (Bird và cs. 1988). Hai trường hợp đột biến sai nghĩa nữa cũng được phát hiện trong một gia đình người Italia và Đức bị mắc AD thể sớm trong gia đình (Rogaeva và cs. 1995).

Những thí nghiệm trên đối tượng chuột và các tế bào nguyên bào sợi được nuôi cấy cho thấy gây đột biến sai khung dịch mã trên những gen presenilin làm tăng cường sự tổng hợp Aβ, và đồng thời cũng làm tăng tỷ lệ phân giải protein này lên tới 50% (Lee và cs.1997).

Những presenilin có thể có vai trò chỉ đường cho APP tới các endosome nội bào chứa γ – secretase, ưu tiên việc sản xuất $A\beta_{42}$ (Beyreuther và Masters 1997). Đột biến những gen presenilin cũng làm tăng hoạt tính caspase (cystein-dependent aspartate- specific proteases), kích thích quá trình chết theo chương trình của tế bào, làm giảm khả năng truyền tín hiệu của các protein chưa được cuộn gập nằm trên lưới nội chất (Katayama và cs. 1999). Do đó, nguyên nhân làm nồng độ Aβ tăng cao ở những tế bào bị đột biến PS1 có thể do hệ thống cuộn gập protein đã hư hỏng gây nên sự tích tụ các APP không được cuộn gập ở màng lưới nội chất.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. APOLIPOPROTEIN E

Gen mã hóa cho protein APOE có chức năng vận chuyển cholesterol nằm trên NST số 19 và gồm 3 allen ε2, ε3, ε4. Sự di truyền của allen ε4 là một trong những nguy cơ dẫn đến việc mắc AD thể muộn. Ngược lại, allen ε2 lại làm chậm quá trình phát bệnh này (Corder và cs. 1993). So với những người dị hợp tử alen APOE ε3, thể dị hợp tử ε4 APOE có nguy cơ cũng như khả năng đồng hợp tử cao gấp 3 lần và cao gấp 8 lần nguy cơ mắc AD ở độ tuổi 75. Tuy nhiên, AD vẫn xuất hiện ngay cả khi APOE ε4 có mặt hay không. Người ta thấy có sự liên quan giữa allen APOE ε4 với độ tuổi phát bệnh, thường là ở độ tuổi sớm đối với AD thể - không phải do gen presenilin (Houlden và cs. 1998).

Mối liên hệ giữa APOE ε4 với nguy cơ phát triển AD có thể được giải thích bởi ảnh hưởng của nó tới quá trình chuyển hóa cholesterol. Những phân tích dựa trên cộng đồng của Notkola và cộng sự (1998) cho thấy, trong số những người cao tuổi đã được kiểm tra độ tuổi và sự có mặt của APOE ε4 thì nồng độ cholesteron cao trong huyết tương là yếu tố nguy cơ độc lập (tỉ lệ odds = 3,1; độ tin cậy 95% [CI],1,2-8,5). Simon và cộng sự (1998) đã chỉ ra rằng nếu làm giảm 70% nồng độ cholesterol trong các tế bào thùy hải mã bằng lovastatin và methyl-β-cyclodextrin thì ức chế hoàn toàn sự tổng hợp Aβ trong khi không gây ảnh hưởng gì đến sự tạo ra APP. Sự ức chế hình thành Aβ cũng đã được quan sát thấy khi bổ sung lại cholesterol vào các tế bào đã bị lấy đi hết cholesterol đi trước đó. Vai trò của cholesterol trong việc hình thành Aβ cho thấy có mối liên quan nào đó giữa cholesterol, Aβ và bệnh Alzheimer. Việc loại bỏ cholesterol ở những tế bào thần kinh có khả năng ức chế sự sản sinh của Aβ bằng cách loại APP khỏi các vùng màng giàu cholesterol và sphingolipid sẽ có khả năng làm giảm khả năng tự kết tụ của Aβ. Điều này có thể là do hoạt tính của β và γ- secretase bị ảnh hưởng bởi quá trình loại bỏ cholesterol. Bảng 2-2 sau đây cho thấy thác bệnh học của AD.

BẢNG 2-2. Giả thiết về những đặc điểm sinh lý bệnh học của AD

- Đầu tiên là sự tích tụ quá mức của Aβ ở não trong một thời gian dài.
- Sự lắng đọng các oligomer độc và các mảng chứa amyloid beta ở giai đoạn tiền lâm sàng của bệnh
- Sự kết tụ các amyloid beta tạo thành các mảng viêm thần kinh, hình thành các đám rối tơ thần kinh do các protein *tau* phosphoryl hóa cao - sự suy giảm khả năng nhận thức bắt đầu tiến triển.
- Apolipoprotein Eε4 thúc đẩy quá trình polymer hóa của Aβ tạo thành các mảng amyloid.
- Xuất hiện sự đa hình một nucleotitd nào đó trên các gen mã hóa protein có vai

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trò là thụ thể dẫn truyền tín hiệu trên bề mặt màng tế bào thần kinh, liên quan đến AD làm sai lệch các quá trình; chuyển hóa APP và/hoặc quá trình thoái hóa và tiêu hủy Aβ cũng như quá trình phosphoryl hóa *tau*.

- AD thể muộn là kết quả của quá trình đa hình thái của gen kết hợp với các yếu tố môi trường ngoài (như chấn thương đầu...).
- AD di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường do các đột biến trên APP, PS1, PS2 cùng với sự tăng sinh của $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$
- Sự tăng sinh của Aβ ở những trường hợp mắc hội chứng Down thường đi kèm với sự hình thành các mảng viêm thần kinh và các đám rối tơ thần kinh đi kèm với việc suy giảm dần khả năng nhận thức.
- Sử dụng vaccin Aβ trên nhằm làm giảm sự hòa tan các đám amyloid liên quan đến sự cải thiện hành vi ở chuột đã chuyển gen; sử dụng vaccin Aβ cho những bệnh nhân bị Alzheimer cho thấy quá trình mất nhận thức bị chậm lại và làm giảm nguy cơ hình thành các mảng amyloid.

5. CÁC MÔ HÌNH CHUYỂN GEN

Một số gen APP của người đã được chuyển vào các chủng chuột khác nhau. Gen V717F APP đột biến của người được chuyển vào chuột và làm cho những con chuột này biểu hiện mạnh APP 770 người, và đặc biệt tăng cường biểu hiện một cách chọn lọc $A\beta_{42}$ (Games và cs, 1995). Những con chuột chuyển gen này phát triển nhiều triệu chứng đặc trưng của bệnh học AD như lắng đọng Aβ ngoại bào; các mảng viêm thần kinh, mất synap, tăng bất thường các tế bào hình sao và sự tích lũy của các tế bào thần kinh đệm. Sự phát triển của các mảng Aβ trong chuột chuyển gen V717F phụ thuộc vào sự biểu hiện của *APOE*. Những chuột bị loại bỏ (knockout) gen APOE chỉ phát triển một lượng nhỏ các mảng amyloid vỏ não và hồi hải mã và có những mảng khuếch tán song không biểu lộ tín hiệu huỳnh quang thioflavine-S của các mảng viêm thần kinh hoàn thiện (Bales và cs. 1997). Holtzman và cs (1999, 2000) đã phát hiện ra rằng APOE ε3 và APOE ε4 của người kìm hãm sự lắng đọng Aβ ở chuột chuyển gen APP $V717F^{+/-}$ 9 tháng tuổi, so sánh với những con chuột thiếu APOE. Ở chuột 15 tháng tuổi, sự biểu hiện của APOE ε3 và APOE ε4 người ở chuột APP $V717^{+/-}$ này và chuột APOE $^{-/-}$ đã dẫn đến sự lắng đọng đáng kể các sợi Aβ. Sự lắng các sợi Aβ cao gấp 10 lần ở chuột biểu hiện APOE ε4 của người gợi ý rằng nồng độ APOE và Aβ là yếu tố tối cần thiết đối với việc hình thành các sợi Aβ trưởng thành lắng đọng ở các mảng thần kinh.

Các nhà khoa học cho rằng có mối quan hệ giữa tăng nồng độ cholesterol trong máu và sự lắng Aβ ở chuột chuyển gen và nồng độ cholesterol cao liên quan mật thiết với tăng sự lắng đọng của các mảng viêm thần kinh (Refolo và cs, 2000). Mặc dù các kết quả nghiên cứu dịch tễ học ban đầu đã cho rằng các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chất ức chế reductase 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme-A (statin) có thể giúp ngăn ngừa AD bằng cách làm giảm sự tổng hợp cholesterol ở não, nhưng việc nghiên cứu tiếp theo để khẳng định những nhận định này đã thất bại. Hai thử nghiệm lâm sàng lớn đã không đem lại kết quả như mong muốn và đã tạo ra nghi ngờ lớn về tác dụng của statins trong ngăn ngừa cũng như điều trị (Rockwood, 2006).

Việc gây miễn dịch hàng tháng trong 11 tháng liên tiếp bằng cách tiêm peptid $A\beta_{42}$ đã cho thấy có thể ngăn chặn sự phát triển của quá trình hình thành mảng Aβ, loạn dưỡng thần kinh và tăng lên thường của các tế bào thần kinh hình sao trong chuột đã chuyển gen APP V717F đột biến của người (Schenk và cs, 1999). Sự thoái hóa một phần và sự tiêu hủy các mảng đã được quan sát thấy ở động vật vốn đã có những biểu hiện này. Sự giảm đáng kể và tương ứng số lượng các tế bào hình sao cũng được quan sát thấy. Căn cứ vào sự giảm một cách đáng kể của amyloid dư thừa trong não ở chuột chuyển gen đã được gây miễn dịch, một thử nghiệm an toàn và hiệu quả của vaccin peptid $A\beta_{42}$ đã được triển khai trên người. Các bệnh nhân AD được gây miễn dịch bằng các tiêm lần đầu $A\beta_{42}$ (trước khi kết tụ) và sau đó tiêm tiếp lần 2 nhằm tạo ra kháng thể nhận ra các mảng Aβ, Aβ lắng đọng khuếch tán và Aβ trong mạch máu não. Do đó, tiêm vaccin $A\beta_{42}$ trên các bệnh nhân AD gây kháng thể với mức độ chọn lọc cao với các cấu trúc đích của quá trình bệnh học.

Một số bệnh nhân sinh ra kháng thể như vậy đã làm chậm tốc độ suy giảm chức năng nhận thức và các hoạt động sinh hoạt hàng ngày (Bayer và cs, 2005; Hock và cs, 2003). Sự gây miễn dịch bởi $A\beta_{42}$ đã cho thấy triển vọng của việc điều trị, nhưng nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã bị chấm dứt do có 6% số bệnh nhân được gây miễn dịch bị viêm não và màng não tự miễn (Orgogozo và cs, 2003). Não của bốn người bị AD từ nhẹ đến vừa sau khi được tiêm vaccine đã chết bởi những nguyên nhân khác và sau đó đã được kiểm tra. Mỗi bộ não đều phát hiện thấy gần như mất hoàn toàn Aβ song các đám rối tơ tơ thần kinh vẫn tồn tại (Beckman, 2004; Masliah và cs, 2005). Ngoài Aβ, vaccin còn tác dụng lên bao myelin bình thường, dẫn đến những thương tổn mất bao myelin ở một số bệnh nhân (Beckman, 2004; Bennett và Holtzman, 2005; Orgogozo và cs, 2003). Tính đặc hiệu của vaccin peptid Aβ phải được đánh giá lại. Vai trò hoạt hóa không đặc hiệu các tế bào thần kinh đệm bởi bất kỳ một vaccin nào dẫn đến làm giảm sự tích lũy Aβ là một vấn đề cần phải được xem xét lại. Để ngăn ngừa viêm não thứ cấp, một chương trình sử dụng tác dụng gây miễn dịch thụ động của những kháng thể kháng $A\beta_{42}$ đang ở trong giai đoạn nghiên cứu.

Sử dụng súng bắn gen để tiêm vaccin $A\beta_{42}$ là một phương pháp có tiềm năng có thể sử dụng để ngăn ngừa và điều trị AD. Vaccin gen sử dụng cDNA

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

của Aβ ở chuột chuyển gen đã sản sinh ra các kháng thể kháng Aβ mà không hoạt hóa các tế bào T độc-là nguyên nhân gây ra bệnh viêm não và màng não tự miễn (Qu và cs, 2004). Chuột chuyển gen APPswe/PS1ΔE9 được gây miễn dịch bởi gen $A\beta_{42}$ bằng súng bắn gen. Những con chuột được tiêm vaccin đã sinh ra hàm lượng cao kháng thể Th2 chống lại $A\beta_{42}$ mà không có sự đáp ứng đáng kể của tế bào T. Hàm lượng $A\beta_{42}$ trong não giảm 41% và tăng 43% trong huyết tương ở chuột tiêm vaccin so với nhóm chuột đối chứng. Các đám kết tụ $A\beta_{42}$ ở vỏ não và hồi hải mã giảm lần lượt 51% và 52% ở nhóm chuột thí nghiệm so với nhóm đối chứng. Sự hoạt hóa tế bào thần kinh đệm và sự thâm nhiễm các tế bào T ở não cũng giảm rõ rệt ở chuột tiêm vaccin so với chuột đối chứng (Qu và cs, 2006).

Do liệu pháp gây miễn dịch điều trị AD đã làm giảm nồng độ Aβ dư thừa ở các bệnh nhân AD, song những tác dụng phụ cần phải được xem xét kỹ lưỡng và những phương pháp gây miễn dịch đã được thiết kế nên bao gồm cả phương pháp gây miễn dịch chủ động sử dụng gen Aβ.

6. PROTEIN LIÊN QUAN VỚI THỤ THỂ LIPOPROTEIN

Protein liên quan với thụ thể lipoprotein (LRP) là một thành viên của nhóm các gen của thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp. Những nghiên cứu di truyền học cho rằng giảm sự biểu hiện LRP liên quan tới sự tăng tính mẫn cảm AD và độ tuổi phát bệnh trẻ hơn (Beffert và cs, 1998). LRP là một thụ thể trung gian cho quá trình tiếp nhận và thoái hóa của các chất tham gia vào các con đường chuyển hóa lipoprotein. Có 8 chất gắn (ligands) liên quan đến AD có thể tương tác với LRP, bao gồm cholesterol, APP, α_2-macroglobulin (Blacker và cs, 1998), APOE, protein nội bào FE65, và có thể có Mena, Dab1, và Reelin (Cooper và Howell, 1999; Hyman và cs, 2000). Phức hợp APP-APOE liên kết LRP có thể là thời điểm sớm của con đường chuyển hóa nội bào của APP, và có thể làm ảnh hưởng đến tỷ lệ giữa 2 quá trình chuyển hóa APP bởi α-secretase (không amyloidogenic) và bởi β- và γ-secretase (amyloidogenic). Phân tử macroglobulin liên kết với cả Aβ và LRP (Kristensen và cs, 1990; Strickland và cs, 1990). FE65 liên kết với cả LRP và APP. LRP có chứa cấu trúc NpxY được tìm thấy tại phần đuôi nằm trong bào tương của nhiều thụ thể bề mặt tế bào. NpxY cần thiết đối với sự tạo thành chùm các thụ thể tại các vị trí lõm (coated pits) và tiếp đến là thụ thể trong tế bào. Do đó, các thụ thể LRP tương tác với cholesterol, APP, Aβ, macroglobulin α_2, và APOE có thể liên quan đến sự tiếp nhận của chúng và sau đó là sự chuyển dịch của các phân tử đến vị trí đặc hiệu trong tế bào (Trommsdorff và cs, 1998). FE65 là peptid làm tăng cường APP và liên kết với LRP, cũng liên kết với protein Mena. Một protein khác, Dab1, liên kết với cả APP và LRP. Kết quả là, có một phức hợp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

các protein liên quan đến sự biến đổi tế bào mà qua đó có thể xác định bản chất của quá trình biến đổi của APP và tổng hợp Aβ.

7. PROTEIN *TAU*

Các đám rối tơ thần kinh (NFTs) trong não bệnh nhân AD bao gồm các vi ống được phosphoryl hóa cao kết hợp với P-*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. Một liên kết được thiết lập giữa sự lắng Aβ và sự hình thành các đám rối tơ thần kinh. Lewis và cs, (2001) đã lai chéo các chuột chuyển gen biểu hiện P-*tau* đột biến và đã dẫn đến hình thành các đám rối tơ thần kinh với chuột biểu hiện APP đột biến và tìm thấy tăng sự hình thành các đám rối tơ thần kinh trong hệ limbic và vỏ não khứu giác. Bằng cách tiêm $A\beta_{42}$ vào não của chuột chuyển gen *tau* đột biến, Gotzl và cs, (2001) đã làm tăng năm lần số đám rối tơ thần kinh ở tế bào thân của hạch hạnh nhân, từ nơi các neuron dự kiến sang các vị trí tiêm. Sự kích hoạt có khả năng hình thành các sợi nhỏ dạng xoắn kép là sự chuyển đổi giữa protein kinase và phosphatase của não để điều khiển tình trạng phosphoryl hóa của *tau*. Protein phosphatase 2A (PP2A), định vị trên các vi ống, được cho là điều hòa quá trình phosphoryl hóa *tau in vivo* (Sontag và cs, 1996), và sự giảm hoạt tính của PP2A cũng được quan sát thấy trong não của các bệnh nhân AD. Thêm vào đó, những sự thay đổi trong vị trí liên kết với vi ống của *tau* do đột biến hoặc do biến đổi sau dịch mã có thể làm tổn thương khả năng liên kết của PP2A và do đó tạo điều kiện cho quá trình dephosphoryl hóa *tau* (Sontag và cs, 1999). Wilhemsen và cs, (1994) tìm ra rằng những đột biến trong gen trên nhiễm sắc thể 17 gây ra sa sút trí tuệ trán–thái dương với triệu chứng Parkinson (FTDP-17), nhưng không có đột biến trội liên kết nhiễm sắc thể thường nào trong họ FTDP-17 được tìm thấy trong những bệnh nhân AD.

Hiesberger và cs, (1999) 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 sự chết của các tế bào thần kinh. Hiesberger và cs, (1999) cũng chỉ ra cả VLDLP và APOE-R2 có thể kết

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hợp với reelin tại các vùng ngoại bào của chúng. 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 với phần đuôi nằm trong tế bào chất của VLVLR. Reelin kích thích sự phosphoryl hóa tyrosine 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*. Tất cả những điều này được quan sát ở chuột đột biến thiếu reelin có sự tăng quá trình phosphoryl hóa *tau* (Hiesberger và cộng sự.1999). Do đó, dường như quá trình phosphoryl hóa *tau* quá mức được điều hòa bởi con đường truyền tín hiệu reelin-VLVLR-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 AD (Patrick và cs, 1999). 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 neuron trong não bệnh nhân AD 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.

8. CÁC MARKER SINH HỌC AMYLOID

Những marker sinh học có triển vọng đối với AD bao gồm tăng cao $A\beta_{42}$ trong huyết tương ở những người trên 65 tuổi (Mayeux và cs, 1999); nồng độ $A\beta_{42}$ huyết tương giảm ở các bệnh nhân phát triển AD; nồng độ $A\beta_{42}$ trong dịch não tuỷ (CSF) giảm song hành với sự tiến triển của bệnh; giảm CSF $A\beta_{42}$ kết hợp với sự tăng CFS *tau* có thể liên quan đến sự gia tăng chu kỳ thay thế và phân hủy sợi tơ thần kinh trong CFS; tỷ lệ trung bình của đồng phân APP 120 với 130 kDa và đồng phân APP 110 kDa trong tiểu cầu máu ở các bệnh nhân AD thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân đối chứng (Rosenberg và cs, 1997). Tỷ lệ này giảm dần trong quá trình tiến triển của bệnh (Baskin và cs, 2000). Trong tiểu cầu, Tang và cs, (2006) đã chỉ ra sự tăng nồng độ $A\beta_{42}$, tăng sự hoạt hóa β-secretase (BACE1), giảm sự hoạt hóa α-secretase, và giảm tỷ lệ APP 120kDa/130kDa ở các bệnh nhân AD so với những bệnh nhân đối chứng bình thường. Những quan sát này gợi ra rằng APP trong tiểu cầu được biến đổi bởi cùng một con đường amyloidogenic và không amyloidogenic như trong não. Sự thay đổi của quá trình biến đổi APP ở tiểu cầu trong các bệnh nhân AD có thể là marker sinh học hữu hiệu để đánh giá sự tiến triển bệnh và theo dõi sự đáp ứng trong các thử nghiệm lâm sàng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

9. CÁC GEN BẢO VỆ

Allen APOE ε2 xuất hiện làm chậm sự phát bệnh AD, có thể có những yếu tố di truyền xác định nào đó có khả năng bảo vệ chống lại AD. Hendrie và cs. (1993) cho rằng AD hiếm gặp trong bộ lạc da đỏ Cree của Canada so với những người da trắng bản địa. Henderson và cs, (2002) tìm thấy tần suất của alen APOE ε4 ở người da đỏ Choctaw thấp hơn. Ở người da đỏ Cherokee, mức độ di truyền của tổ tiên tăng thì sự xuất hiện của AD giảm (Rosenberg và cs, 1996). Tỷ lệ xuất hiện thấp của AD trong tộc người da đỏ Cherokee có tính di truyền cao không bị ảnh hưởng bởi alen APOE ε4. Những tài liệu này cho rằng phức hệ bảo vệ và các yếu tố di truyền gây bệnh có thể liên quan đến nhau trong các thể khác nhau của AD. Các bộ lạc thổ dân Mỹ xuất thân từ những người Nam Á; do đó, đáng chú ý là tỷ lệ bắt gặp AD được tìm thấy ở người Trung Quốc ở Hongkong thấp hơn ở các tộc người da trắng (Mak và cs, 1996). Tỷ lệ mắc các bệnh tim mạch cao có thể thêm vào gánh nặng bệnh ở một số tộc người (Weiner và cs, 2003). Pericak-Vance và cs, (1996) cũng cho thấy tỷ lệ mắc AD thấp ở những chủng người giao phối xa như chủng tộc Amish ở tiểu bang Indiana, và kết luận rằng những phát hiện này chỉ được giải thích một phần bởi sự giảm tần suất alen APOE ε4 trong quần thể này.

10. CÁC GEN NGUY CƠ

Có hàng trăm báo cáo ủng hộ hoặc bác bỏ sự liên quan giữa các gen mẫn cảm đặc hiệu với AD (Bertram và Tanzi 2004; Bertram và cs, 2007; Farrer và cs,1997; Saunders và cs, 1993; Tanzi 1999). Có một điều rõ ràng là những đột biến ở gen APP (nhiễm sắc thể 21), gen PS1 (nhiễm sắc thể 14), và gen PS2 (nhiễm sắc thể 1) gây ra AD. Một số nghiên cứu khác cũng đã chứng minh được rằng alen ε4 của APOE là yếu tố mẫn cảm chính cho AD (Farrer và cs, 1997; Saunders và cs, 1993). Tuy nhiên, sự phát hiện được thực hiện bởi Bertram và cs, (2007) thông qua báo cáo mà họ đã tập hợp và phân tích một cách có hệ thống tất cả các yếu tố di truyền của AD kết hợp với các nghiên cứu trong cơ sở dữ liệu AlzGene. Các nhà khoa học này đã xác định được ít nhất 12 gen có khả năng mẫn cảm với AD ở những tỷ lệ có ý nghĩa thống kê (xếp từ 1,11 – 1,38 là các alen nguy cơ và 0,92 – 0,67 là các alen bảo vệ).

Sự tiến bộ chủ yếu trong việc xác định một gen liên quan đến AD được công bố gần đây bởi Rogaeva và cs, (2007) đã cho thấy những sự biến đổi được di truyền trong thụ thể thần kinh liên quan đến sortilin (SORL1) liên hệ với sự phát bệnh AD thể muộn. Những biến đổi này, được gây ra bởi ít nhất hai nhóm trình tự intron nằm trong gen SORL1 (còn gọi là LR11 hay SORLA) có thể điều hòa sự biểu hiện đặc hiệu mô của SORL1. Rogaeva và cs, (2007) đã chỉ ra rằng sự sinh Aβ xảy ra trong một vài bào quan nội bào, và vị trí chính

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

là quá trình quay trở lại và sự tuần hoàn lại của APP từ bề mặt tế bào thông qua các con đường nội bào. Những thay đổi di truyền trong những con đường này có thể ảnh hưởng đến quá trình biến đổi của APP và gây nên nguy cơ AD. Những kết quả này chỉ ra rằng có những kiểu alen khác nhau tại những vùng riêng biệt của gen SORL1 liên quan đến AD trong những quần thể người khác nhau. Những kiểu gen này nằm trong những đoạn trình tự điều hòa intron có ảnh hưởng đến nguy cơ mắc AD thông qua việc thay đổi vai trò sinh lý của SORL1 trong quá trình biến đổi của APP. SORL1 đóng vai trò quan trọng trong sự sắp xếp khác nhau của APP. Khi SORL1 biểu hiện bình thường, APP hoàn chỉnh được duy trì và khôi phục thông qua con đường retromer. Tuy nhiên, nếu SORL1 được biểu hiện không đầy đủ, APP sẽ giải phóng vào các con đường nội bào và tham gia quá trình phân cắt bởi β-secretase, sau đó là phân cắt bởi γ-secretase để sinh ra Aβ.

11. KẾT LUẬN

Việc ứng dụng liệu pháp mới điều trị AD là một yêu cầu cấp bách trong bối cảnh hiện nay khá nhiều liệu pháp được các nhà lâm sàng ủng hộ. Tuy nhiên các liệu pháp này mới chỉ dừng lại ở mức độ làm chậm quá trình suy giảm nhận thức ở mức độ gianh giới bệnh lý và bình thường chứ chưa can thiệp trực tiếp vào cơ sở sinh bệnh học của bệnh. Các báo cáo đã chỉ ra rằng liệu pháp miễn dịch, sử dụng kháng thể kháng Aβ bằng cách tiêm vaccin chứa peptide Aβ có khả năng giảm nồng độ Aβ trong não và làm chậm mức độ suy giảm nhận thức chậm ở bệnh nhân Alzeimer. Tuy nhiên, những liệu pháp này chưa được chấp nhận hoàn toàn. Nồng độ Aβ giảm trong não sau khi chết của một vài bệnh nhân được tiêm vaccin chứa peptid Aβ nhưng không có nghĩa là trên lâm sàng có sự làm chậm quá trình làm mất nhận thức ở các bệnh nhân có lượng kháng thể kháng Aβ lớn (Gilman và cs, 2005; Masliah và cs, 2005). Sự tiêm vaccin chứa gen $A\beta_{42}$ bằng súng bắn gen tỏ ra có tiềm năng hơn, bởi vì nó làm tăng hàm lượng kháng thể kháng $A\beta_{42}$ của loại Th2 mà không cần đáp ứng miễn dịch của tế bào T, và làm giảm đáng kể nồng độ $A\beta_{42}$ trong chuột chuyển gen.

Thời gian là vấn đề then chốt ở hầu hết những vấn đề, bao gồm cả trong việc điều trị của các bệnh nhân AD (Rosenberg, 2006). Dường như điều quan trọng là việc xác định các tiền triệu của AD khi Aβ hòa tan và nồng độ *tau* bắt đầu tăng cao và hình thành các mảng kết tụ và búi sợi tơ thần kinh mới xuất hiện ở mức độ ít (Lesne và cs, 2006; McLean và cs, 1999; Santa Cruz, 2005). Đây có thể là thời điểm duy nhất để thay đổi phương pháp điều trị và ngăn chặn sự suy giảm nhận thức. Những người được chẩn đoán suy giảm nhận thức ở mức độ nhẹ là nhóm bệnh nhân lý tưởng để có thể điều trị can thiệp và

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhóm này thường xuất hiện ở AD thể sớm (Morris và cs, 2001). Nồng độ cao của *tau* và nồng độ thấp của $A\beta_{42}$ trong dịch não tuỷ có thể là những marker sinh học hữu hiệu (Andreasen và cs, 2001; Galasko và cs, 1998). Peskind và cs, (2006) đã công bố những dữ liệu quan trọng chỉ ra rằng nồng độ $A\beta_{42}$ chứ không phải Aβ40 trong dịch não tủy đã giảm đáng kể theo độ tuổi của những người nhận thức bình thường nhưng dương tính với alen APOE ε4. Những phát hiện này được nhiều người ủng hộ bởi các bằng chứng khoa học đã chứng minh alen APOE ε4 đẩy nhanh sự lắng đọng $A\beta_{42}$ trong não. Tuy nhiên, không phải tất cả tất cả mọi người trong nhóm này sẽ phát triển thành AD do vậy cần thiết phải triển khai những phương pháp đo chính xác nồng độ các phân đoạn Aβ trong dịch não tuỷ của những người này. Nhiệm vụ trong tương lai gần là phải giải trình tự gen của các gia đình có hoặc không có AD nhằm phát hiện những kiểu gen đa hình thái trong những phân lớp nhỏ của gen làm tăng nguy cơ hay là nguyên nhân gây bệnh (Tanzi, 2000).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al: Evaluation of CSFtau and CSF-Aβ42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol 58:373–379, 2001
2. Bales KR, Verina T, Dodel RC, et al: Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid β-peptide deposition. Nat Genet 17:263–264, 1997
3. Baskin F, Rosenberg R, Davis R: Morphological differentiation and proteoglycan synthesis regulate Alzheimer amyloid precursor protein processing in PC12 and human astrocyte cultures. J Neurosci Res 32:274–279, 1992
4. Baskin F, Rosenberg RN, Iyer L, et al: Platelet APP isoform ratios correlate with declining cognition in AD. Neurology 54:1907–1909, 2000
5. Bateman RJ, Munsell LY, Morris JC, et al: Human amyloid-β synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. Nat Med 12:856–861, 2006
6. Bayer AJ, Bullock R, Jones RW, et al: Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Aβ42 (AN1792) in patients with AD. Neurology 64:94–101, 2005
7. Beckman M: Untangling Alzheimer's by paring plaques bolsters amyloid theory. Science 305:762, 2004
8. Beffert U, Danik M, Krzywkowski P, et al: The neurobiology of apolipoproteins and their receptors in the CNS and Alzheimer's disease. Brain Res Brain Res Rev 27:119–142, 1998
9. Bennett DA, Holtzman DM: Immunization therapy for Alzheimer disease? Neurology 64:10–12, 2005
10. Bertram L, Tanzi RE: Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? Hum Mol Genet 13:R135–R141, 2004
11. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al: Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet 39:17–23, 2007
12. Beyreuther K, Masters CL: Serpins on the road to dementia and death. Nat Med 3:723–725, 1997

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

13. Bird TD, Lampe TH, Nemens EJ, et al: Familial Alzheimer's disease in American descendants of the Volga Germans: probable genetic founder effect. Ann Neurol 23:25–31, 1988

14. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, et al: β-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 19:357–360, 1998

15. Cao X, Südhof TC: A transcriptively active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase Tip60. Science 293:115–120, 2001

16. Cooper JA, Howell BW: Lipoprotein receptors: signaling functions in the brain? Cell 97:671–674, 1999

17. Corder E, Saunders A, Strittmatter W, et al: Genetic dose of polipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 261:921–923, 1993

18. Cruts M, van Broeckhoven C: Presenilin mutations in Alzheimer's disease. Hum Mutat 11:183–190, 1998

19. Dickson DW, Lee SC, Mattiace LA, et al: Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. Glia 7:75–83, 1993

20. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al: Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer disease meta-analysis consortium. JAMA 278:1349–1356, 1997

21. Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al: Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 100:4162–4167, 2003

22. Galasko D. Chang L, Motter R, et al: High cerebrospinal fluid tau and low amyloid Aβ42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. Arch Neurol 55:937–945, 1998

23. Games D, Adams D, Alessandrini R, et al: Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β-amyloid precursor protein. Nature 373:523–527, 1995

24. Gatz M, Fratiglioni L, Johansson B, et al: Complete ascertainment of dementia in the Swedish Twin Registry: the HARMONY Study. Neurobiol Aging 26:439–447, 2005

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

25. Geula C, Wu C-K, Daroff D, et al: Aging renders the brain vulnerable to amyloid β-protein neurotoxicity. Nat Med 4:827–831, 1998

26. Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, et al: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349:704–706, 1991

27. Gong C-X, Shaikh S, Wang JZ, et al: Phosphatase activity toward abnormally phosphorylated tau: decrease in Alzheimer disease brain. J Neurochem 65:732–738, 1995

28. Götz J, Chen F, van Dorpe J, et al: Formation of neurofibrillary tangles in P301L tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. Science 293:1491–1495, 2001

29. Griffin WS, Sheng JG, Royston MC, et al: Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a "cytokine cycle" in disease progression. Brain Pathol 8:65–72, 1998

30. Haan J, Hardy JA, Roos RA: Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis—Dutch type: its importance for Alzheimer research. Trends Neurosci 14:231– 234, 1991

31. Henderson JN, Crook R, Crook J, et al: Apolipoprotein E4 and tau allele frequencies among Choctaw Indians. Neurosci Lett 324:77–79, 2002

32. Hendrie H, Hall K, Dillay N: Alzheimer's disease is rare in Cree. Int Psychogeriatr 5:5–14, 1993

33. Hendriks L, vanDuijn CM, Cras P, et al: Presenile dementia and cerebral hemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the β-amyloid precursor protein gene. Nat Genet 1:218–221, 1992

34. Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell B, et al: Direct binding of Reelin to VLDL receptor and ApoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. Neuron 24:481–489, 1999

35. Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, et al: Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. Nat Med 8:1270–1275, 2002

36. Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et al: Antibodies against betaamyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. Neuron 38:547–554, 2003

37. Holtzman DM, Bales KR, Wu S, et al: Expression of human apolipoprotein E reduces amyloid-β deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. J Clin Invest 103:R15–R21, 1999

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

38. Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, et al: Neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease: requirement for ApoE and isoform-dependent effects. Proc Natl Acad Sci USA 97:2892–2897, 2000

39. Houlden H, Crook R, Backhovens H, et al: ApoE genotype is a risk factor in nonpresenilin early onset Alzheimer's disease families. Am J Med Genet 81:117–121, 1998

40. Hyman BT, Strickland D, Robeck GW: Role of the low-density lipoprotein receptor-related protein (LPR) in β-amyloid metabolism and Alzheimer disease. Arch Neurol 57:646–650, 2000

41. Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al: Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. Science 292:1550–1552, 2001

42. Katayama T, Imaizumi K, Sato N, et al: Presenilin-1 mutations downregulate the signaling pathway of the unfolded-protein response. Nat Cell Biol 1:479–485, 1999

43. Kristensen T, Moestrup SK, Gliemann J, et al: Evidence that the newly cloned low-density-lipoprotein receptor protein (LRP) is the alpha 2-macroglobulin receptor. FEBS Lett 276: 151–155, 1990

44. Lee MK, Borchelt DR, Kim G, et al: Hyperaccumulation of FADlinked presenilin 1 variants in vivo. Nat Med 3:756–759, 1997

45. Lesne S, Koh MT, Kotilinek L, et al: A specific amyloid-β protein assembly in the brain impairs memory. Nature 440:352–357, 2006

46. Levitan D, Doyle TG, Grousseau D, et al: Assessment of normal and mutant human presenilin function in Caenorhabditis elegans. Proc Nat Acad Sci USA 93:14940–14944, 1996

47. Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, et al: Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. Science 248:1124–1126, 1990

48. Lewis J, Dickson DW, Lin WL, et al: Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. Science 293:1487–1491, 2001

49. Mak Y, Chiu H, Woo J: Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease in Hong Kong elderly Chinese. Neurology 46:146–149, 1996

50. Markesbery WR: The role of oxidative stress in Alzheimer disease. Arch Neurol 56:1449–1452, 1999

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

51. Masliah E, Hansen L, Adame A, et al: Aβ vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. Neurology 64:129–131, 2005

52. Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 82:4245–4249, 1985

53. Mayeux R, Tang M-X, Jacobs DM, et al: Plasma amyloid β-peptide 1–42 and incipient Alzheimer's disease. Ann Neurol 46:412–416, 1999

54. McLean CA, Cherny RA, Fraser FW, et al: Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. Ann Neurol 46:860–866, 1999

55. Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, et al: Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. Nature 374:647–650, 1995

56. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al: Mild cognitive impairment represents early stage Alzheimer disease. Arch Neurol 58:397–404, 2001

57. Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al: A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the Nterminus of beta amyloid. Nat Genet 1:345–347, 1992

58. Näslund A, Haroutunian V, Mohs RC, et al: Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. JAMA 288:1571– 1577, 2000

59. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanin J, et al: Total serum cholesterol, apoliprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 7:14–20, 1998

60. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Aβ 42 immunization. Neurology 61:46–54, 2003

61. Patrick GN, Zukerberg L, Nikolic M, et al: Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. Nature 402:615–622, 1999

62. Pericak-Vance MS, Johnson C, Rimmler JB, et al: Alzheimer's disease and apolipoprotein epsilon4 allele in an Amish population. Ann Neurol 39:700–704, 1996

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

63. Peskind ER, Ge L, Shofer J, et al: Age and apolipoprotein E*4allele effects on cerebrospinal fluid β-amyloid42 in adults with normal cognition. Arch Neurol 63:936–939, 2006

64. Qu B, Rosenberg RN, Li L, et al: Gene vaccination to bias the immune response to amyloid-beta peptide as therapy for Alzheimer disease. Arch Neurol 61:1859–1864, 2004

65. Qu B, Boyer PJ, Johnston SA: Aβ42 gene vaccination reduces brain amyloid plaque burden in transgenic mice. J. Neurol Sci 244:151–158, 2006

66. Raux G, Guyant-Marechal L, Martin C, et al: Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. J Med Genet 42:793–795, 2005

67. Refolo LM, Pappolla MA, Malester B, et al: Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. Neurobiol Dis 7:321–331, 2000

68. Rockwood K: Epidemiological and clinical trials evidence about a preventive role for statins in Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 185:78–86, 2006

69. Rogaeva EI, Sherrington R, Rogaeva EA, et al: Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature 376:775–778, 1995

70. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH et al: The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease . Nat Genet 39:168–177, 2007

71. Rosenberg RN: The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning: the 2000 Wartenberg lecture. Neurology 54:2045–2054, 2000

72. Rosenberg RN: Translational research on the way to effective therapy for Alzheimer disease. Arch Gen Psych 62:1186–1192, 2005

73. Rosenberg RN: Time will be of the essence in treating Alzheimer disease. JAMA 296:936–939, 2006a

74. Rosenberg RN: Treating Alzheimer disease: time matters. Arch Neurol 63:926–928, 2006b

75. Rosenberg RN, Richter RW, Risser RC, et al: Genetic factors for the development of Alzheimer's disease in the Cherokee Indian. Arch Neurol 53:997–1000, 1996

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

76. Rosenberg RN, Baskin F, Fosmire JA, et al: Altered amyloid protein processing in platelets of patients with Alzheimer's disease. Arch Neurol 54:139–144, 1997

77. Santa Cruz K, Lewis J, Spires T, et al: Tau suppression in aneurodegenerative mouse model improves memory function. Science 309:476–481, 2005

78. Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D, et al: Association of apolipoprotein E allele epsilon4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 43:1467–1472, 1993

79. Schenk D, Barbour R, Junn W, et al: Immunization with amyloidbeta attenuates Alzheimer-disease–like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400:173–177, 1999

80. Selkoe DJ: Molecular pathology of Alzheimer's disease: the role of amyloid, in The Dementias. Edited by Growdon JH, Rossor MN. Boston, MA, Butterworth-Heinemann, 1998

81. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al: Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. Nature 375:754–760, 1995

82. Simons M, Keller P, DeStrooper B, et al: Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. Proc Natl Acad Sci USA 95:6460–6464, 1998

83. Simons M, Keller P, Dichgans J, et al: Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? Neurology 57:1089–1093, 2001

84. Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Lee G, et al: Regulation of the phosphorylation state and microtubule-binding activity of tau by protein phosphatase 2A. Neuron 17:1201–1207, 1996

85. Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Lee G, et al: Molecular interactions among protein phosphatase 2A, tau, and microtubules. J Biol Chem 274:25490–25498, 1999

86. Soto C, Sigurdsson EM, Morrelli L, et al: Beta-sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: implications for Alzheimer's therapy. Nat Med 4:822–826, 1998

87. St. George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinski PJ, et al: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. Science 235:885–890, 1987

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

88. Strickland DK, Ashcom JD, Williams S, et al: Sequence identity between the alpha 2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor. J Biol Chem 265:17401–17404, 1990

89. Tang K, Hynan LS, Baskin F, et al: Platelet amyloid precursor protein processing: a bio-marker for Alzheimer's disease. J Neurol Sci 240:53–58, 2006

90. Tanzi RE: A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age-related disorders. J Clin Invest 104:1175–1179, 1999

91. Tanzi RE: Alzheimer's disease risk and the interleukin-1 genes. Ann Neurol 47:283–285, 2000

92. Tanzi RE, Dovacs DM, Kim TW, et al: The gene defects responsible for familial Alzheimer's disease. Neurobiol Dis 3:159–168, 1996

93. Trommsdorff M, Borg J-P, Margolis B, et al: Interaction of cytosolic adapter proteins with neuronal apolipoprotein E receptors and the amyloid precursor protein. J Biol Chem 273:33556–33560, 1998

94. Weiner MF, Rosenberg RN, Svetlik D, et al: Comparison of Alzheimer's disease in Native Americans and Whites. Int Psychogeriatr 15:367–375, 2003

95. Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, et al: Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21–22. Am J Hum Genet 55:1159–1165, 1994

96. Yamazaki T, Koo EH, Selkoe DJ: Multiple fates of cell surface amyloid beta-protein precursor. Secretion, endocytosis, recycling and lysosomal targeting. J Cell Sci 129:431–442, 1995

97. Yamazaki T, Koo EH, Selkoe DJ: Trafficking of cell-surface amyloid beta-protein precursor, II: endocytosis, recycling and lysosomal targeting detected by immunolocalization. J Cell Sci 109:999–1008, 1996

98. Yu G, Nishimura M, Arawaka S, et al: Nicastrin modulates presenilin-modulated notch/glp-1 signal transduction and beta APP processing. Nature 407:34–35, 2000

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 3

KHÁM VÀ CHẨN ĐOÁN BỆNH NHÂN SSTT

PGS.TS. Phạm Thắng

1. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SA SÚT TRÍ TUỆ

SSTT là một hội chứng suy giảm nhiều khả năng nhận thức, bao gồm trí nhớ, đủ để gây cản trở hoạt động hàng ngày, công việc, và quan hệ xã hội. Chẩn đoán dựa vào hỏi bệnh (thường được cung cấp bởi người chăm sóc hơn là bệnh nhân), khám thực thể và đánh giá tình trạng tâm thần. Đôi khi, hỏi bệnh và khám thực thể có thể gợi ý căn nguyên của SSTT, ví dụ ở bệnh nhân đã nhiều lần bị đột quỵ. Còn lại, cần đánh giá liên ngành một cách toàn diện và sử dụng các thăm dò (như chụp hình não, xét nghiệm sinh hoá, di truyền, và/hoặc các trắc nghiệm thần kinh tâm lý) để có thể xác định được căn nguyên của SSTT.

Chẩn đoán SSTT khá phức tạp vì dao động rất nhiều từ người này sang người khác. Nhiều bệnh nhân có suy giảm nhận thức, nhưng vẫn có thể hoạt động chức năng ở mức độ có thể so sánh được với mức độ trung bình của người khoẻ mạnh cùng độ tuổi. Do vậy, thầy thuốc phải so sánh khả năng hiện tại của bệnh nhân, với khả năng trước kia của họ. Có thể khai thác các thông tin như vậy qua hỏi bệnh nhân và người nhà. Tuy nhiên, cần thận trọng khi phân tích vì các thông tin đó có thể sai lạc (Davis và cs. 2006). Người nhà bệnh nhân thường có xu hướng nói giảm đi bằng cách biện hộ rằng người thân của họ từ xưa không giỏi tính toán, hoặc không quan tâm đến đọc sách hoặc các sự kiện hiện tại...Khai thác thông tin từ nhiều nguồn khác nhau sẽ tốt hơn. Ngoài ra, có thể sử dụng một số công cụ đơn giản như *History Form* hay *Level of Function Scale* để tăng thêm độ chính xác.

Tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT của DSM-IV-TR được trình bày trong Bảng 3-1, bao gồm các phương tiện lâm sàng để bộc lộ các dấu hiệu và triệu chứng chẩn đoán. Tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT của DSM-IV-TR không ngụ ý đến tiến triển liên tục hoặc không thể đảo ngược được.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 3–1. Tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT của DSM-IV-TR

A. Suy giảm nhiều lĩnh vực nhận thức, biểu hiện bằng hai tiêu chí sau:

(1) *Giảm trí nhớ* (giảm khả năng học thông tin mới và nhớ lại các thông tin đã được học từ trước)

(a) Có thể đánh giá *trí nhớ làm việc* bằng trắc nghiệm đọc xuôi và đọc ngược dãy số, khác nhau ≥ ba chữ số gợi ý suy giảm. Có thể kiểm tra trí nhớ ngắn hạn bằng cách đọc cho bệnh nhân nghe ba từ, sau khoảng 5 phút, yêu cầu bệnh nhân nhắc. Cũng có thể kiểm tra trí nhớ ngắn hạn bằng cách cho bệnh nhân xem ba đồ vật (nhưng không đọc tên), sau đó giấu đi, 5 phút sau yêu cầu bệnh nhân đọc tên ba đồ vật đó. Một trắc nghiệm đánh giá trí nhớ ngắn hạn khác là đọc cho bệnh nhân nghe một đoạn văn ngắn, sau đó yêu cầu bệnh nhân kể lại.

(b) Kiểm tra *trí nhớ dài hạn* bằng cách hỏi bệnh nhân những thông tin cá nhân có thể kiểm chứng được qua người nhà (ví dụ: ngày sinh, học phổ thông ở trường nào, cưới năm nào...) và hỏi về những kiến thức chung, phù hợp trình độ học vấn và nền tảng văn hoá của bệnh nhân (ví dụ tên của chủ tịch nước, tên tổng bí thư nhiệm kỳ trước, hoặc Tháp rùa ở đâu...)

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

(a) *Mất ngôn* (rối loạn ngôn ngữ) bao gồm, ngoài thất ngôn cổ điển, khó tìm từ và gọi nhầm tên. Khó tìm từ thấy rõ trong SSTT giai đoạn muộn, thể hiện bằng các câu nói trống rỗng không có danh từ và động từ; bệnh nhân vẫn nói được các câu giao tiếp thông thường như "anh khoẻ không?". Ở giai đoạn đầu, có thể đánh giá bằng cách yêu cầu bệnh nhân nói càng nhiều tên con vật càng tốt trong vòng một phút. Bệnh nhân Alzheimer điển hình sẽ không nói được quá 10 tên con vật và thường nói trùng lặp. Họ cũng khó gọi tên các bộ phận của đồng hồ (dây đeo, núm lên giây, mặt sau, mặt kính...), thường nói không chính xác (ví dụ gọi dây đeo đồng hồ là cái quai, hay mặt kính đồng hồ là cái thuỷ tinh), hoặc không nói được tên mà chỉ mô tả chức năng của các bộ phận (ví dụ "đây là cái để lên giây").

(b) Mất dùng động tác (không thực hiện được các động tác mặc dù chức năng vận động, như cơ lực và phối hợp động tác, vẫn bình thường. Có thể kiểm tra bằng cách yêu cầu bệnh nhân đặt kim đồng hồ ở vị trí nào đó.

(c) Mất nhận biết (không có khả năng nhận ra và xác định được đồ vật mặc dù chức năng giác quan bình thường).

(d) Rối loạn chức năng điều hành (ví dụ, lên kế hoạch, tổ chức, sắp xếp các hành động theo thứ tự, trừu tượng hoá...)

- Suy giảm khả năng lên kế hoạch, tổ chức, và sắp xếp thứ tự các hành động được thể hiện qua việc bệnh nhân không có khả năng giải quyết các vấn đề giữa người với người, gia đình, nghề nghiệp và mô tả một cách lôgíc làm thế nào họ có thể giải quyết vấn đề. Rối loạn chức năng điều hành có thể thể hiện qua những thay đổi thói quen từ lâu hay hoạt động vệ sinh cá nhân. Khai thác kỹ bệnh sử là nguồn thông tin quan trọng nhất để đánh giá chức năng điều hành, nhưng cũng có thể đánh giá bằng cách

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

yêu cầu bệnh nhân nói cách giải quyết các vấn đề thông thường trong cuộc sống hàng ngày như rút tiền gửi từ ngân hàng, hoặc xử trí một cấp cứu thông thường. Ngoài ra, có thể đánh giá chức năng điều hành bằng cách yêu cầu bệnh nhân thực hiện một nhiệm vụ gồm nhiều bước, chẳng hạn như gửi thư (gấp bức thư, cho vào phong bì, ghi địa chỉ trên phong bì, dán tem và dán phong bì)

- Giảm khả năng trừu tượng hoá thể hiện ở chỗ bệnh nhân không có khả năng phân loại một cách trừu tượng sự giống nhau giữa các đồ vật như ghế và bàn, hoặc dao ăn và dĩa, hoặc đối với những người có trình độ học vấn cao, giữa một bài thơ và một bức tượng, hoặc khen ngợi và trừng phạt. Giảm khả năng trừu tượng hoá còn thể hiện ở chỗ bệnh nhân không có khả năng giải thích một cách trừu tượng những câu thành ngữ thông thường.

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

C. Những thiếu hụt này không xảy ra trong cơn sảng

Nguồn. Hội tâm thần Hoa Kỳ: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Một số mức độ nhẹ của suy giảm nhận thức, đặc biệt do thuốc hoặc rối loạn chuyển hoá, thường có thể đảo ngược, nhưng một hội chứng SSTT toàn phát thì hiếm khi có thể đảo ngược. Trong một phân tích tổng hợp 32 nghiên cứu ở người già bị suy giảm nhận thức, Clairfield (1988) nhận thấy các nguyên nhân có thể đảo ngược của SSTT chiếm 13,2% tổng số các trường hợp. Trong 11 nghiên cứu được tiếp tục theo dõi, 8% trường hợp SSTT có đảo ngược một phần, và chỉ có 3% đảo ngược hoàn toàn. Các nguyên nhân có thể đảo ngược của SSTT bao gồm thuốc (28%), trầm cảm (26%), và các rối loạn ngộ độc/chuyển hoá (15,5%)

Theo một báo cáo năm 1992, các nguyên nhân *có thể điều trị* của SSTT chiếm khoảng 10,5% và bao gồm giang mai thần kinh, nhiễm nấm, khối u, nghiện rượu, máu tụ dưới màng cứng, não úng thuỷ áp lực bình thường, và động kinh (Katzman 1992). Khả năng của chúng ta hiện nay trong điều trị bệnh Alzheimer và SSTT do mạch máu, làm cho tỷ lệ các tình trạng có thể điều trị được lên tới 70%. SSTT có thể đảo ngược, bao gồm các nguyên nhân như ngộ độc thuốc, rối loạn chuyển hoá, hạ natri máu, thiếu vitamin B12, suy giảm, và giảm đường huyết, chỉ chiếm khoảng 4,7% các trường hợp (Katzman 1992).

2. KHÁM BỆNH NHÂN SA SÚT TRÍ TUỆ

Đối tượng đến khám hoặc tái khám SSTT chủ yếu thuộc ba loại sau đây: (1) bệnh nhân có các biểu hiện chủ quan về suy giảm nhận thức, (2) có bằng chứng khách quan về sự phát triển của suy giảm nhận thức, hoặc (3) bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân đã được chẩn đoán SSTT, xuất hiện sự suy giảm đột ngột về nhận thức hoặc các rối loạn về hành vi. Bảng 3-2 trình bày các nội dung chính của việc đánh giá rối loạn chức năng nhận thức.

BẢNG 3-2. Đánh giá rối loạn nhận thức (thường quy)

Hỏi bệnh và khám thức thể
Khám thần kinh
Khám tâm thần
Đánh giá sự chú ý và tập trung, trí nhớ gần và xa, ngôn ngữ, chức năng điều hành, kiến trúc thị giác
MMSE hoặc trắc nghiệm sàng lọc tương đương
Xét nghiệm máu
Điện giải đồ, urê, creatinin, glucose
Công thức máu
Folate
Homocysteine
Lipid máu (cholesterol toàn phần, LDL-C, HDL-C, triglyceride)
Xét nghiệm giang mai nếu có chỉ định
Hoóc môn kích thích giáp (TSH)
Vitamin B12
Chụp vi tính cắt lớp hoặc cộng hưởng từ sọ não

Bảng 3-3 trình bày các xét nghiệm bổ xung khi có chỉ định đặc biệt. Mức độ thăm dò tùy thuộc vào nhận định của thầy thuốc, điều kiện trang thiết bị cũng như hiệu quả kinh tế so với ích lợi mà xét nghiệm mang lại. Một lý do quan trọng là xác định những nguyên nhân có thể hồi phục của suy giảm nhận thức. Hội chứng SSTT hồi phục hoàn toàn là hiếm gặp. Suy giảm nhận thức có thể hồi phục hầu hết là do trầm cảm, tác dụng phụ của thuốc, hoặc suy giáp.

BẢNG 3-3. Đánh giá rối loạn nhận thức (Bổ xung tùy từng trường hợp)

Trắc nghiệm thần kinh tâm lý
Xét nghiệm máu
Kháng thể kháng nhân
Canxi
Ceruloplasmin
DNA (presenilin 1, CAG, xét nghiệm về mất điều hoà vận động)
Tốc độ máu lắng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

HIV và chức năng gan

Ma giê

Methylmalonic acid

Kháng thể cận ung thư (anti-Hu, anti-MaTa, anti-Ri, Anti-Yo)

Porphyrin

Viêm mạch (protein C và S phản ứng, kháng protein C hoạt hóa, antithrombin III, yếu tố V Leiden, chất kháng đông lupus, prothrombin 20201 A)

Dịch não tủy

Xét nghiệm thường quy (đếm tế bào, protein toàn phần, glucose, VDRL, nhuộm gram và cấy ví khuẩn)

Các xét nghiệm thêm:

Định lượng beta amyloid và tau protein

Nhuộm và cấy trực khuẩn

Kháng nguyên cryptococcal

Tế bào

Cấy nấm

Chỉ số immunoglobulin G/tốc độ tổng hợp

Xét nghiệm lyme hoặc PCR

oligoclonal bands

Xét nghiệm virus : chuẩn và PCR (cytomegalovirus, herpes, varicella zoster)

14-3-3 protein

Kháng thể whipple bằng PCR

Xét nghiệm nước tiểu

Phân tích nước tiểu

Định lượng đồng, kim loại nặng và porphyrin trong nước tiểu 24 giờ

Xét nghiệm tìm độc chất

Điện não đồ

Chụp bể não

Chụp mạch (xâm và không xâm)

Chụp cắt lớp photon đơn (SPECT)

Chụp cắt lớp positron (PET)

Ghi chú: CAG=cytosine-adenine-guanine; DNA=deoxyribonucleic acid; VDRL=Venereal Disease Research Laboratory test; PCR=polymerase chain reaction.

Cần chẩn đoán chính xác suy giảm nhận thức để có thể khuyến cáo, tiên lượng cho bệnh nhân, gia đình và nhân viên chăm sóc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ngoài việc đánh giá nguyên nhân của suy giảm nhận thức, khám lâm sàng toàn diện còn cho phép xác định tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân. Điều này giúp cho bệnh nhân và người nhà có thể quản lý một cách tốt nhất các bệnh lý khác có thể ảnh hưởng đến tình trạng chức năng (Rubin 2006).

Barry và Moskowitz (1988) gợi ý rằng việc đánh giá suy giảm nhận thức phải hướng đến mục đích là cải thiện được chất lượng sống của bệnh nhân, chứ không chỉ đơn giản là xác định bệnh. Mặt khác, số các bệnh không điều trị được đang ngày càng giảm, và chẩn đoán chính xác giúp cho thầy thuốc quyết định thuốc nào nên dùng, thuốc nào không. Ví dụ các thuốc kháng cholinergic có thể làm nặng thêm suy giảm nhận thức ở những bệnh nhân Alzheimer do làm tăng thiếu hụt cholinergic có từ trước.

Một số người (thường là tự đánh giá) đến khám vì lo sợ do tiền sử gia đình có người mắc bệnh Alzheimer hoặc có những thay đổi về nhận thức có thể do tuổi già hoặc do bệnh nội khoa hoặc tâm thần. Nhóm thứ hai và là nhóm đông nhất là những người được người nhà đưa đến vì thấy họ có những biểu hiện của SSTT. Thực tế, những bệnh nhân này có những biểu hiện của SSTT mà gia đình họ đã biết. Gia đình đưa họ đi khám vì muốn tìm ra nguyên nhân có thể điều trị được, hoặc hy vọng có các biện pháp điều trị mới mà trước kia chưa có. Nhóm thứ ba là những người đã được chẩn đoán SSTT từ trước, nay xuất hiện các rối loạn về hành vi và suy giảm đột ngột các hoạt động chức năng.

Với những người có phàn nàn chủ quan về suy giảm nhận thức nhưng người nhà không nhận thấy vẫn cần được khám xét nội khoa, thần kinh tâm thần và các xét nghiệm sàng lọc thường quy. Nếu qua hỏi bệnh và khám thực thể tâm thần không thấy rõ suy giảm nhận thức và không có bằng chứng tổn thương não, có thể chỉ định khám tâm thần và các trắc nghiệm thần kinh tâm lý. Những phàn nàn chủ quan về suy giảm nhận thức như vậy, cũng như bất cứ phàn nàn về bệnh tật khác, có thể liên quan đến các vấn đề về cảm xúc (Weiner 1969)

Hội chứng suy giảm nhận thức nhẹ (mild cognitive impairment) có đặc điểm là giảm trí nhớ khách quan nhưng không suy giảm hoạt động chức năng. Khi làm các trắc nghiệm sàng lọc thông thường có thể thấy bình thường, nhưng khi làm các xét nghiệm chuyên sâu đánh giá trí nhớ tức thì và trí nhớ gần, có thể thấy sự suy giảm (Pertenson và cs. 1999)

2. 1. Nơi khám

Nói chung đánh giá bệnh nhân suy giảm nhận thức được thực hiện ngoại trú. Nhập viện chỉ dành cho những bệnh nhân có các rối loạn về hành vi không thể khám ngoại trú được, hoặc những bệnh nhân có nghi ngờ những vấn đề về cấp cứu nội, ngoại khoa, ví dụ viêm não lupus cần điều trị bằng tiêm tĩnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mạch liều cao steroid hoặc lấy bỏ khối máu tụ dưới màng cứng...Hơn nữa nhập viện cũng thường gây nên sự suy giảm thoáng qua vì bệnh nhân thường lú lẫn hơn khi thay đổi môi trường sống (Etienne và cs 1981). Việc đánh giá đa ngành một cách toàn diện thường mất 1-3 ngày, tùy thuộc hiệu quả của dây chuyền khám, khả năng chịu đựng của bệnh nhân và mức độ chuyên sâu của các thăm dò. Trong chương này, chỉ trình bày việc đánh giá chung.

2.2. Khai thác tiền sử

Quá trình chẩn đoán được bắt đầu bằng khai thác tiền sử. Để đánh giá một cách toàn diện, nhiều khi cần khai thác thông tin từ người nhà, hoặc người chăm sóc bệnh nhân. Cần tham khảo các tư liệu cũ như bệnh án, giấy ra viện, đơn thuốc, kết quả xét nghiệm hoặc thăm dò cũ để tránh phải làm lại và không bỏ sót thông tin. Tốt nhất là hỏi người nào trực tiếp đi cùng bệnh nhân trong quá trình khám trước đó. Yêu cầu bệnh nhân và gia đình mang theo đơn thuốc cũ và tất các vỏ thuốc đang dùng, kể cả những thuốc không cần đơn và các thực phẩm chức năng.

Khi khai thác tiền sử, cần tập trung vào những vấn đề mà bệnh nhân và người nhà đang quan tâm : các biểu hiện suy giảm nhận thức, rối loạn về hành vi, cách tiến triển của triệu chứng. Ngoài tuổi và tay thuận của bệnh nhân, trình độ học vấn và nghề nghiệp là những thông tin quan trọng. Một số ít bệnh nhân biết các biểu hiện suy giảm trí nhớ của họ, ngược lại đa số không biết là họ bị giảm trí nhớ, nhưng người nhà nhận thấy và đưa họ đi khám.

Một vấn đề quan trọng là cần xác minh xem các triệu chứng khởi phát cấp, bán cấp hay từ từ. Nếu khởi phát cấp (tính bằng phút hoặc giờ) thì thường là sảng hơn là SSTT và cần chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân nhiễm trùng, ngộ độc/chuyển hóa, mạch máu, chấn thương, tâm thần hoặc các nguyên nhân phối hợp khác. Nếu là nguyên nhân mạch máu các triệu chứng có thể do đột quỵ nhồi máu não (huyết khối từ xa đến hoặc huyết khối hình thành trên các mảng vữa xơ động mạch não), xuất huyết não (do chấn thương, tăng huyết áp, phình mạch, bệnh mạch não amyloid, và/hoặc u não), hoặc viêm mạch (bao gồm lupus ban đỏ hệ thống, viêm động mạch thái dương, và viêm mạch hệ thống thần kinh trung ương. Suy giảm nhận thức giả hoặc trạng thái fuga cũng có thể xuất hiện đột ngột (Lamb và Prigatano 2000), cả hai thường xảy ra trong bối cảnh có các stress về môi trường hoặc về quan hệ giữa bệnh nhân và người xung quanh. Khởi phát bán cấp (vài ngày đến vài tuần) gặp trong các nguyên nhân nhiễm trùng, ngộ độc/chuyển hóa, hoặc nguyên nhân ung thư. Khởi phát từ từ (vài tháng đến vài năm) thường gặp trong SSTT do nguyên nhân thoái hóa.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các triệu chứng ngắt quãng gặp trong tất cả các bệnh não và không thể phân biệt bệnh thực thể hay chức năng. Các triệu chứng tăng lên rồi giảm dần điển hình gặp trong sảng. Trong SSTT, các triệu chứng cũng có thể dao động, nhưng sự dao động này không đột ngột bằng và thường kéo dài hơn. Các triệu chứng thường thay đổi theo ngày đêm và có thể kèm theo chóng mặt. Nói chung, các triệu chứng của tất cả các bệnh gây suy giảm nhận thức thường có xu hướng nặng lên trong các môi trường lạ hoặc trong các tình huống tăng cảm xúc hoặc nhận thức. Hiện tượng *hoàng hôn* – các triệu chứng nặng lên về cuối ngày - thường gặp ở bệnh nhân SSTT (Cohen-Mansfield 2007).

Thường khó xác định được thời điểm khởi phát các rối loạn về nhận thức hoặc hành vi. Gia đình có thể không nhận ra cho đến khi bệnh nhân được nhập viện vì một lý do khác. Sự phối hợp của môi trường lạ cộng với tình trạng bệnh thường bộc lộ SSTT đã có từ trước và cũng có thể làm nặng lên tình trạng sảng ở bệnh nhân suy giảm nhận thức. Do vậy, cần đánh giá lại sự suy giảm nhận thức sau khi trạng thái sảng đã được giải quyết.

Các câu hỏi sau có thể giúp xác định sự khởi phát và tiến triển của các triệu chứng nhận thức và hành vi.

1. *Khả năng thực hiện công việc của bệnh nhân như thế nào ? Nếu bệnh nhân đã nghỉ hưu, thì có phải là do hiệu xuất công việc giảm sút ?* Có bất cứ sự thay đổi nào về khả năng thực hiện các công việc thông thường (ví dụ : nói chuyện và giao tiếp xã hội, dọn dẹp nhà cửa, chuẩn bị bữa ăn, mua bán thông thường, viết séc, lái xe, mặc quần áo, trang điểm, các hoạt động vui chơi giải trí). Sự thay đổi này xuất hiện từ khi nào ? Các triệu chứng này xuất hiện trước hay sau một tình trạng bệnh lý khác ?
2. *Các triệu chứng này tiến triển nặng dần lên, nhẹ đi, hay ổn định ?* Các triệu chứng không tiến triển nặng lên gợi ý một bệnh duy nhất ví dụ như tai biến mạch não, chấn thương hoặc trầm cảm. Các triệu chứng tiến triển nặng dần gợi ý các nguyên nhân nhiễm trùng như hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), bệnh Creutzfeldt-Jacob, giang mai thần kinh, chấn thương (máu tụ dưới màng cứng), chuyển hoá (đái tháo đường), bệnh thoái hoá. Các bệnh thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer, Parkinson, SSTT thuỳ trán thái dương/bệnh PICK, hoặc teo đa hệ thống thường tiến triển nặng dần một cách từ từ. SSTT do mạch máu thường tiến triển theo kiểu bậc thang.

Sự cải thiện triệu chứng thường gặp trong chấn thương, bệnh mạch máu cấp, các rối loạn ngộ độc và chuyển hoá cấp. Các triệu chứng suy giảm nhận thức dao động có thể gặp trong tất cả các thể SSTT và thường thấy trong SSTT thể lewy (McKeith và cs. 1996). Trong hầu hết các thể SSTT, triệu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chứng suy giảm nhận thức dao động tuỳ theo tính phức tạp của môi trường, các stress về cảm xúc, mệt mỏi, tình trạng sức khoẻ chung và thời điểm trong ngày. Các triệu chứng nặng lên vào chiều tối chủ yếu do mệt mỏi và mất định hướng giác quan.

Các cơn nặng lên một cách nghịch thường, giữa các cơn hồi phục gần như hoàn toàn gặp ở các bệnh nhân nghiện rượu bị bệnh não do gan.

3. *Trong tiền sử, bệnh nhân đã có những triệu chứng như vậy hoặc tương tự như vậy ?* Tiền sử có những cơn lú lẫn ngắn có thể nghĩ đến động kinh hoặc cơn thiếu máu cục bộ não thoáng qua. Những đợt rối loạn nhận thức kéo dài vài ngày hoặc vài tuần có thể liên quan đến rối loạn cảm xúc, các bệnh chuyển hoá như porphyria, hoặc các bệnh liên quan đến thể Lewy. Bệnh nhân trầm cảm có thể có những triệu chứng suy giảm nhận thức trong tiền sử.

4. *Bệnh nhân có tiền sử bệnh tâm thần hoặc stress nặng ?* Một đợt trầm cảm, nặng hay nhẹ, đều có thể gây suy giảm rõ rệt chức năng nhận thức (Booone và cs. 1995). Những bệnh nhân tâm thần phân liệt kéo dài thường có suy giảm nhận thức nặng (Purohit và cs. 1998).

5. *Bệnh nhân có các rối loạn về hành vi và tâm thần ?* Thông thường, triệu chứng đầu tiên được ghi nhận ở bệnh nhân SSTT là mất sự chủ động và hứng thú đối với công việc mà trước kia họ yêu thích. Ở những bệnh nhân có suy giảm chức năng thuỳ trán có thể thấy vô cảm và/hoặc mất phản xạ có điều kiện. Nghi ngờ và kích động có thể gặp ở bệnh nhân SSTT giai đoạn sớm. Các triệu chứng như trầm cảm, loạn thần và ám ảnh có thể báo trước khởi phát bệnh Huntington (De Marchi và Mennella 2000). Ảo giác về thị giác thường thấy trong bệnh Alzheimer và SSTT thể Lewy. Ảo giác về xúc giác thường gặp trong sảng. Những ảo giác phức tạp ít gặp ở bệnh nhân SSTT. Ảo giác về thính giác ở bệnh nhân SSTT thường là nghe thấy tiếng người nói hoặc tiếng nhạc quen thuộc, trong khi nghe thấy những tiếng người buộc tội hoặc đe doạ qua đài hoặc vô tuyến thường gặp ở bệnh nhân tâm thần phân liệt. Mộng du hoặc ngủ với chuyển động mắt nhanh (REM) thường là triệu chứng báo hiệu khởi phát của bệnh lý synuclein như bệnh Parkinson hoặc SSTT thể Lewy (Ferman và cs. 2004) (Xem thêm chương 11, « SSTT thể Lewy và các bệnh lý synuclein khác »)

6. *Bệnh nhân có các triệu chứng thần kinh không ?* Các triệu chứng thần kinh thường gợi ý một thể SSTT đặc biệt. Các triệu chứng thần kinh có thể gặp bao gồm mất ý thức, co giật, mất phối hợp động tác, các rối loạn về tư thế và thăng bằng, rối loạn vận động, liệt (toàn thân hay khu trú), giảm thị lực hoặc thính lực và các triệu chứng thần kinh sọ não khác. Mất ý thức có thể

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

gặp trong chấn thương sọ não, viêm não lupus và các rối loạn về ngộ độc/chuyển hoá. Co giật có thể gặp trong các bệnh co giật tiên phát hoặc các bệnh lý khác ví dụ như u não, trong đó co giật là triệu chứng thứ phát. Mất dùng động tác tư thế hoặc xuất hiện sớm tiểu tiện không tự chủ có thể thấy trong não úng thuỷ áp lực bình thường. Phối hợp giữa rối loạn vận ngôn và liệt vận nhãn (nhìn chằm chằm) gợi ý liệt trên nhân tuần tiến. Mất dùng động tác ở một chi gợi ý thoái hoá hạch vỏ nền (Schneider và cs. 1996) hoặc SSTT thuỳ trán (Kertesz và cs. 2001). Giảm động có thể gặp trong trầm cảm, bệnh Parkinson giai đoạn sớm hoặc các bệnh lý dưới vỏ khác. Mất phối hợp động tác và các rối loạn về cảm giác và thần kinh sọ có thể thấy trong xơ cứng rải rác hoặc liệt trên nhân tuần tiến. Múa giật gặp trong bệnh Wilson và Huntington, trong khi máy cơ gặp trong bệnh Creutzfedt-jacob và Alzheimer (Chen và cs. 1991). Các bất thường có tính chất lan toả toàn thân về lực, trương lực, phản xạ, hoặc cảm giác gợi ý nguồn gốc mạch máu. Giảm thị trường có thể gặp trong bệnh lý mạch máu hoặc ung thư, và giảm thính lực một bên có thể là triệu chứng của ung thư.

7. *Bản thân hoặc gia đình có tiền sử mắc các bệnh liên quan đến suy giảm nhận thức ?.* Đái tháo đường, tăng huyết áp, đột quỵ, tăng cholesterol máu, bệnh tim và/hoặc có các dấu hiệu của xơ vữa động mạch toàn thể là các yếu tố nguy cơ của SSTT do mạch. Bệnh gan hoặc thận nặng có thể gây bệnh não do chuyển hoá. Huyết thanh dương tính với HIV type 1 (HIV-1) làm tăng nguy cơ tác dụng trực tiếp lên não (rối loạn vận động nhận thức do HIV-1 hoặc SSTT do HIV-1) (American Academy of Neurology AIDS Task Force 1991) hoặc một bệnh nhiễm trùng cơ hội ở não. Bệnh Huntington và Wilson là những ví dụ tiêu biểu của các bệnh có tính chất gia đình phối hợp với SSTT. Bệnh Alzheimer hiếm khi là bệnh có tính chất gia đình di truyền trội. Gần một nửa số trường hợp SSTT thuỳ trán là do di truyền (Chow và cs. 1999; Knopman và cs. 1990; Neary và cs. 1988; Stevens và cs 1988; xem thêm phần « Genetic Markers »)

8. *Bệnh nhân đang dùng các loại thuốc gì (kể cả các loại thuốc không cần đơn) ?* Các thuốc có thể gây giảm chức năng nhận thức bao gồm kháng cholinergic, thuốc an thần và thuốc ngủ nhóm benzodiazepine, barbiturate, thuốc chống co giật, propranolol và glycoside trợ tim. Các cơn lú lẫn ở bệnh nhân porphyria có thể do tác dụng của các thuốc như barbiturate hoặc benzodiazepine (Sack 1999). Ngoài ra, cũng cần khai thác kỹ bệnh nhân và gia đình về các thuốc ngủ, các thuốc không cần đơn (ví dụ aspirin), vitamin và các thuốc bổ xung khác (calcium, ginkgo biloba...). Cần thông báo trước cho bệnh nhân và gia đình để họ liệt kê tất cả các thuốc, liều lượng, cách dùng và/hoặc mang theo các lọ hoặc vỉ thuốc đang dùng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

9. *Bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu hoặc các chất khác ?* Nghiện rượu có thể là nguyên nhân gây rối loạn trí nhớ và SSTT. Cần hỏi xem trong tiền sử đã từng nhiều lần điều trị lú lẫn chưa. Nghiện một số thuốc như «glue», «paint snipping » hoặc methamphetamine cũng có thể gây suy giảm nhận thức.
10. *Bệnh nhân có tiếp xúc với môi trường độc hại ?* Arsene, thuỷ ngân, dung môi hữu cơ, các thuốc trừ sâu organophosphate có thể gây bệnh lý não, thường phối hợp với các triệu chứng toàn thân nặng.
11. *Bệnh nhân có nhiễm HIV ?* Tiêm chích ma tuý, sinh hoạt tình dục không bảo vệ là các yếu tố nguy cơ nhiễm HIV ở người trưởng thành. Việc tăng cường kiểm tra đã làm giảm nguy cơ lây nhiễm HIV qua đường tiêm truyền.

Ngay cả khi hỏi bệnh gợi ý một rối loạn trầm cảm, hoạt động chức năng bình thường, hoặc suy giảm nhận thức do tuổi già, vẫn cần đánh giá tình trạng tâm thần. Nếu có thể, cần khai thác thông tin thêm từ người nhà hoặc người chăm sóc bệnh nhân. Nên đánh giá chức năng nhận thức cơ bản bằng trắc nghiệm *MMSE* (Folstein và cs. 1996) hoặc một trắc nghiệm nhậy hơn như *Montreal Cognitive Assessment* (Nasreddine và cs. 2005). Cần theo dõi tiến triển bệnh và lên kế hoạch tái khám sau 1 năm hoặc sớm hơn, tuỳ theo kết quả khám lần đầu và sự tiến triển của triệu chứng.

2.3. Khám thực thể

Khám thực thể là phần quan trọng trong đánh giá bệnh nhân SSTT. Bệnh của nhiều cơ quan có thể gây suy giảm tạm thời hoặc nặng dần chức năng não hoặc góp phần làm tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong ở bệnh nhân SSTT.

Soi đáy mắt có thể phát hiện teo thần kinh thị trong trường hợp xơ cứng rải rác hoặc phù gai thị trong trường hợp tăng áp lực nội so do u não. Khám tim mạch có thể phát hiện nhịp tim không đều do rung nhĩ, là yếu tố nguy cơ gây đột quỵ. Tiếng thổi động mạch cảnh là dấu hiệu chỉ báo của hẹp động mạch cảnh. Khám bụng có thể phát hiện gan to. Khám da và chi dưới có thể phát hiện các triệu chứng của viêm mạch như các đốm xuất huyết.

2.4. Khám thần kinh

Cần khám thần kinh ở mọi bệnh nhân.

2.4.1. Thần kinh sọ

Khám thần kinh sọ não có thể bao gồm cả khám khứu giác. Mối liên quan giữa giảm khứu giác và SSTT vẫn còn nhiều tranh cãi. Nhiều tác giả nhận thấy có giảm khứu giác ở bệnh nhân Alzheimer và Parkinson (Mesholam và cs.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1998), nhưng cũng thấy ở người già bình thường. Bacon và cs. (1998) nhận thấy có sự thay đổi về ngưỡng khứu giác trước khi được chẩn đoán bệnh Alzheimer một năm. Mặt khác, các nghiên cứu giải phẫu bệnh khẳng định không có sự khác nhau về khứu giác giữa nhóm Alzheimer với nhóm chứng, nhưng có sự khác nhau có ý nghĩa giữa nhóm chứng với nhóm có bệnh lý vỏ não thể Lewy (McShane và cs. 2001). Mất khứu giác đột ngột có thể gặp trong chấn thương sọ não nặng.

Điều quan trọng cần kiểm tra thị giác và thính giác vì suy giảm các giác quan này có thể ảnh hưởng đến thực hiện các trắc nghiệm thần kinh tâm lý. Những bất thường về đồng tử gặp trong giang mai thần kinh, nhưng cũng có thể thấy sau phẫu thuật thuỷ tinh thể. Đồng tử kiểu Argyll Robertson điển hình trong giang mai thần kinh là đồng tử nhỏ, không đều, và phản ứng với sự thích nghi chứ không với ánh sáng. Khám võng mạc có thể phát hiện các tổn thương võng mạc do đái tháo đường hoặc tăng huyết áp.

Liệt không cân xứng phần dưới của mặt do tổn thương neuron vận động cao gặp trong đột quỵ và u não. Yếu cơ (ví dụ lưỡi, cơ ức đòn chũm, và cơ thang) được chi phối bởi các thần kinh sọ khác và/hoặc thay đổi cảm giác ở mặt cũng có thể gợi ý đột quỵ.

2.4.2. Hệ thống vận động

Cần đánh giá các khối cơ, trương lực, sức co cơ cũng như mọi triệu chứng mất dùng động tác hoặc các động tác vô ý thức bất thường như run, loạn động, hoặc múa giật. Tăng sức cản đối với các động tác thụ động (cứng) hay gặp trong bệnh Alzheimer giai đoạn muộn. Nếu triệu chứng cứng xuất hiện sớm trong quá trình tiến triển ở bệnh nhân nghi ngờ SSTT thì có thể là bệnh Parkinson, nhất là khi có kèm theo run hoặc các triệu chứng Parkinson khác. Có thể thấy dấu hiệu giật rung ở các bệnh nhân có tổn thương neuron vận động cao do đột quỵ hoặc tổn thương tuỷ. Máy cơ ở một hoặc nhiều chi, hay toàn cơ thể có thể thấy khi gõ phản xạ (giật cơ phản xạ) hoặc khi bệnh nhân đột ngột cử động (phản xạ giật mình) ví dụ như khi nghe thấy một tiếng động lớn. Nếu có giật cơ ở bệnh nhân SSTT tiến triển nhanh, cần nghĩ đến khả năng bị bệnh Creutzfeldt-jacob, tuy nhiên cũng có thể gặp ở giai đoạn muộn của các thể SSTT khác như bệnh Alzheimer hoặc bệnh thể Lęwy.

2.4.3. Hội chứng Parkinson

Khái niệm hội chứng Parkinson chính xác hơn là triệu chứng ngoại tháp. Giảm động, run lúc nghỉ, cứng và mất thăng bằng tư thế là các dấu hiệu đặc trưng của bệnh Parkinson tiên phát. Sự có mặt của ít nhất là hai, nhưng không

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phải là tất cả các triệu chứng này gợi ý hội chứng Parkinson thứ phát, chẳng hạn Parkinson do thuốc, hoặc hội chứng Parkinson-plus, như là bệnh thể Lewy. Các triệu chứng Parkinson khác có thể thấy trong bệnh Parkinson hoặc các bệnh liên quan bao gồm giảm chớp mắt, mặt bất động, nói nhỏ, loạn vận ngôn, rối loạn nuốt, chữ viết nhỏ, rối loạn tư thế, dáng đi, quay người cả khối, ngã lao đầu về trước, mất động tác vung tay khi đi. Cần cân nhắc các yếu tố khác, đặc biệt ở người già, như tình trạng của cơ hay tác dụng phụ của các thuốc, có thể gây nên hoặc làm rõ thêm các triệu chứng này.

2.4.4. Cảm giác

Cảm giác rung (của âm thoa) ở chi dưới thường giảm ở người già, nhưng cảm giác về tư thế không giảm. Các bệnh thần kinh cảm giác, có đặc điểm là giảm cảm giác rung hoặc đau rõ nhất ở đầu chi, gặp trong bệnh suy giáp, nghiện rượu, đái tháo đường, giang mai và thiếu vitamin B12.

2.4.5. Phản xạ

Phản xạ gân sâu nói chung giảm trong bệnh thần kinh cảm giác. Tăng phản xạ gân sâu có thể gặp trong bệnh thần kinh cảm giác do thiếu vitamin B12. Phản xạ không đều hoặc Babinsky dương tính gợi ý tổn thương neuron vận động cao. Phản xạ trán, hoặc các phản xạ tiên phát (cầm nắm, gan bàn tay, mũi, mút...) có thể thấy ở người già khoẻ mạnh. Do vậy, những dấu hiệu này thường không đặc hiệu, trừ khi thấy ở người trẻ và trong bệnh cảnh bất thường thuỳ trán khác.

2.4.6. Tư thế dáng đi

Ở người già, dáng đi thường chậm. Dáng đi của người già, đôi khi còn được gọi là dáng đi thận trọng hoặc dáng đi già, khoảng cách bàn chân thường hẹp hoặc hơi rộng và bước ngắn và quay người thành một khối. Mất dùng động tác đi, còn gọi là dáng đi từ trường, bệnh nhân khó nhấc chân, có thể gợi ý não úng thuỷ áp lực bình thường.

2.4.7. Phân loại SSTT

Qua hỏi, khám lâm sàng, thần kinh và tâm thần, thầy thuốc có thể phân loại bệnh nhân SSTT thành các thể : SSTT thuỳ trán thái dương, thái dương đỉnh, hoặc dưới vỏ. Cũng có thể phân loại thành SSTT vỏ não, dưới vỏ và hỗn hợp. Các rối loạn thuỳ trán-thái dương thường kèm theo các dấu hiệu giải phóng vỏ như phản xạ cầm nắm, phản xạ mũi, phản xạ nuốt; rối loạn ngôn ngữ; hiện tượng tồn lưu; và mất phản xạ có điều kiện. Trong rối loạn thuỳ trán-đỉnh, ngoài suy giảm nặng trí nhớ gần, bệnh nhân thường khó tìm từ và rối loạn định hướng không gian. SSTT dưới vỏ thường kèm theo triệu chứng vô cảm, mất phản xạ có điều kiện và cảm xúc thất thường. Những bệnh nhân này

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thường có các dấu hiệu vận động, kiểu bó tháp hoặc ngoại tháp. Tổn thương giải phẫu của SSTT vỏ não liên quan đến các vùng phối hợp vỏ não mới và cá ngựa; đối với SSTT dưới vỏ là các vùng đồi thị, các hạch nền và cuống não (Albert và cs. 1974). Dựa theo các tiêu chuẩn hiện tại thì SSTT vỏ não bao gồm bệnh Alzheimer và SSTT trán-thái dương/bệnh Pick, nhưng các dấu hiệu ngoại tháp nhẹ, như cứng và giảm động, có thể gặp trong bệnh Alzheimer. SSTT dưới vỏ điển hình là bệnh Huntington, bệnh Wilson, SSTT do AIDS và liệt trên nhân tuần tiến. SSTT mạch máu, bệnh Creutzfeldt-jacob, và chấn thương điển hình gây các dấu hiệu hỗn hợp giữa vỏ và dưới vỏ

3. CÁC XÉT NGHIỆM

3.1. Máu

Để đánh giá lâm sàng SSTT, tiểu ban chuẩn hoá chất lượng của Viện hàn lâm Hoa Kỳ (Knopman và cs. 2001) khuyến cáo cho các xét nghiệm máu thường quy sau : điện giải đồ, glucose, ure/creatinin, folate, vitamin B12, và TSH. Các xét nghiệm về giang mai được chỉ định trong trường hợp lâm sàng có nghi ngờ giang mai thần kinh.

Nồng độ vitamin B12 bình thường-thấp (<400pg/ml) thường phối hợp với các triệu chứng thần kinh tâm thần, nên nếu kết quả dưới ngưỡng này cần làm thêm xét nghiệm bổ xung, đặc biệt ở những bệnh nhân có suy giảm nhận thức. Có thể định lượng axit Methylmalonic để xem có cần bổ xung không và có cần cho folate không, vì nồng độ axit Methylmalonic tăng cao trong thiếu vitamin B12 nhưng không thiếu folate. Những bệnh nhân có nồng độ homocysteine trên 15 µmol/L, B12 thấp hoặc bình thường-thấp, hoặc axit methylmalonic trên 950 nmol/L có thể được điều trị bằng bổ xung cobalamin đường uống.

Tăng homocysteine máu gặp trong đột quỵ, SSTT, trầm cảm và bệnh Parkinson (Reutens và Sachdev 2002). Người ta chưa rõ nồng độ homocystein là yếu tố nguy cơ, hay đơn giản là yếu tố chỉ điểm nguy cơ (Seshadri 2006). Bệnh nhân được điều trị bằng 2,5 mg axit folic, 50 mg vitamin B6 và 1mg B12 có giảm nguy cơ bị đột quỵ so với những người dùng giả dược, nhưng không giảm nguy cơ bị nhồi máu cơ tim và tử vong do bệnh tim mạch (Wang và cs. 2007). Đo nồng độ homocysteine máu là một chỉ định bổ xung hợp lý vào các xét nghiệm máu ở những bệnh nhân có các biểu hiện suy giảm nhận thức.

Cần định lượng cholesterol máu vì tăng cholesterol máu là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh mạch não và có thể điều trị được.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Định lượng ceruloplasmin huyết thanh được chỉ định nếu lâm sàng nghi ngờ bệnh Wilson, thường là ở người trẻ (dưới 40 tuổi), có suy giảm nhận thức. Cũng nên định lượng đồng trong nước tiểu 24 giờ vì ceruloplasmin huyết thanh có thể thấp hoặc bình thường ở bệnh nhân bị bệnh Wilson.

Nếu nghi ngờ ngộ độc thuốc hoặc tiếp xúc với độc chất thì cần làm các xét nghiệm độc chất phù hợp. Khi cần thiết có thể định lượng nồng độ một số thuốc có thể gây lú lẫn như digitalis, thuốc chống co giật và lithium

3.2. Nước tiểu

Ở bệnh nhân già yếu, tổng phân tích nước tiểu được chỉ định một cách thường quy. Nhiễm trùng tiết niệu có thể gây lú lẫn (thường là sảng) ở một số người, nhưng ở những người khác có thể chỉ làm suy giảm nhận thức nặng lên. Các xét nghiệm nước tiểu có thể được chỉ định ở những bệnh nhân nghi ngờ nghiện thuốc, bệnh Wilson, porphyria, hoặc tiếp xúc với kim loại nặng

3.3. Dịch não tuỷ

Một phân tích tổng hợp của Hammerstrom và Zimmer (1985) kết luận rằng chọc dịch não tuỷ không phải là xét nghiệm thường quy ở bệnh nhân suy giảm nhận thức. Từ đó đến nay không có thêm nghiên cứu nào khác. Việc chọc dịch não tuỷ thường quy cũng không có trong các khuyến cáo Viện hàn lâm thần kinh Hoa Kỳ (Knopman và cs. 2001). Tuy nhiên chọc dịch não tuỷ được chỉ định trong trường hợp SSTT tiến triển nhanh, xét nghiệm huyết thanh giang mai dương tính, hoặc nghi ngờ nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương. Chọc dịch não tuỷ cũng được chỉ định ở các bệnh nhân SSTT có nhiễm hoặc nghi ngờ nhiễm HIV hoặc những bệnh nhân đã từng truyền máu. Việc phát hiện protein 14-3-3 trong dịch não tuỷ giúp khẳng định chẩn đoán bệnh Creutzfeldt-jacob (Zerr và cs. 1998), nhưng kết quả âm tính cũng không loại trừ bệnh này. Trong chẩn đoán bệnh Alzheimer, định lượng amyloid beta 1-42, tau, hoặc AD7CNTP trong dịch não tuỷ không làm tăng độ đặc hiệu của chẩn đoán và không được khuyến cáo là xét nghiệm thường quy (Knopman và cs. 2001).

4. CÁC THĂM DÒ CHẨN ĐOÁN ĐẶC HIỆU

4.1. Các marker di truyền

Không có marker di truyền nào được khuyến cáo như xét nghiệm thường quy vì mục đích chẩn đoán (Knopman và cs. 2001) hoặc ở những người không có triệu chứng nhưng lo lắng bị SSTT trong tương lai (Post và cs. 1997; Small và cs. 1997). Các marker di truyền có thể được chỉ định trong một số ít trường hợp nghi ngờ SSTT có tính chất di truyền như bệnh Huntington. Trong trường

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hợp này, các marker di truyền sẽ giúp khẳng định chẩn đoán hoặc phát hiện bệnh ở giai đoạn tiền lâm sàng (Research Group on Huntington's Chorea 1994). Có thể phát hiện đột biến ở các gen amyloid precursor protein (APP) và presenilin 1 và 2 trong một số trường hợp bệnh Alzheimer có tính chất gia đình khởi phát sớm (Rosenberg và Iannaccone 1995). Tất cả các bệnh nhân Alzheimer khởi phát sớm trước tuổi 35 hình như đều có đột biến gen presenilin 1 (Filley và cs. 2007). Tính di truyền của protein vận chuyển cholesterol apolipoprotein E, thấy trong bệnh Alzheimer có tính chất gia đình khởi phát muộn và bệnh Alzheimer tản phát, nhưng không thể được sử dụng như một xét nghiệm chẩn đoán bệnh hoặc để dự phòng khởi phát bệnh Alzheimer. Do vậy không được khuyến cáo ở các bệnh nhân không triệu chứng. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng bệnh Alzheimer, sự có mặt của apolipoprotein E ε4 làm tăng độ đặc hiệu chẩn đoán từ 55% lên 84% (Mayeux và cs. 1998). Nhiều vị trí di truyền (trên nhiễm sắc thể 3p, 9p, 9q, 17q21, và 17q24) và bốn gen (protein tau, progranulin, protein chứa vaslosin và charged multivescular body protein 2B) thấy trong bệnh thoái hoá thuỳ trán-thái dương di truyền (Bugiani 2007; Mackenzie và Rademakers 2007; Rademaker và Hutton 2007). Tuy nhiên, cho tới nay, các xét nghiệm di truyền về thoái hoá thuỳ trán-thái dương chỉ được thực hiện trong một số labo nghiên cứu.

4.2. Hình ảnh não

Tổng quan các phương pháp chụp hình não được trình bày trong chương 6. Viện thần kinh Hoa kỳ (Knopman và cs. 2001) đưa ra những khuyên cáo về chụp hình não, cộng hưởng từ (MRI) và chụp cắt lớp điện toán (CT) sọ não trong chẩn đoán SSTT. MRI sọ não là phương pháp được lựa chọn. Không nhất thiết chụp MRI sọ não có thuốc cản quang, tuy nhiên có thể dùng gadolinium ở một số bệnh nhân, nhất là khi lâm sàng nghi ngờ u não hoặc nhiễm trùng. Trên thực tế, ở những bệnh nhân có suy giảm nhận thức tiến triển chậm, khám lâm sàng nội khoa và thần kinh bình thường, chụp hình não ít khi phát hiện được các nguyên nhân có thể điều trị được của suy giảm nhận thức. Các phương pháp chụp hình não chức năng như chụp cắt lớp positron (PET) hoặc chụp cắt lớp photon đơn (SPECT) có thể áp dụng trong chẩn đoán. Medicare đã chấp nhận PET trong trường hợp cần phân biệt SSTT thuỳ trán-thái dương với bệnh Alzheimer.

4.3. Chụp bể não (Cisternogram)

Chụp bể não bằng radionuclide được chỉ định để phân biệt não úng thuỷ có thông và không thông. Nó cũng giúp chẩn đoán não úng thuỷ áp lực bình

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thường bằng cách chứng minh dòng chảy ngược vào các não thất và sự lan toả xuất hiện muộn xung quanh não.

5. CÁC THỦ THUẬT CHẨN ĐOÁN KHÁC

5.1. Chụp mạch

Chụp mạch não được chỉ định trong các trường hợp đặc biệt, chẳng hạn phình mạch, dị dạng mạch, hoặc tắc động tĩnh mạch và các tổn thương choán chỗ như khối máu tụ, áp xe và u não. Tiêm thuốc cản quang qua da vào động mạch cảnh, động mạch cánh tay hoặc động mạch đùi cho phép nhìn thấy toàn bộ tuần hoàn vùng cổ và não. Các nguy cơ của thủ thuật này là tắc mạch do huyết khối, co thắt và tắc động mạch.

Chụp mạch não bằng MRI và CT cũng thu được các hình ảnh tái tạo bằng vi tính của các mạch máu lớn vùng cổ và trong sọ. Các kỹ thuật này rẻ hơn và ít tai biến nhưng độ chính xác kém hơn một chút. Trong các kỹ thuật này một lượng nhỏ thuốc cản quang được tiêm qua đường tĩnh mạch.

5.2. Siêu âm Doppler mạch cảnh và xuyên sọ

Ở các bệnh nhân có bằng chứng vữa xơ động mạch, tiếng thổi động mạch cảnh, cơn thiếu máu cục bộ não thoáng qua, hoặc đột quỵ, cần chỉ định siêu âm doppler để đánh giá mạch cảnh và các mạch máu trong sọ. Cần làm siêu âm tim ở các bệnh nhân bị đột quỵ để tìm nguồn cung cấp cục huyết khối. Các bệnh nhân có bằng chứng tổn thương mạch máu não lớn cần chụp mạch não. Có thể chỉ định Doppler xuyên sọ để đánh giá hệ mạch não, kể cả đa giác Willis (Sadik và cs. 2001)

5.3. Điện não đồ

Điện não não đồ (ĐNĐ) có ít giá trị trong đánh giá bệnh nhân suy giảm nhận thức. Bằng chứng chức năng não bất thường trên ĐNĐ cho phép phân biệt một bệnh thoái hoá với bệnh lý tâm thần như trầm cảm (Brenner 1999). Tuy nhiên, trên thực hành, độ nhạy và độ đặc hiệu của ĐNĐ tương đối thấp. Các biểu hiện ĐNĐ trong bệnh Alzheimer bao gồm nhịp trội ở phía sau, tăng các sóng chậm lan toả (theta hoặc delta), các chùm sóng chậm lan toả, nhưng không có dấu hiệu nào là đặc hiệu và nhạy đối với bệnh Alzheimer. Hầu hết bệnh nhân Alzheimer giai đoạn nặng và trung bình có các bất thường ĐNĐ như vậy. Nó phản ánh mức độ suy giảm chức năng vỏ não. Tuy vậy, ĐNĐ thường không thay đổi trong giai đoạn sớm của bệnh (Markand 1990)

Hầu hết bệnh nhân SSTT thuỳ trán-thái dương/bệnh Pick có kết quả ĐNĐ bình thường (Stigsby 1988). Bệnh nhân bị bệnh Huntington điển hình có các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sóng điện thế thấp (Robinson và cs. 1994), nhưng hình ảnh này không nhạy cũng không đặc hiệu. Sự xuất hiện các sóng ba pha thường gặp trong sảng do ngộ độc hoặc rối loạn chuyển hoá (Engel và Romano 1959)

ĐNĐ có thể giúp ích trong chẩn đoán ở những bệnh nhân suy giảm nhận thức tiến triển nhanh, cần phân biệt với bệnh Creutzfeldt-jacob. Trong bệnh Creutzfeldt-jacob, ĐNĐ có hình ảnh đặc trưng. Trong giai đoạn đầu của bệnh, có rối loạn các nhịp cơ bản và tăng số lượng các sóng chậm lan toả (sóng theta và delta). Khi bệnh tiến triển, ĐNĐ có đặc điểm là các sóng hai pha và ba pha nhọn, đồng bộ cả hai phía theo chu kỳ không đều từ 1-2 giây (Brenner 1999). Trong một nghiên cứu tiến cứu, các dấu hiệu ĐNĐ này có độ nhạy là 67% và độ đặc hiệu 86% so với kết quả giải phẫu bệnh ở những bệnh nhân trên lâm sàng nghi ngờ bệnh Creutzfeldt-jacob (Steinhoff và cs. 1996). Hình ảnh ĐNĐ tương tự cũng thấy trong một số các trường hợp hiếm gặp bị ngộ độc lithium, hoặc bệnh não do HIV (Brenner 1999) .

ĐNĐ được chỉ định rộng rãi ở những bệnh nhân suy giảm nhận thức, có các cơn động kinh. Nhiều nghiên cứu cho thấy biến chứng động kinh gặp trong 5%-25% các trường hợp bị bệnh Alzheimer (Risse và cs. 1990). Amatniek và cs. (2006) thấy tỷ lệ tích luỹ co giật ở bệnh nhân Alzheimer là 8% sau 7 năm theo dõi. Chẩn đoán bệnh Alzheimer hoặc SSTT khác làm tăng nguy cơ bị co giật không rõ yếu tố khởi phát lên gấp 6 lần (Hesdorffer và cs. 1996). Tuy nhiên, những bệnh nhân SSTT cũng thường bị các cơn kịch phát khác giống như động kinh, ví dụ cơn thiếu máu cục bộ não thoáng qua, cơn ngất, và rối loạn hành vi cấp. ĐNĐ thường là cách tốt nhất để thiết lập chẩn đoán các cơn co giật do động kinh (Drury và Beydoun 1998).

5.4. Sinh thiết não

Sinh thiết não chỉ được chỉ định trong các tình huống nghi ngờ một nguyên nhân có thể điều trị được, ví dụ như bệnh mạch não miễn dịch hoặc bệnh não nhiễm trùng khi không thể chẩn đoán bằng chọc dịch não tuỷ. Sử dụng sinh thiết não rất hạn chế vì chỉ có thể lấy một lượng nhỏ bệnh phẩm và những vùng não bị ảnh hưởng nhiều nhất trong bệnh Alzheimer lại không dễ gì tiếp cận được. Nói chung, sinh thiết não không được chỉ định ở bệnh nhân Creutzfeldt-jacob bởi vì nguy cơ truyền bệnh cho người khác và vì bản chất không điều trị được của bệnh này.

6. TẦN XUẤT ĐÁNH GIÁ LẠI

Đánh giá lại một cách ngắn gọn, bao gồm hỏi bệnh, khám thần kinh và đánh giá tình trạng tâm thần phải được thực hiện ít nhất một năm một lần.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Theo dõi tiến triển của bệnh và đáp ứng đối với điều trị có thể giúp khẳng định chẩn đoán ban đầu. Khi các triệu chứng tiến triển nhanh một cách bất thường cần nghĩ đến bệnh Creutzfeldt-jacob. Các triệu chứng cải thiện rõ có thể gợi ý một nguyên nhân có thể điều trị được. Các dấu hiệu thần kinh khu trú mới xuất hiện có thể gợi ý một bệnh mạch máu hay u não. Các thăm dò sâu hơn được chỉ định nếu xuất hiện các triệu chứng mới, đặc biệt là khi nghi ngờ một nguyên nhân có thể điều trị được gây suy giảm nhận thức.

Không cần chỉ định đánh giá toàn diện lại nếu như việc chẩn đoán đã rõ và tiến triển của bệnh phù hợp với dự đoán ban đầu. Trong trường hợp này, chỉ cần đánh giá tối thiểu bao gồm kiểm tra các thuốc đang dùng, khám nội khoa thông thường, bao gồm cả kiểm tra trạng thái tâm thần ngắn gọn.

7. KẾT LUẬN

Mặc dù còn có sự khác nhau về các thủ thuật chính xác để xác định căn nguyên của suy giảm nhận thức hoặc SSTT, việc đánh giá suy giảm nhận thức đòi hỏi phải khai thác bệnh sử một cách tỷ mỷ, khám thực thể và thần kinh, đánh giá trạng thái tâm thần, và một số các xét nghiệm máu, chụp hình não. Những bệnh nhân có triệu chứng tiến triển nhanh hoặc bất thường, cần được thăm dò kỹ ở tuyến cao hơn, nơi có các chuyên gia nhiều kinh nghiệm về tất cả các thể SSTT. Các kỹ thuật về chẩn đoán và điều trị ngày càng có nhiều tiến bộ thì các phương pháp như chụp hình não chức năng có thể sẽ được sử dụng rộng rãi hơn như một phương tiện để chẩn đoán sớm và theo dõi tiến triển của bệnh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albert ML, Feldman RG, Willis AL: The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 37:121–130, 1974
2. Allen DF, Postel J, Berrios GE: The Ganser syndrome, in Memory Disorders in Psychiatric Practice. Edited by Berrios GE, Hodges JR. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2000, pp 443–455
3. Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, et al: Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. Epilepsia 47:867–872, 2006
4. American Academy of Neurology AIDS Task Force: Nomenclature and case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus–type 1 (HIV-1) infection. Neurology 41:778–785, 1991
5. Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP, et al: Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease and the role of apolipoprotein E in olfaction. Ann N Y Acad Sci 855:723–731, 1998
6. Barry PB, Moskowitz MA: The diagnosis of reversible dementia in the elderly. Arch Intern Med 148:1914–1918, 1988
7. Boone K, Lesser I, Miller B, et al: Cognitive functioning in older depressed outpatients: relationship of presence and severity of depression to neuropsychological test scores. Neuropsychology 9:390–398, 1995
8. Brenner RP: EEG and dementia, in Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Edited by Niedermeyer E, Lopes da Silva F. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 349–359
9. Bugiani O: The many ways to frontotemporal degeneration and beyond. Neurol Sci 28:241–244, 2007
10. Chen Y, Stern Y, Sano M, et al: Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease. Arch Neurol 48:1141–1143, 1991
11. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, et al: Inheritance of frontotemporal dementia. Arch Neurol 56:817–822, 1999

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

12. Cohen-Mansfield J: Temporal patterns of agitation in dementia. Am J Geriatr Psychiatry 15:395–405, 2007

13. De Marchi N, Mennella R: Huntington's disease and its association with psychopathology. Harv Rev Psychiatry 7:278–289, 2000

14. Drury I, Beydoun A: Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 156:369–373, 1998

15. Engel GE, Romano J: Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. J Chronic Dis 9:260–277, 1959

16. Etienne PE, Dastoor D, Goldapple E, et al: Adverse effects of medical and psychiatric workup in six demented geriatric patients. Am J Psychiatry 138:520–521, 1981

17. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF: Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. Neurology 62:181–187, 2004

18. Filley CM, Rollins YD, Anderson CA, et al: The genetics of very early onset Alzheimer disease. Cogn Behav Neurol 20:149– 156, 2007

19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198, 1975

20. Hammerstrom DC, Zimmer B: The role of lumbar puncture in the evaluation of dementia: the University of Pittsburgh Study. J Am Geriatr Soc 33:397–400, 1985

21. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al: Dementia and adult-onset unprovoked seizures. Neurology 46:727–730, 1996

22. Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson W, et al: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. Neurology 55:1368–1375, 2001

23. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, et al: Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. Neurology 40:251–256, 1990

24. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1143–1153, 2001

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

25. Lamb DG, Prigatano GP: Malingering and feigned memory disorders, in Memory Disorders in Psychiatric Practice. Edited by Berrios GE, Hodges JR. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2000, pp 456–478

26. Mackenzie IR, Rademakers R: The molecular genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: recent developments. Neurogenetics 8:237–248, 2007

27. Markand ON: Organic brain syndromes and dementias, in Current Practice of Clinical Electroencephalography. Edited by Daly DD, Pedley TA. New York, Raven, 1990, pp 401–423

28. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. N Engl J Med 338:506–511, 1998

29. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. Neurology 47:1113–1124, 1996

30. McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, et al: Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:739–743, 2001

31. Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr RN, et al: Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Arch Neurol 55:84– 90, 1998

32. Mohr E, Feldman H, Gauthier S: Canadian guidelines for the development of antidementia therapies: a conceptual summary. Can J Neurol Sci 22:62–71, 1995

33. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al: The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 53:695–699, 2005. Available at: http://www.mocatest.org. Accessed May 1, 2008.

34. Neary D, Snowden JS, Northen B, et al: Dementia of frontal lobe type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:353–361, 1988

35. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56:303–308, 1999

36. Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, et al: The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease: an ethical perspective. JAMA 277:832–836, 1997

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

37. Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, et al: Alzheimer disease and related neurodegenerative diseases in elderly patients with schizophrenia: a postmortem neuropathologic study of 100 cases. Arch Gen Psychiatry 55:205–211, 1998

38. Rademakers R, Hutton M: The genetics of frontotemporal lobar degeneration. Curr Neurol Neurosci Rep 7:434–442, 2007

39. Research Group on Huntington's Chorea: Guidelines for the molecular genetics predictive test in HD. Neurology 44:1533– 1536, 1994

40. Reutens S, Sachdev P: Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. Int J Geriatr Psychiatry 17:859–864, 2002

41. Risse SC, Lampe TH, Bird TD, et al: Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 4:217–225, 1990

42. Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, et al: Electroencephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease. Arch Neurol 51:280–284, 1994

43. Rosenberg RN, Iannaccone ST: The prevention of neurogenetic disease. Arch Neurol 52:356–362, 1995

44. Rubin CD: The primary care of Alzheimer disease. Am J Med Sci 332:314–333, 2006

45. Sack GH: Acute intermittent porphyria. JAMA 264:1290–1293, 1990

46. Sadik J, Riquier V, Koskas P, et al: Transcranial Doppler imaging: state of the art. J Radiol 82:821–831, 2001

47. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, et al: Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. Neurology 48:959–969, 1996

48. Seshadri S: Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? J Alzheimers Dis 9:393–398, 2006

49. Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al: Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. JAMA 278:1363–1371, 1997

50. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al: Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 53:162–166, 1996

51. Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, et al: Familial aggregation in frontotemporal dementia. Neurology 50:1541–1545, 1998

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

52. Stigsby B: Dementias (Alzheimer's and Pick's disease): dysfunctional and structural changes. Am J EEG Technol 28:83–97, 1988

53. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al: Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guidelines. Eur J Neurol 14:1–26, 2007

54. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet 369:1876–1882, 2007

55. Weiner MF: Beyond the presenting complaint. Psychosomatics 10:310–313, 1969

56. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al: Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 43:32–40, 1998

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 4

ĐÁNH GIÁ THẦN KINH TÂM LÝ Ở BỆNH NHÂN SA SÚT TRÍ TUỆ

PGS.TS. Phạm Thắng

Đánh giá thần kinh tâm lý (TKTL) (neuropsychological evaluation) là một phần quan trọng trong khám suy giảm nhận thức. Ngoài việc lượng hoá mức độ SSTT và chức năng nhận thức, đánh giá thần kinh tâm lý còn xác định được rối loạn của từng lĩnh vực nhận thức khác nhau, do vậy giúp cho chẩn đoán phân biệt. Đánh giá thần kinh tâm lý nhiều lần cho phép xác định sự tiến triển của rối loạn nhận thức theo thời gian, từ đó xây dựng kế hoạch điều trị cũng như đưa ra những khuyến cáo về những biện pháp thích nghi liên quan đến hành vi và môi trường. Trắc nghiệm thần kinh tâm lý là một biện pháp chẩn đoán y khoa đã được chấp nhận (Current Procedural Terminology codes 96118 đến 96120) (Hội Y học Hoa Kỳ 2006), và một trong các chỉ định chính của đánh giá thần kinh tâm lý là SSTT (Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee 1996).

Đánh giá thần kinh tâm lý bao gồm việc áp dụng các trắc nghiệm thần kinh nhận thức (neurocognitive tests) chuẩn. Các trắc nghiệm này cho phép đánh giá biểu hiện nhận thức, liên quan đến nhiều vùng chức năng của não, và do vậy, đánh giá một cách gián tiếp hệ thần kinh trung ương. Hầu hết các trắc nghiệm thần kinh tâm lý, chỉ cần giấy, bút và các bộ câu hỏi. Các trắc nghiệm được xây dựng một cách thận trọng, được chuẩn hoá và có tiêu chuẩn cho điểm.

Các nhà thần kinh tâm lý đã phát triển rất nhiều các trắc nghiệm đánh giá chức năng nhận thức áp dụng trong thực hành lâm sàng cũng như nghiên cứu. Các trắc nghiệm được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng được tóm tắt trong các công trình của Lezak và cs. (2004) và Strauss và cs. (2006). Các trắc nghiệm khác nhau rất nhiều về thiết kế, nội dung, mục đích, mức độ chuẩn hoá và giá trị ở người bình thường, nhưng nhìn chung, các trắc nghiệm sử dụng trên lâm sàng đã thể hiện được tính chắc chắn và độ tin cậy. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định lợi ích của việc sử dụng các trắc nghiệm thần kinh tâm lý trong thực hành lâm sàng cũng như nghiên cứu. Không có một trắc nghiệm duy nhất nào có thể được sử dụng cho tất cả các mục đích, và cũng không có bộ trắc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nghiệm nào là lý tưởng cho tất cả mọi bệnh nhân, hoặc đáp ứng mọi yêu cầu đặt ra. Hầu hết các nhà thần kinh tâm lý chọn các trắc nghiệm mà họ đã biết và có kinh nghiệm, có tính đến trình độ của bệnh nhân, biểu hiện triệu chứng, khả năng chẩn đoán, cũng như mục đích. (Xem bảng 4-1). Các bộ trắc nghiệm được thiết kế cho từng nhu cầu đánh giá, mặc dù phần trọng tâm nhất của các trắc nghiệm này có thể được sử dụng cho hầu hết bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã được chẩn đoán SSTT.

BẢNG 4-1. Những cân nhắc khi chọn trắc nghiệm thần kinh tâm lý

- Độ nhạy theo mục đích (xác định xem có hay không có suy giảm; mức độ suy giảm)
- Tính hiệu quả (thời gian và giá tối thiểu đủ đáp ứng nhu cầu đánh giá, nhất là khi bệnh nhân mệt và không chịu được)
- Tính hợp lý của trắc nghiệm sàng lọc (thời gian ngắn; xác định được bệnh nhân nào cần tiến hành đánh giá kỹ hơn)
- Có các trắc nghiệm thay thế (khi cần test-retest)
- Có các giá trị bình thường chuẩn đáng tin cậy (theo tuổi, chủng tộc và văn hoá)

1. ĐÁNH GIÁ THẦN KINH TÂM LÝ TRONG CHẨN ĐOÁN SA SÚT TRÍ TUỆ

Điều tra dân số tại nhiều quốc gia cho thấy nhóm tuổi rất già là nhóm tăng nhanh nhất, vì vậy các bác sỹ cần biết về những thay đổi nhận thức trong quá trình lão hoá bình thường. Ở nhiều người, những thay đổi về trí tuệ và các lĩnh vực nhận thức khác chỉ biểu hiện từ tuổi 80 trở đi. Bảng 4-2 trình bày những thay đổi nhận thức thường gặp ở người già, trong đó giảm tốc độ xử lý tâm thần hay gặp và hằng định nhất, thường bắt đầu từ độ tuổi 50 (Smith và Rush 2006)

Nhiều yếu tố di truyền và môi trường quyết định sự thay đổi nhận thức trong quá trình lão hoá. Sự thay đổi này khác nhau rất nhiều từ người này sang người khác. Những người có tình trạng sức khoẻ chung tốt và học vấn cao thì khi về già, năng lực trí tuệ còn lại sẽ nhiều hơn (Friedland 1993; Heaton và cs. 1986). Tuy nhiên, sự khác nhau giữa những người già gây khó khăn cho việc dự đoán người nào sẽ bị suy giảm nhận thức nặng, người nào không. Suy giảm trí nhớ tuổi già đã được mô tả dưới nhiều tên gọi khác nhau (Smith và Rush 2006), tuy nhiên việc chấp nhận và tiêu chuẩn của những khái niệm như vậy không đồng nhất. Sự khác nhau về chức năng trí nhớ ở những người già làm cho khái nhiệm già hoá nhận thức bình thường (normal cognitive aging) trở nên quá rộng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 4-2. Suy giảm nhận thức ở người già
- Tốc độ xử lý tâm thần - Khả năng học thông tin mới/nhớ sự kiện - Nhớ chi tiết - Chức năng điều hành - Chức năng thị giác không gian - Khả năng tìm từ

Khi chọn một người vào nhóm chứng để xác định các giá trị bình thường, chúng ta phải xác định thế nào gọi là bình thường. Ví dụ, một người đạt đến độ tuổi 90, không có bệnh nặng hoặc các yếu tố nguy cơ của hệ thần kinh trung ương như bệnh mạch máu, có phải là bình thường không? Do các giá trị bình thường thay đổi theo tuổi và nhiều đặc điểm dân số khác, cần thận trọng khi so sánh. Trong nghiên cứu *Mayo's Older Americans Normative Studies* (MOANS; Ivnik và cs. 1992), các nhà nghiên cứu đã xác định giá trị bình thường của nhiều trắc nghiệm thần kinh tâm lý trên một số lượng lớn người già. Những người này được theo dõi trong thời gian dài để tìm ra những thay đổi trong quá trình lão hoá bình thường. Nhìn chung, một số chức năng nhận thức vẫn ổn định khi về già, tuy nhiên khả năng nói rõ ràng, ví dụ kỹ năng sử dụng từ và đọc, không suy giảm nhiều theo tuổi và do vậy thường được sử dụng để xác định khả năng trí tuệ lâu dài hoặc trước khi bị bệnh.

Đánh giá chi tiết những thay đổi nhận thức ở một bệnh nhân cụ thể là cơ hội tốt nhất để phân biệt những thay đổi chức năng nhận thức do tuổi già hay do bệnh (Albert và Moss 1988), và đánh giá thần kinh tâm lý vẫn là biện pháp nhậy nhất để đánh giá chức năng nhận thức ở người. Năng lực thực hiện các trắc nghiệm thần kinh tâm lý của một người, phối hợp với những thông tin về tiền sử, sự phát triển, giáo dục và y tế, giúp cho chẩn đoán. Phải tính tới các yếu tố dân số cơ bản như tuổi, học vấn, tình trạng xã hội, bởi vì các yếu tố này thường liên quan đến khả năng thực hiện các trắc nghiệm về nhận thức. Ví dụ, kết quả trắc nghiệm nhận thức thấp ở một người có trí tuệ và học vấn hạn chế, chưa chắc đã phải do suy giảm chức năng. Ngược lại, một kết qủa trung bình ở người có học vấn cao, có thể đã là suy giảm nhận thức sớm. Do vậy, chỉ một mình điểm số của trắc nghiệm có thể không đủ để chẩn đoán SSTT, kiểu thay đổi qua các trắc nghiệm cũng rất quan trọng.

2. ĐÁNH GIÁ THẦN KINH TÂM LÝ TOÀN DIỆN TRONG SA SÚT TRÍ TUỆ

Đánh giá thần kinh tâm lý toàn diện (comprehensive neuropsychological evaluation), bao gồm đánh giá nhiều lĩnh vực và khả năng nhận thức khác nhau và phân tích chúng trong bối cảnh cụ thể của bệnh nhân. Điều này đòi hỏi sự tổng hợp nhiều nguồn thông tin (Bảng 4-3)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 4-3. Các nguồn cung cấp thông tin trong khám thần kinh tâm lý
- Vấn đề của bệnh nhân và các thông tin liên quan - Xem lại tiền sử của bệnh nhân - Phỏng vấn bệnh nhân - Khai thác các thông tin bổ xung từ người nhà - Làm các trắc nghiệm thần kinh tâm lý theo các lĩnh vực và kỹ năng nhận thức khác nhau

3. VẤN ĐỀ THAM CHIẾU

Định hướng được vấn đề là rất quan trọng để xác định đặc điểm bản chất của những biểu hiện do bệnh nhân trình bày, cũng như giúp cho việc chọn các trắc nghiệm phù hợp và tổng hợp, khuyến cáo trong báo cáo kết quả. Chọn bộ trắc nghiệm nào là tuỳ thuộc mục đích khám là để giúp chẩn đoán phân biệt hay đơn giản chỉ là xác định mức độ suy giảm nhận thức. Đối với bệnh nhân đã được chẩn đoán SSTT từ trước thì mức độ trắc nghiệm TKTL thường không cần nhiều như với bệnh nhân đôi khi gặp các vấn đề về trí nhớ trong công việc. Bảng 4-4 trình bày các tình huống lâm sàng thường gặp khi chỉ định đánh giá thần kinh tâm lý và Bảng 4-5 là các yếu tố cản trở việc đánh giá thần kinh tâm lý.

BẢNG 4-4. Các tình huống lâm sàng thường gặp khi chỉ định đánh giá thần kinh tâm lý
- Phát hiện được các thiếu hụt nhẹ (đặc biệt ở người có học vấn cao) - Giúp chẩn đoán phân biệt SSTT - Xác định đặc điểm nhận thức mạnh hay yếu (giúp phát hiện và xây dựng những chiến lược bù trừ hợp lý) - Xác định kiểu hoạt động chức năng (khu trú, cả hai bên, nhiều ổ hay lan toả) - Giúp thiết lập những chiến lược can thiệp nhằm tối ưu hoá chức năng của bệnh nhân - Định lượng những thay đổi trước và sau khi can thiệp (ví dụ các thử nghiệm thuốc, can thiệp phẫu thuật thần kinh) - Xác định và đánh giá hậu quả của các yếu tố tâm thần - Xác định nhu cầu cho các dịch vụ phục hồi chức năng - Xác định khả năng trở lại làm việc hay học tập - Giúp xác định mức độ tàn phế và/hoặc nhu cầu vào trại dưỡng lão - Giúp đề xuất các quyết định lâm sàng và khuyến cáo bệnh nhân (ví dụ các vấn đề liên quan đến khả năng lái xe, an toàn khi ở nhà một mình, các quyết định một cách độc lập, nhu cầu vào trại dưỡng lão)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 4-5. Những khó khăn khi tiến hành các trắc nghiệm thần kinh tâm lý

- Tình trạng bệnh không ổn định
- Bệnh nhân trong tình trạng cấp hoặc có rối loạn tâm thần nặng
- Suy giảm nhận thức nặng
- Dự đoán chính xác tiến triển lâm sàng

4. THỜI GIAN VÀ GIÁ THÀNH CỦA ĐÁNH GIÁ THẦN KINH TÂM LÝ

Thời gian cần thiết để đánh giá thần kinh tâm lý thay đổi rất nhiều tuỳ thuộc vấn đề cần đánh giá, tuổi và trình độ học vấn, cũng như mức độ hoạt động chức năng của bệnh nhân. Có thể sử dụng các bộ trắc nghiệm sàng lọc ngắn để phát hiện hoặc loại bỏ những suy giảm nhận thức nặng, cần đánh giá chi tiết hơn khi cần chẩn đoán phân biệt hoặc đưa ra các khuyến cáo về hoạt động hàng ngày. Một số trắc nghiệm thần kinh tâm lý chỉ cần không quá một giờ, nhưng đa số các trắc nghiệm ở bệnh nhân nghi ngờ có SSTT cần đến vài giờ, ngoài thời gian làm trắc nghiệm, còn cần thời gian để lựa chọn và phân tích kết quả. Các trắc nghiệm thần kinh tâm lý có thể được thực hiện bởi các chuyên gia thần kinh tâm lý lâm sàng hoặc các nhân viên được đào tạo, dưới sự giám sát của các chuyên gia thần kinh tâm lý. Đánh giá thần kinh tâm lý được bảo hiểm Y tế chi trả, ít nhất là một phần.

5. ĐÁNH GIÁ TRẮC NGHIỆM THẦN KINH TÂM LÝ Ở NGƯỜI GIÀ

Mặc dù nhiều trắc nghiệm thần kinh tâm lý có độ nhậy tốt với SSTT, một số trắc nghiệm thích hợp hơn khi đánh giá ở người già và những người đã có suy giảm nhận thức. Một số trắc nghiệm hoặc bộ trắc nghiệm đã được phát triển để sàng lọc SSTT, và nhiều trắc nghiệm sàng lọc nhận thức ngắn được sử dụng rộng rãi trong khám tâm thần chuẩn và trong các nghiên cứu quy mô lớn. Bảng 4-6 liệt kê một số ưu điểm của các trắc nghiệm thần kinh tâm lý chính quy so với việc đánh giá trạng thái tâm thần tại giường

BẢNG 4-6. Những ưu điểm của trắc nghiệm thần kinh tâm lý chính quy so với đánh giá nhanh tình trạng tâm thần tại giường

- Các trắc nghiệm đã được chuẩn hoá và xác định cách cho điểm
- Tính chắc chắn và khả năng thực thi đã được chứng minh
- Có độ nhạy và đặc hiệu cao hơn
- Có các giá trị bình thường

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6. ĐÁNH GIÁ TRẮC NGHIỆM THẦN KINH TÂM LÝ TRONG CÁC LĨNH VỰC NHẬN THỨC

Tình trạng nhận thức tổng quát (global cognitive status), nói chung được đánh giá bằng các trắc nghiệm sàng lọc, bao gồm nhiều tiểu mục liên quan đến các lĩnh vực nhận thức khác nhau và tổng điểm chứng tỏ mức độ suy giảm. Bảng 4-7 tóm tắt các trắc nghiệm thường dùng trong sàng lọc sa sút trí tuệ.

BẢNG 4-7. Các trắc nghiệm thường dùng trong sàng lọc sa sút trí tuệ

Trắc nghiệm đánh giá trạng thái tâm thần tối thiểu (Mini-Mental State Examination) (Folstein và cs. 1975)

Nguồn: Psychological Assessment Resources (http://www.minimental.com)

Thời gian: 5-10 phút

Là trắc nghiệm sàng lọc nhận thức được sử dụng rộng rãi nhất, đã được dịch ra nhiều thứ tiếng; có nhiều phiên bản sửa đổi

Có giá trị bình thường đã được điều chỉnh theo tuổi và trình độ học vấn (Crum và cs. 1993; Folstein và cs. 1975)

Cách cho điểm: Tổng điểm 30 (định hướng, ngôn ngữ, chú ý, nhớ 3 từ, kiến trúc thị giác); <24 điểm gợi ý suy giảm (<27 điểm ở những người học vấn cao)

Mục nhắc lại 3 từ cộng với mục định hướng là nhạy nhất với SSTT.

Trắc nghiệm đánh giá nhận thức Montreal (Montreal Cognitive Assessment) (MoCA; Nasreddine và cs. 2005)

Nguồn : http://www.mocatest.org

Thời gian : 10-15 phút

Đã được dịch ra nhiều thứ tiếng

Có hằng số ở người bình thường, tuy số lượng còn hạn chế

Bao gồm các mục sau : Nối điểm, vẽ hình khối, gọi tên, danh sách 5 hình, đọc dãy số, nhắc lại, đọc lưu loát từ, xác định điểm tương đồng, định hướng

Cách cho điểm : Tổng điểm 30

Mini-Cog (Borson và cs. 2000)

Thời gian : 3 phút

Bao gồm các mục sau : Nhắc lại 3 từ, vẽ đồng hồ

Cách cho điểm : 3 điểm cho nhắc lại từ, 2 điểm cho vẽ đồng hồ

Điểm sàng lọc dương tính : 0 điểm; hoặc 1-2 điểm nếu không vẽ đúng đồng hồ

Điểm sàng lọc âm tính : 1-2 điểm nếu vẽ chính xác đồng hồ, hoặc 3 điểm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thang điểm đánh giá bệnh Alzheimer – Phần nhận thức (Alzheimer's Disease Asssessment Scale-Cognitive) (ADAS-Cog) (Rosen và cs. 1984)

Thời gian : 35-45 phút

Sử dụng rộng rãi trong các thử nghiệm lâm sàng

Có 11 mục đánh giá nhận thức (trí nhớ, định hướng, ngôn ngữ, và dùng động tác)

Cách cho điểm : 21 mục; thang điểm từ 0-70

Trắc nghiệm sàng lọc giảm trí nhớ (Memory Impairment Screen) (Buschke và cs. 1999)

Học 4 từ sau đó nhắc lại muộn không gợi ý + có gợi ý loại

Cách cho điểm : Tổng điểm=[2 x (nhắc lại từ không gợi ý)] + [nhắc lại từ có gợi ý]

≤4 điểm gợi ý SSTT, tuỳ theo giá trị ngưỡng trong quần thể

Bảng giá trị bình thường và điểm giới hạn (xem chi tiết trong bài báo)

Trắc nghiệm đánh giá nhận thức giành cho bác sỹ đa khoa (General Practitioner Assessment of Cognitive) (Brodaty và cs. 2004)

Sàng lọc nhận thức nhanh, giành cho bác sỹ đa khoa

Thời gian: 10 phút

Thang điểm cho bệnh nhân (điểm tối đa=9) : định hướng về thời gian, vẽ đồng hồ, kể lại sự việc mới, nhắc lại từ

Thang điểm cho người nhà (điểm tối đa=6) : Nhắc lại cuộc nói chuyện mới, để đồ vật không đúng chỗ, khó tìm từ, khả năng quản lý tiền bạc, cần giúp đỡ khi đi xa

Cách cho điểm: Thang điểm bệnh nhân từ 5-8 điểm, cần làm thêm thang điểm người nhà. <5 điểm hoặc thang điểm người nhà <4 điểm gợi ý suy giảm nhận thức.

Thang điểm sàng lọc 6 mục (Six-Items Screener) (Callahan và cs. 2002)

Thời gian : 2-3 phút

Bao gồm các mục : Năm, tháng, ngày trong tuần, và nhắc lại 3 từ

Cách cho điểm : <5 điểm gợi ý suy giảm nhận thức

Thang điểm sa sút trí tuệ - phiên bản 2 (The Dementia Rating Scale-2) (Jurica và cs. 2002)

Nguồn : Psychological Assessment Resources

Thời gian : 30-40 phút

Chi tiết hơn các trắc nghiệm trên

Tổng điểm (144 điểm) là tổng của các tiểu mục sau : Chú ý, sự khởi xướng/lưu giữ (Initiation/Preservation), vẽ hình, khái niệm hoá, và trí nhớ

Cách cho điểm : 135-144=bình thường; 125-134=nhẹ; 115-124=nhẹ đến trung bình; 105=trung bình; 95-104=trung bình đến nặng; <95=nặng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các trắc nghiệm sàng lọc ngắn được sử dụng rộng rãi để đánh giá tác dụng của thuốc lên trạng thái nhận thức chung trên lâm sàng cũng như nghiên cứu, để đưa ra một kết quả nhanh về mức độ nặng của SSTT. Những trắc nghiệm như vậy có giá trị hạn chế, nhất là khi sử dụng đơn độc, vì quá ngắn và có độ nhậy kém với các trường hợp suy giảm nhận thức nhẹ Bảng 4-8.

BẢNG 4-8. Hạn chế của các trắc nghiệm sàng lọc

- Các nội dung liên quan đến ngôn ngữ chiếm tỷ trọng cao
- Ít các tiểu mục đánh giá thị giác không gian
- Các tiểu mục về trí nhớ quá ngắn (và có thể không đáng tin cậy)
- Không có các test về chức năng điều hành
- Không đủ nhạy đối với các thiếu hụt nhẹ
- Độ đặc hiệu hạn chế
- Kết quả "bình thường" không loại bỏ được suy giảm nhận thức

Khi kết quả điểm trong giới hạn bình thường, cũng không loại bỏ được SSTT hoặc suy giảm nhận thức một cách chắc chắn. Ví dụ với trắc nghiệm *đánh giá trạng thái tâm thần rút gọn* (MMSE; Folstein và cs. 1975), trong một nghiên cứu trên tổng số 673 bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng là bệnh Alzheimer tại Trung tâm Alzheimer trường đại học Tây Nam Texas. Khoảng 15% số này có điểm MMSE trong giới hạn bình thường (>23) (Cullum và Rosenberg 1998). Nghiên cứu này được tiến hành tại một trung tâm chuyên về bệnh Alzheimer, nếu tiến hành ở môi trường khác, tỷ lệ âm tính giả có thể còn cao hơn. Hơn nữa, sự khác nhau về cách tiến hành trắc nghiệm (ví dụ gợi ý khi đánh giá trí nhớ, cho điểm không chặt chẽ) làm cho các trắc nghiệm này dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác. Các trắc nghiệm này cũng dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như tuổi, trình độ học vấn, và chủng tộc, vì vậy cần thận trọng khi phân tích kết quả. Sử dụng các giá trị bình thường chuẩn là hết sức quan trọng. Ở Việt Nam, trắc nghiệm sàng lọc SSTT thường dùng nhất là MMSE. Ngoài ra một số trắc nghiệm rút gọn khác, ví dụ như *trắc nghiệm 5 từ* cũng đã được áp dụng trong sàng lọc SSTT tại cộng đồng (Nguyễn Thanh Vân và Phạm Thắng 2005)

Khi khám tại giường hoặc khi các trắc nghiệm sàng lọc nghi ngờ, hoặc khi cần có những thông tin chi tiết hơn về chức năng nhận thức, cần chỉ định *đánh giá thần kinh tâm thần chính quy*. Các trắc nghiệm sàng lọc thường cũng bao gồm trong đánh giá thần kinh tâm thần ở bệnh nhân SSTT để đánh giá tổng quát tình trạng nhận thức, cũng như giúp chọn các trắc nghiệm phù hợp khác. Ngoài ra cũng cung cấp một điểm chuẩn của bệnh nhân để tiện việc so sánh nhanh với các kết quả trong tương lai. Bảng 4-9 trình bày các lĩnh vực nhận thức cần kiểm tra và báo cáo trong đánh giá thần kinh tâm lý chính quy.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 4-9. Các lĩnh vực nhận thức cần kiểm tra trong đánh giá thần kinh tâm lý

- Chức năng tổng quát
- Đánh giá tình trạng trí tuệ trước kia và hiện tại
- Chức năng điều hành
- Sự chú ý và tập trung
- Ngôn ngữ
- Chức năng thị giác không gian
- Khả năng học và trí nhớ
- Chức năng tâm thần vận động

Nhiều trắc nghiệm thần kinh tâm lý đã được phát triển để đánh giá các lĩnh vực khác nhau, bao gồm các trắc nghiệm chuẩn hoá sử dụng trên lâm sàng cũng như trong nghiên cứu. Bảng 4-10 trình bày các trắc nghiệm thần kinh tâm lý theo từng lĩnh vực nhận thức.

BẢNG 4-10. Các trắc nghiệm thần kinh tâm lý thường dùng, theo từng lĩnh vực

Đánh giá	Tài liệu tham khảo
Global cognitive status	
- Dementia Rating Scale–2	Jurica 2002
- Mini-Mental State Examination	Folstein 1975
- Montreal Cognitive Assessment	Nasreddine 2005
Intellectual ability	
- Selected subtests from WAIS-IIIa or WAIS-IV	Wechsler 1997a, 2008
Premorbid intellectual level estimation	
- National Adult Reading Test—Second Edition	Nelson và Willison 1991
- Wide Range Achievement Test—3, Reading subtest	Wilkinson 1993
- Wechsler Test of Adult Reading	Psychological Corporation 2001
Attention and processing speed	
Digit span subtest (WAIS-IV, WAIS-III, or RBANS)	Army Individual Test Battery 1944; Randolph 1998; Wechsler 1997a, 2008
Trail Making Test, Part A	Army Individual Test Battery 1944
Digit Symbol-Coding subtest (WAIS-IV, WAIS-III)	Wechsler 1997a, 2008
Executive function	
Wisconsin Card Sorting Test	Heaton 1981
Trail Making Test, Part B	Army Individual Test Battery 1944
Stroop Interference Test	Spreen và Strauss 1991
Delis-Kaplan Executive Function System	Delis 2001

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Learning and memory	
Verbal learning and memory	
California Verbal Learning Test (CVLT, CVLT-II)	Delis 1987; Delis 2000
Hopkins Verbal Learning Test—Revised	Benedict 1998
Rey Auditory Verbal Learning Test	Strauss 2006
Logical Memory subtest (WMS-IV, WMS-III, WMS-R)	Wechsler 1987, 1997b, 2009
Nonverbal memory	
Visual Reproduction subtest (WMS-IV, WMS-III, WMS-R)	Wechsler 1987, 1997b, 2009
Rey-Osterrieth Complex Figure, Immediate and Delayed Recall	Corwin và Bylsma 1993
Visuospatial functioning	
Block Design subtest (WAIS-IV, WAIS-III)	Wechsler 1997a, 2008
Clock drawing	Goodglass và Kaplan 1983; Freedman 1994
Rey-Osterrieth Complex Figure, Copy	
Language	Corwin và Bylsma 1993
Boston Naming Test (60-, 30-, and 15-item versions)	
Verbal fluency (letter fluency [FAS, CFL] and category fluency [animals, fruits])	Kaplan 1983; Lansing 1999
Vocabulary subtest (WAIS-IV, WAIS-III)	Spreen và Benton 1977
Boston Diagnostic Aphasia Examination—Third Edition	Wechsler 1997a, 2008
Multilingual Aphasia Examination—Third Edition	Goodglass 2001
Motor abilities	Benton 1994
Finger tapping test	Reitan 1969

6.1. Tình trạng trí tuệ

Đánh giá tình trạng trí tuệ chung ở bệnh nhân SSTT là một mục tiêu của đánh giá nhận thức toàn diện. Đánh giá tình trạng trí tuệ hay nhận thức tổng quát của bệnh nhân có thể được sử dụng như một mốc để đánh giá sự tiến triển bệnh trong tương lai. Ngoài ra, việc đánh giá trí tuệ tổng quát cũng giúp cho việc phân tích các kết quả trắc nghiệm thần kinh tâm lý khác (ví dụ xác định xem kết quả trắc nghiệm về trí nhớ có thấp hơn so với mức trí tuệ của bệnh nhân hay không). Các bộ trắc nghiệm đánh giá trí tuệ tổng quát thường bao gồm nhiều trắc nghiệm nhỏ, nên qua đó cũng cho biết về kiểu suy giảm nhận thức của bệnh nhân. Ví dụ khả năng tìm từ thường không giảm trong quá trình tiến triển của SSTT, mặc dù khả năng giải thích các câu tục ngữ hoặc lắp ráp các hình khối theo mẫu có thể bị suy giảm sớm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các thang điểm của Wechsler, bao gồm *thang điểm đánh giá trí tuệ ở người trưởng thành* (Wechsler Adult Intelligence Scale), hiện tại là phiên bản lần thứ tư (WAIS-IV) (Wechsler 2009) và các phiên bản trước WAIS-III (Wechsler 1997a) và WWAIS-R (Wechsler 1981), là những trắc nghiệm được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá khả năng trí tuệ ở người trưởng thành. Đây là một trong các trắc nghiệm được chuẩn hoá tốt nhất trong thực hành lâm sàng. Kết quả bình thường dựa trên các mẫu lớn của dân số chung. Các trắc nghiệm này đánh giá các kiến thức học được ở nhà trường, cùng với các kỹ năng sử dụng lời nói, thị giác-vận động và kỹ năng giải quyết vấn đề trong cuộc sống hàng ngày. Đánh giá năng lực trí tuệ sử dụng lời và không lời, kể cả chỉ số IQ. Tổng điểm có thể cung cấp một chỉ số mô tả liên quan đến các kỹ năng nhận thức hoặc trí tuệ tổng quát. WAIS-IV và WAIS-III bao gồm *Verbal Comprehensive Index* và *Perceptual Organization Index,* phản ánh các kỹ năng nhận thức thông qua lời nói và không lời nói. Mặc dù các trắc nghiệm này có thể gợi ý sự suy giảm về trí tuệ, nhưng không đủ để chẩn đoán SSTT vì còn nhiều lĩnh vực nhận thức khác không có trong trắc nghiệm.

Mặc dù việc dùng cả bộ trắc nghiệm đánh giá trí tuệ có thể nằm trong khuôn khổ đánh giá SSTT, một số trắc nghiệm đánh giá trí tuệ tổng quát có thể hữu ích khi phân tích các trắc nghiệm thần kinh tâm lý khác ở bệnh nhân SSTT hoặc nghi ngờ SSTT. Nhiều bản rút gọn của trắc nghiệm trí tuệ chuẩn đã được phát triển, bao gồm *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI; Psychological Corporation 1999), có 2 và 4 phiên bản để lựa chọn, trong đó các dưới test (subtest) tương tự như trong WAIS nhưng không cùng tiểu mục. Ringe và cs. (2002) nghiên cứu các phiên bản rút gọn gồm hai dưới test, nhận thấy việc sử dụng *từ vựng* + *xếp hình* (Block Design) hoặc *thông tin* + *ma trận* (Matrix Reasoning) so với thang điểm IQ đầy đủ, ở một quần thể bệnh nhân không đồng nhất. Kết quả cho thấy phiên bản rút gọn này có mối tương quan cao (r≥90) so với thang điểm IQ đầy đủ. Tuy nhiên, cần thận trọng vì điểm số của các trắc nghiệm này thay đổi khá nhiều, và có độ tin cậy thấp.

6.2. Sự chú ý và tốc độ sử lý thông tin

Khả năng tập trung vào các kích thích nổi bật là điều kiện tiên quyết để thích nghi ở mọi động vật cấp cao. Ở người, sự chú ý và tập trung là nhờ quá trình thần kinh tâm thần cao cấp. Sự chú ý phản ánh nhiều hoạt động phức tạp, liên quan đến võng mạc, đồi thị và hệ thống thuỳ trán của não (Wilkins và cs. 1987). Khi quá trình xử lý nhận thức bị suy giảm, sẽ dẫn đến mất cân bằng giữa sự cảnh giác với các kích thích lạ và sự tập trung vào các kích thích cần quan tâm. Do vậy, suy giảm sự chú ý chọn lọc ở bệnh nhân SSTT có thể làm cho họ xao lãng, hoặc tập trung quá mức. Cũng thường kèm theo các vấn đề về duy trì hoặc phân tán sự tập trung (Butters và cs. 1987; Lines và cs. 1971).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Có thể đánh giá sự chú ý bằng nhiều cách. Sự chú ý đơn giản được đánh giá bằng các trắc nghiệm không đòi hỏi thao tác tâm thần như *đọc xuôi dãy số* (digit span forward). Bệnh nhân phải có các kỹ năng về chú ý cơ bản để tập trung thực hiện các nhiệm vụ trong khi khám tình trạng tâm thần hoặc bất cứ trắc nghiệm thần kinh tâm lý não. Khả năng duy trì sự chú ý có thể được đánh giá bằng cách yêu cầu bệnh nhân tập trung phát hiện các kích thích được lặp lại khi nghe hoặc nhìn một dãy ký tự dài. Sự chú ý phân chia (divided attention) hoặc các nhiệm vụ theo chuỗi (sequencing task) đòi hỏi bệnh nhân đáp ứng một cách luân phiên trong *trắc nghiệm nối dãy số-chữ* (ví dụ Trail making Test – phần B).

Bệnh nhân suy giảm nhẹ thường ít gặp khó khăn khi làm các trắc nghiệm chú ý đơn giản hoặc duy trì sự chú ý, nhưng có thể gặp khó khăn khi làm các trắc nghiệm tập trung chú ý luân phiên. Những người suy giảm nhận thức nặng thường gặp khó khăn ở tất cả các cấp độ của sự chú ý. Do vậy, nếu bệnh nhân đã có suy giảm ở cấp độ thấp của sự chú ý (ví dụ trong trắc nghiệm *đọc xuôi dãy số*), thì cũng suy giảm ở mức độ cao và phải tính đến điều này khi chọn cũng như phân tích các trắc nghiệm. Nếu trong giai đoạn mã hoá thông tin, bệnh nhân không đảm bảo sự chú ý với các kích thích trí nhớ, thì không thể đánh giá chính xác được khả năng nhớ lại muộn của họ.

6.3. Chức năng điều hành

Mất khả năng điều hành, bao gồm tổ chức, lập kế hoạch, và giải quyết vấn đề, thường gặp ở bệnh nhân SSTT. Chức năng điều hành chủ yếu thông qua hệ thống thuỳ trán. Khả năng này đại diện cho mức cao nhất về kiểm soát nhận thức và lên kế hoạch. Chức năng điều hành dựa rất nhiều vào các kỹ năng hỗ trợ nhận thức. Những khó khăn trong việc lên kế hoạch, suy luận, và ức chế biểu hiện bằng nhiều cách. Việc đánh giá chính xác các kỹ năng này là một thách thức lớn. Thông thường, để đánh giá chức năng điều hành, người ta sử dụng các trắc nghiệm thần kinh tâm lý liên quan đến kỹ năng giải quyết vấn đề mới, ví dụ như *trắc nghiệm xếp quân bài của Wiscosin* (Wisconsin Card Test) (Heaton 1981). *Trắc nghiệm chức năng điều hành của Delis – Kaplan* (Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS; Delis et cs. 2001) là bộ trắc nghiệm được chuẩn hoá tốt, gồm 9 mục chứa các nhiệm vụ đòi hỏi sự thay đổi, lên kế hoạch, và các năng lực cao cấp. Các trắc nghiệm khác khác dựa vào sự ức chế và chuyển dịch tâm thần (ví dụ như *trắc nghiệm nối điểm phần B*; *Stroop Test*; *go/no-go tasks*) cũng được sử dụng để đánh giá các bệnh nhân có phàn nàn về nhận thức. Các trắc nghiệm sàng lọc nhận thức và khám trạng thái tâm thần tại giường hầu như không phát hiện được sự suy giảm chức năng điều hành, cần hỏi kỹ tiền sử về các hành vi có liên quan đến chức năng điều hành để bổ xung trong trường hợp không có các trắc nghiệm chi tiết hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6.4. Trí nhớ

Giảm trí nhớ là những vấn đề phổ biến nhất được báo cáo bởi bệnh nhân SSTT, trầm cảm và người già. Thầy thuốc cần xác định xem giảm trí nhớ của bệnh nhân là do bệnh lý thần kinh, bệnh nội khoa, rối loạn tâm thần, yếu tố hoàn cảnh, do thuốc, hay bình thường. Trí nhớ là một tập hợp các quá trình tâm thần ở mức độ cao cấp bao gồm thu thập, lưu trữ và lấy lại thông tin. Trí nhớ đại diện cho tập hợp nhiều hệ thống chức năng của não (Squire 1992). Nhiều thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả chức năng trí nhớ. Ví dụ, một số bác sĩ phân loại trí nhớ thành *trí nhớ tức thì* (immediate memory), *trí nhớ gần* (recent memory) và *trí nhớ xa* (remote memory); những người khác lại gọi trí nhớ tức thì là *trí nhớ ngắn hạn* hay *trí nhớ cấp một* (primary memory), trí nhớ gần là *trí nhớ dài hạn* hay *trí nhớ cấp hai* (secondary memory), và trí nhớ xa là *trí nhớ cấp ba* (tertiary memory). Đôi khi việc sử dụng các khái niệm khác nhau để mô tả "trí nhớ" có thể gây nhầm lẫn và người ta khuyến khích các thầy thuốc sử dụng những khái niệm mô tả, cụ thể nhất.

Trí nhớ liên quan đến một số quá trình nhận thức liên tục. Thông tin ban đầu được đưa vào trí nhớ giác quan (sensory memory), một phương thức lưu trữ ngắn hạn, trong vài trăm mili giây. Từ trí nhớ giác quan, thông tin được chuyển đến trí nhớ ngắn hạn (còn gọi là trí nhớ cấp một, trí nhớ tức thì, trí nhớ làm việc) (Baddeley và cs. 1991). Trí nhớ ngắn hạn là một hệ thống có dung lượng hạn chế, trong đó thông tin được duy trì bởi sự chú ý và nhắc lại tiếp tục. Trí nhớ ngắn hạn chỉ kéo dài 20-30 giây, sau đó sẽ được thay thế bằng các thông tin mới trừ khi được nhắc lại hoặc áp dụng một cách ghi nhớ khác.

Chuyển thông tin mới vào trí nhớ dài hạn bắt đầu ngay trong giây đầu tiên tiếp xúc với kích thích, tạo nên một vùng chồng chéo kéo dài khoảng 20-30 giây giữa trí nhớ ngắn hạn và dài hạn. Việc củng cố chất liệu thông tin trong trí nhớ dài hạn cần nhiều thời gian hơn và liên quan đến việc củng cố dần các dấu vết trí nhớ (memory trace), trong khoảng vài phút đến vài giờ. Dấu vết trí nhớ này không ổn định và có thể bị mất đi, ví dụ như trong hiện tượng mất trí xuôi (anterograde amnesia) gặp trong hội chứng sau chấn động não. Khi thông tin đã nhập vào trí nhớ dài hạn, nó sẽ ít khi bị mất và được duy trì bởi sự lập lại và liên tưởng.

Việc nhớ lại là quá trình định vị và truy cập thông tin được lưu trữ dài hạn. Có hai loại nhớ lại: 1) truy cập trực tiếp vào các dấu vết lưu trữ trí nhớ và 2) truy cập vào ý tưởng chung của chất liệu thông tin ban đầu, với thông tin đầu ra đại diện cho sự tái lập ý tưởng này (Russell 1981). Cần phân biệt giữa *nhớ lại* (recall) và *nhận ra* (recognition). *Nhớ tự do* (free reacall) được đánh giá bằng các *trắc nghiệm tiểu luận* (essay test), trong khi *nhận ra* được đánh giá

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bằng các trắc nghiệm nhiều lựa chọn. Những vấn đề về trí nhớ nhận biết thường liên quan đến lỗi của lưu trữ. Việc phân biệt giữa *nhớ tự do* và *nhận ra* có thể rất hữu ích trong chẩn đoán phân biệt suy giảm nhận thức ở bệnh nhân bị trầm cảm với bệnh nhân bị chấn thương não hoặc SSTT. Bệnh nhân bị bệnh Alzheimer điển hình có các khó khăn về cả *nhớ tự do* và *nhận ra* (ví dụ các vấn đề về lưu trữ và lấy lại thông tin), trong khi bệnh nhân trầm cảm và ở người già bình thường chỉ có thiếu hụt về *nhớ tự do* (vấn đề lấy lại thông tin) (Kaszniak và cs. 1986).

Hai trong số các loại lưu trữ trí nhớ chính là *sự kiện* (episodic) và *ngữ nghĩa* (semantic). *Nhớ sự kiện* (episodic memory) là trí nhớ được mã hoá theo thời gian và không gian, tức là một sự việc cụ thể xảy ra khi nào và ở đâu (ví dụ sự ra đời của con đầu lòng). *Nhớ ngữ nghĩa* (semantic memory) là trí nhớ qua trung gian lời nói, không có bối cảnh không gian, thời gian cụ thể, ví dụ như kiến thức thực tế.

Cả nhớ sự kiện lẫn nhớ ngữ nghĩa được gộp lại dưới thuật ngữ *nhớ tường thuật* (declarative memory). *Nhớ không tường thuật* (Nondeclarative memory), đôi khi gọi là *nhớ ẩn* (implicit) hay *nhớ thủ tục* (procedural), bao gồm trí nhớ về những kỹ năng uyên bác và không có định hướng thực tế (Zec 1993). Những sự phân biệt trí nhớ khác bao gồm *nhớ lời nói* (verbal memory) và *nhớ hình ảnh* (visual memory); *mất nhớ ngược* (retrograde amnesia) và *mất nhớ xuôi* (anterograde amnesia).

Không có trắc nghiệm duy nhất nào đánh giá tất cả các loại trí nhớ. Hầu hết trắc nghiệm thông dụng trên lâm sàng đánh giá nhớ tường thuật (ví dụ đánh giá khả năng nhớ lại thông tin mới được ghi nhận). Tuy nhiên, các trắc nghiệm nhớ chính thức, đặc biệt là các trắc nghiệm đánh giá nhớ lời nói, tốt hơn trắc nghiệm đánh giá trạng thái tâm thần và trắc nghiệm ngôn ngữ trong việc phân biệt có hay không có suy giảm nhận thức (Christensen et al. 1991).

Nhớ danh sách từ (Word lists) đã được chứng minh là rất hữu ích trong việc xác định và chẩn đoán phân biệt các rối loạn nhớ.

Các trắc nghiệm nhớ danh sách từ bằng lời nói bao gồm *California Verbal Learning Test* (CVLT; Delis và cs. 1987) và CVLT-II (Delis và cs. 2000), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT; Lezak 1983), và *Hopkins Verbal Learning test-Revised* (HVLT-R; Benedict và cs. 1998). Các trắc nghiệm này có ưu điểm là cho bệnh nhân học nhiều lần chứ không chỉ một lần, thời gian đủ dài để có thể đánh giá trí nhớ cấp hai (dài hạn), và một tiểu mục đánh giá sự nhận ra. CVLT và CVLT-II là các trắc nghiệm duy nhất cho phép đánh giá và định lượng khả năng học của bệnh nhân và các loại lỗi mà họ mắc phải trong quá trình học và nhớ lại. Cách tiếp cận có định hướng như vậy có thể

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

giúp cho việc xác định các kiểu giảm trí nhớ riêng biệt trong các bệnh khác nhau (Naugle và cs. 1998).

Trái với *trắc nghiệm học danh sách từ* (word list–learning tasks), thang điểm trí nhớ của Wechsler, hiện tại là phiên bản thứ tư (WMS-IV; Wechsler), cũng như các phiên bản trước đó như WMS gốc (Wechsler 1945), WMS-R (Wechsler 1987), và WMS-III (Wechsler 1997b), bao gồm một tiểu mục đánh giá *nhớ lôgic* (Logical Memory), đánh giá khả năng nhớ một đoạn dài (ví dụ một câu truyện). Khác với trắc nghiệm học danh sách từ, việc nhớ các thông tin theo bối cảnh như trong nhớ Logic, cung cấp nhiều thông tin về cấu trúc hơn, và cho phép so sánh khả năng tổ chức và mã hoá các kích thích của bệnh nhân theo các mức độ phức tạp khác nhau.

Nhớ hình (Visual memory) thường được đánh giá bằng cách cho bệnh nhân xem một hình vẽ hoặc bộ hình vẽ chuẩn, bệnh nhân ghi nhớ, sau đó yêu cầu họ nhắc lại các thông tin sau một khoảng thời gian. Các *trắc nghiệm nhớ không lời* (nonverbal memory tests) thông dụng bao gồm *Visual Reproduction subtest trong WMS* và *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (Visser 1985). Một số trắc nghiệm sàng lọc, như *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (Randolph 1998), bao gồm các bài tập tương tự.

Các trắc nghiệm nhớ không lời (nonverbal recall tasks) có sự lẫn lộn về các thành phần vận động tâm thần (psychomotor) và thị giác không gian (visuospatial) và phải được xem xét khi lựa chọn, phân tích kết quả và cho điểm. Ngoài ra còn có sự tranh cãi về cái gì tạo thành nhớ không lời ("nonverbal" memory). Bởi vì nhiều hình vẽ được sử dụng, thực tế bao gồm những kích thích có hoặc có thể có các nhãn hiệu gắn kèm theo; như vậy không còn là trắc nghiệm "thuần tuý" đánh giá bản thân trí nhớ không lời. Hơn nữa, khi cắt bỏ các cấu trúc thuộc thuỳ thái dương bên phải, không phải luôn luôn gây giảm khả năng thực hiện những trắc nghiệm này.

Trong một nghiên cứu dọc ở những người "bình thường" cho đến khi được chẩn đoán SSTT, người ta thấy có sự khác nhau về khả năng thực hiện nhớ hình xuất hiện sớm tới 10 năm trước (Kawas và cs. 2003). Tuy nhiên, người già có sự thay đổi nhiều hơn về trắc nghiệm nhớ không lời so với người trẻ. Do vậy, mặc dù các trắc nghiệm này có thể nhạy với chức năng trí nhớ bất thường, đôi khi độ đặc hiệu giảm ở những người già khoẻ mạnh.

6.5. Chức năng thị giác không gian

Quá trình *thị giác không gian* (Visuospatial) rất phức tạp và liên quan đến nhiều hệ thống chức năng của não, đặc biệt là bán cầu đại não phải. *Chức năng kiến trúc thị giác* (visuoconstructional functioning) thường được đánh giá

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trên lâm sàng sử dụng những hình vẽ chuẩn cho bệnh nhân vẽ lại (ví dụ đồng hồ, hình khối, hình chữ thập). Sự suy giảm đặc trưng về chất lượng hình vẽ thấy ở những bệnh nhân SSTT giai đoạn muộn. Hình vẽ của bệnh nhân Alzheimer thường là đơn giản hoá quá mức, mất các góc, phối cảnh xa gần kém (Kirk và Kertesz 1991). Hơn nữa, cách bố trí và trình bày của họ thường thể hiện sự lên kế hoạch kém; điều này có thể phản ánh sự phối hợp giữa thiếu hụt về thị giác không gian với kỹ năng điều hành. Sự phối hợp này có thể dẫn đến những lỗi khác nhau khi bệnh nhân làm trắc nghiệm vẽ đồng hồ.

Một trong các trắc nghiệm được sử dụng phổ biến để đánh giá kiến trúc thị giác là *dưới test xếp hình* (Block Design subtest) trong trắc nghiệm Wechsler. Người khám yêu cầu bệnh nhân ghép các hình khối theo hình mẫu có sẵn. Ngoài những cơ chế thần kinh trung ương, giảm thị lực và thiếu hụt vận động có thể ảnh hưởng đến việc thực hiện trắc nghiệm này ở người già.

6.6. Ngôn ngữ

Các khả năng về *ngôn ngữ tiếp nhận* (Receptive language) và *diễn đạt* (expressive language) có thể bị rối loạn trong nhiều bệnh lý thần kinh. Ngôn ngữ tiếp nhận liên quan đến khả năng hiểu sự giao tiếp bằng ngôn ngữ hay bằng văn bản. *Giảm hiểu* (comprehension deficit) có thể liên quan đến các từ riêng rẽ hay cả câu. Khả năng đọc hiểu một văn bản viết dựa vào sự tinh thông của thính giác và cũng thường bị rối loạn ở người *giảm hiểu thính giác* (auditory comprehension deficits). Khả năng đánh giá các thành phần không lời của ngôn ngữ, như sự am hiểu vần luật và kiến thức xã hội, có thể bị suy giảm một phần trong hội chứng SSTT.

Rối loạn ngôn ngữ diễn đạt cũng có nhiều dạng, bao gồm rối loạn phát âm hoặc khả năng tìm từ, loạn dùng từ (paraphasia), và các rối loạn về ngữ pháp, cú pháp, nhắc lại, lưu loát từ và viết. Nói đòi hỏi khả năng phát âm rõ từng nguyên âm, phụ âm và số nhiều và kết hợp chúng theo thứ tự thích hợp. Để nói một từ, cần xác định vị trí của từ đó trong kho lưu trữ các từ đã được học từ trước.

Bệnh nhân suy giảm nhận thức thường có thể nói được công dụng của một vật nhưng không thể nói tên vật đó. Có thể đánh giá *mất gọi tên* (dysnomia) bằng *trắc nghiệm gọi tên của Boston* (Boston Naming Test) và các phiên bản của nó (Goodglass và Kaplan 1972; Lansing và cs. 1999). *Nói loạn* (Paraphasia) chỉ cách phát âm không rõ các âm tiết, âm thanh, hoặc từ. Nói không đúng ngữ pháp và cú pháp cũng có thể gặp; bệnh nhân không có khả năng ghép hơn hai hoặc ba từ với nhau thành một câu. Tương tự, bệnh nhân

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

có thể có khả năng nói một câu tự phát bình thường, nhưng không có khả năng nhắc lại từ hoặc câu của người khác.

Nói lưu loát (Verbal fluency), tức là khả năng nói các từ hoặc câu liên tục không bị gián đoạn, chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố, bao gồm *mất gọi tên* (dysnomia) gặp trong các tổn thương thuỳ trán và thái dương. Các trắc nghiệm đánh giá nói lưu loát bao gồm *nói lưu loát theo các ký tự hoặc âm vị* (letter hoặc phonemic fluency): trong vòng một phút nói được càng nhiều từ bắt đầu bằng một ký tự nhất định càng tốt (ví dụ các từ bắt đầu bằng ký tự F, A và S). Hoặc *nói lưu loát theo loại hoặc ngữ nghĩa* (category hoặc semantic fluency): nói các từ thuộc một loại nhất định (ví dụ các con vật).

Bệnh nhân Alzheimer thường giảm khả năng nói lưu loát. Một số nghiên cứu gợi ý rằng họ bị rối loạn về khả năng *nói lưu loát theo loại* (category fluency) nhiều hơn là *nói lưu loát theo âm vị* (phonemic fluency) (Epker và cs. 1999).

6.7. Khả năng vận động

Khả năng vận động bao gồm những chức năng đơn giản (ví dụ cường độ và tốc độ) đến những động tác đòi hỏi kỹ năng cao. Thiếu hụt vận động cơ bản (basic motor deficits) thường gặp trong SSTT do mạch và dưới vỏ, và thường không rõ trong bệnh Alzheimer. Cường độ vận động đơn giản thường được đánh giá bằng lực kế tay. Tốc độ vận động ở bàn tay được đánh giá bằng các động tác như đếm ngón tay hay các động tác khéo léo. Khi giảm cường độ và tốc độ vận động vượt quá mức bình thường theo tuổi và giới, cần thăm dò kỹ hơn, nhất là khi xuất hiện ở một bên.

Mất dùng động tác (*apraxia*) là mất khả năng thực hiện các động tác đòi hỏi kỹ năng phức tạp, không phải do những bất thường về vận động cơ bản. Bệnh nhân không thực hiện được các động tác theo yêu cầu mà trước kia họ có thể thực hiện một cách tự phát và dễ dàng (*ideomotor apraxia*). Ngoài ra, họ có thể không thực hiện được một chuỗi động tác hướng tới một mục tiêu cụ thể (*ideational apraxia*). Mặc dù là một trong các biểu hiện của SSTT giai đoạn muộn, mất dùng động tác thường ít gặp trong bệnh Alzheimer giai đoạn sớm. Để đánh giá khả năng dùng động tác, người ta cho bệnh nhân làm các động tác thông thường (ví dụ đánh răng, chải đầu) theo mệnh lệnh bằng lời nói hoặc bắt chiếc động tác. Có thể sử dụng một số trắc nghiệm trong *Boston Diagnostic Aphasia Examination-Third Edition* (Goodglass và cs. 2001) và *Multilingual Aphasia Examination-Third Edition* (Benton và cs. 1994).

6.8. Khả năng giác quan-tri giác (Sensory-Perceptual Abilities)

Suy giảm giác quan tiên phát thường được phát hiện trước khi tiến hành các trắc nghiệm thần kinh tâm lý (ví dụ nhận xét của người xung quanh, hoặc trong khi khám thần kinh). Mặc dù đánh giá giác quan-tri giác thường không

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nằm trong nội dung đánh giá thần kinh tâm lý ở bệnh nhân SSTT, tuy nhiên một số trắc nghiệm chuẩn có thể được chỉ định, ví dụ trong trường hợp nghi ngờ bệnh mạch não, khi có thiếu hụt cảm giác và/hoặc vận động khu trú. Một số bài tập đánh giá giác quan vận động (sensorimotor tasks) bao gồm đánh giá các kỹ năng giác quan-tri giác cơ bản (ví dụ cảm giác sờ đơn giản, đáp ứng với kích thích liên tục kép, nhận thức đồ vật...).

6.9. Đánh giá cá tính và cảm xúc

Việc phỏng vấn bệnh nhân suy giảm nhận thức đôi khi rất khó do mức độ suy giảm nhận thức, ngôn ngữ, quên, không thấu hiểu được nội tâm, tình trạng thờ ơ và/hoặc không hợp tác. Các trắc nghiệm tâm lý lâm sàng chuẩn và các bộ câu hỏi triệu chứng đặc hiệu cho bệnh nhân, có thể cung cấp những thông tin hữu ích. Các bộ trắc nghiệm như *Beck Depression Inventory—II* (Beck và cs. 1996), *Inventory of Depressive Symptomatology* (Rush và cs. 1985), và *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (Rush và cs. 2003) có thể được sử dụng để đánh giá các triệu chứng trầm cảm. Một số bộ trắc nghiệm khác như *Geriatric Depression Scale* (Yesavage và cs. 1983) và *Cornell Scale for Depression in Dementia* (Alexopoulos và cs. 1988) đã được phát triển để sử dụng ở người già. Cần đánh giá một cách thận trọng các triệu chứng thực thể hay xúc cảm, đặc biệt ở những người già có các hạn chế về thể lực do các bệnh mạn tính khác. Trầm cảm nặng có thể biểu lộ bằng các triệu chứng nhận thức, do vậy cần được đánh giá một cách thận trọng và hệ thống và phải lượng hoá. Đánh giá thần kinh tâm lý có thể đặc biệt hữu ích trong việc phân biệt các triệu chứng của trầm cảm với SSTT.

6.10. Đánh giá khả năng hoạt động chức năng hàng ngày

Mặc dù đánh giá khả năng hoạt động hàng ngày thường vượt quá khuôn khổ khám thần kinh tâm thần thông thường, có nhiều công cụ chuẩn đánh giá các hoạt động hàng ngày có sử dụng dụng cụ đã được phát triển cho bệnh nhân SSTT. Các trắc nghiệm thường dùng là *thang điểm đánh giá hoạt động hàng ngày có sử dụng dụng cụ* (Instrumental Activities of Daily Living Scale; Lawton và Brody 1969), *Independent Living Scales* (Loeb 1996), và *Daily Activities Questionnaire* (Oakley và cs. 1993). Những trắc nghiệm này giành cho người nhà (hoặc người chăm sóc) báo cáo, hoặc yêu cầu bệnh nhân thực hiện các nhiệm vụ tương tự như hoạt động hàng ngày (ví dụ trang điểm, viết séc, quay số điện thoại).

Phần lớn các trắc nghiệm này khá mất thời gian và hoàn toàn dựa vào ý kiến của người chăm sóc. Tuy nhiên, thang điểm *Texas Functional Living Scale* (TFLS), trước kia gọi là *Test of Everyday Functional Abilities* (Cullum và

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cs. 2001), là một công cụ ngắn, có thể định lượng, dựa vào việc thực hiện những kỹ năng đơn giản liên quan đến hoạt động chức năng hàng ngày của bệnh nhân SSTT. Thang điểm này nhạy với SSTT và có mối tương quan chặt với MMSE ở bệnh nhân Alzheimer (r=0,88; Weiner và cs. 2006), và phát hiện được sự cải thiện tương ứng với MMSE khi điều trị bằng thuốc ức chế acetylcholinesterase (Saine và cs. 2002), cũng như phân loại được các bệnh nhân SSTT theo nhu cầu chăm sóc điều dưỡng khác nhau (Weiner và cs. 2007). Việc sử dụng các công cụ như vậy tạo điều kiện cho việc giao tiếp trực tiếp hơn với người chăm sóc về các chức năng hoạt động hàng ngày.

7. CÁC BỘ TRẮC NGHIỆM THẦN KINH TÂM LÝ SÀNG LỌC SA SÚT TRÍ TUỆ

Mặc dù những trắc nghiệm thần kinh tâm lý được trình bày ở trên được sử dụng rộng rãi trong đánh giá thần kinh tâm thần toàn diện ở bệnh nhân SSTT hoặc nghi ngờ SSTT, nhiều bộ trắc nghiệm ngắn hơn đã được phát triển và sử dụng trong lâm sàng cũng như nghiên cứu

7.1. Bộ trắc nghiệm CERAD

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), một chương trình nghiên cứu được chính quyền liên bang tài trợ gồm 24 điểm trên toàn nước Mỹ, đã chấp nhận bộ trắc nghiệm thần kinh tâm thần cơ bản bao gồm trí nhớ, ngôn ngữ, và vẽ lại những hình học đơn giản (constructional praxis). Bộ trắc nghiệm CERAD đánh giá khả năng tiếp thu kiến thức mới bao gồm học danh sách từ, trí nhớ (nhắc lại và nhận biết danh sách từ sau một thời gian), chức năng ngôn ngữ (nói lưu loát theo loại và phiên bản rút gọn của trắc nghiệm gọi tên của Boston) và vẽ lại những hình học đơn giản.

Bộ trắc nghiệm này cần 30-45 phút để hoàn thành và có giá trị tham chiếu ở người bình thường (Chandler và cs. 2005; Welsh và cs. 1994). Khi phối hợp với khám lâm sàng và xét nghiệm thích hợp, bộ trắc nghiệm CERAD đạt tỷ lệ chẩn đoán đúng bệnh Alzheimer (khẳng định qua mổ tử thi) tới 80-90% (Morris và cs. 1989). Ngoài việc cho điểm từng tiểu mục, Chandler và cs. (2005) đã phát triển cách cho tổng điểm của bộ trắc nghiệm CERAD (tổng điểm =100), mở rộng khả năng sử dụng của bộ trắc nghiệm này và bổ xung các giá trị bình thường được điều chỉnh theo nhân khẩu học cho tổng điểm. Tổng điểm CERAD được thấy là hiệu quả hơn trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Alzheimer với người bình thường với điểm chuẩn (cut score) là 77 (độ nhạy và đặc hiệu >92%) và hữu ích trong phân biệt những người suy giảm nhận thức nhẹ với người không bị SSTT với điểm chuẩn 85 (độ nhạy =81 và độ đặc hiệu=73).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

7.2. Bộ trắc nghiệm RBANS

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS; Randolph 1998) là bộ trắc nghiệm sàng lọc; thời gian để hoàn thành trắc nghiệm từ 30-45 phút; có giá trị bình thường từ 20-89 tuổi. Bộ trắc nghiệm này bao gồm 12 trắc nghiệm nhỏ đánh giá 5 lĩnh vực nhận thức: trí nhớ tức thì (nhắc lại danh sách từ + kể lại câu truyện), visuospatial/ constructional (vẽ lại hình + định hướng dòng (line orientation), ngôn ngữ (đọc tên hình vẽ + nói lưu loát theo loại), chú ý (đọc xuôi dãy số + mã hoá biểu tượng/số), và trí nhớ muộn (nhắc lại danh sách từ, và hình vẽ + nhận biết danh sách từ). Tổng điểm được tính từ các trắc nghiệm nhỏ (tổng điểm từ 40-160), và có một phiên bản phụ.

8. ĐÁNH GIÁ NHẬN THỨC TỪ XA

Việc đánh giá thần kinh tâm lý theo cách cổ truyền như trên có thể gặp khó khăn, ví dụ như ở vùng sâu, vùng xa. Ngày càng có nhiều người ủng hộ cho việc sử dụng hội chẩn tâm thần từ xa (videoconferencing in psychiatry) (ví dụ Hilty và cs. 2002). Mặc dù một số trắc nghiệm thông dụng đã cho thấy một số hứa hẹn ban đầu của việc áp dụng qua điện thoại tại một số cơ sở (Unverzagt và cs. 2007), có rất ít nghiên cứu đánh giá nhận thức từ xa ở bệnh nhân SSTT. Cullum và cs. (2006) đã so sánh sự đánh giá nhận thức từ xa với đánh giá nhận thức trực tiếp, sử dụng một bộ trắc nghiệm ngắn với các tiểu mục chuẩn trên 19 bệnh nhân Alzheimer và 14 bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ. Kết quả cho thấy có sự tương quan chặt chẽ giữa hai phương pháp; điều này gợi ý về tính khả thi và độ tin cậy của cách tiếp cận này.

9. PHÂN TÍCH KẾT QUẢ TRẮC NGHIỆM THẦN KINH TÂM LÝ

Hoàn cảnh sống của bệnh nhân trong quá khứ và hiện tại ảnh hưởng đến sự phát triển của họ cũng như tác động đến các đặc điểm và cách biểu hiện nhận thức. Mặc dù điểm số khách quan của một trắc nghiệm nào đó giống nhau giữa hai người, nhưng ý nghĩa của nó có thể khác nhau tuỳ thuộc vào các yếu tố như giáo dục, nghề nghiệp, thành đạt, và hiểu biết văn hoá. Do vậy, trước khi đánh giá thần kinh tâm lý, cần tìm hiểu về tiền sử bệnh, khả năng ngôn ngữ, học tập ở trường, bao gồm các vấn đề về khả năng học, hồ sơ nhập ngũ (nếu có), hoạt động nghề nghiệp, và các bệnh của hệ thần kinh trung ương.

Khai thác tiền sử bệnh hiện tại là cần thiết, vì nhiều bệnh lý có ảnh hưởng đến chức năng thần kinh tâm lý. Tiền sử mắc và điều trị bệnh tâm thần cũng quan trọng để đánh giá sự khởi phát và tiến triển của các triệu chứng hiện tại. Phải kiểm tra các thuốc đang sử dụng, vì các chức năng như sự chú ý và trí

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhớ, đặc biệt ở người già dễ bị rối loạn khi dùng các thuốc an thần hoặc thuốc chống trầm cảm có tác dụng phụ kháng cholinergic (Weiner và Davis 1986). Việc tìm hiểu kỹ tiền sử cho phép phân tích chính xác các trắc nghiệm thần kinh tâm lý dựa vào các giá trị bình thường sẵn có.

Đánh giá khả năng thực hiện trắc nghiệm của một người, so sánh với những người khác trong quần thể chung, có cùng các đặc điểm về nhân khẩu học, cung cấp các giá trị tham chiếu quan trọng giúp cho phân tích. Khi điểm số nằm ngoài giới hạn bình thường phải đánh giá cẩn thận, vì nó là cơ sở để đưa ra quyết định về mức độ suy giảm của bệnh nhân. Điều này đặc biệt quan trọng với người già, vì ở họ sự suy giảm khả năng thực hiện trắc các nghiệm chính quy bắt đầu ở độ tuổi 60, 70. Nếu có thể cũng cần tính đến các giá trị bình thường theo văn hoá, vì nền tảng văn hoá và ngôn ngữ có thể có ảnh hưởng lớn trong một số trắc nghiệm.

10. ĐẶC ĐIỂM TRẮC NGHIỆM THẦN KINH TÂM LÝ TRONG MỘT SỐ THỂ SA SÚT TRÍ TUỆ

10.1. Bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer chiếm 50-80% trường hợp SSTT (Evans và cs. 1989). Triệu chứng khởi phát thường không rõ, tiến triển chậm và các biểu hiện hành vi đa dạng có thể gây khó khăn cho việc chẩn đoán sớm. Phát hiện sớm và chẩn đoán chính xác rất quan trọng, vì phải loại trừ các nguyên nhân có thể điều trị được trước khi chẩn đoán bệnh Alzheimer. Ngày càng có nhiều biện pháp điều trị mới, nên việc chẩn đoán và can thiệp sớm sẽ trở thành yếu tố quyết định. Trong giai đoạn đầu bệnh Alzheimer có đặc điểm là suy giảm dần khả năng học và trí nhớ gần (nhớ sự kiện). Trắc nghiệm nhớ lại có trì hoãn các thông tin lời nói (delayed recall of verbal material) (nhắc lại một đoạn văn hoặc danh sách từ) đặc biệt nhạy với các thiếu hụt này.

Nói chung, bệnh nhân Alzheimer có giảm khả năng mã hoá, củng cố, và lưu trữ thông tin mới, cũng như dễ quên các thông tin mới học được. Phân tích định tính và định lượng cẩn thận chức năng học và trí nhớ qua lời nói thường phát hiện kiểu thay đổi đặc trưng trong các trắc nghiệm như CVLT và CVLT-II. Như trong bảng 4-11, bệnh nhân Alzheimer thường có giảm khả năng học, đôi khi họ chỉ nhắc lại được vài thông tin cuối và phạm các lỗi đặc trưng như đưa các từ khác vào trong trắc nghiệm học và nhớ lại từ, ví dụ thường nói các từ có liên quan về mặt ngữ nghĩa hơn là các từ có trong danh sách.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 4-11. Các biểu hiện về học và trí nhớ lời nói (verbal learning và memory) trong các hội chứng SSTT

Hội chứng SSTT	Giảm mã hoá (Impaired encoding)	Giảm nhớ lại (deficient recall)	Lỗi áp đặt (intrusion errors)	Lỗi dai dẳng (perseveration errors)	Giảm nhận biết (impaired recognition)
Alzheimer	++	++	++	-	++
Mạch máu	++	+	-	+/-	-
Trán thái dương	+	+	-	+	+/-
Dưới vỏ	+/-	+/-	-	-	-
Trầm cảm	+/-	+/-	-	-	-

Việc gợi ý cũng không giúp ích nhiều cho bệnh nhân Alzheimer và còn làm cho họ đưa thêm các từ khác. Bệnh nhân cũng thường mắc lỗi trong *trắc nghiệm nhận biết có trì hoãn* (delayed recognition test), phản ánh sự thiếu hụt trong quá trình mã hoá và lấy lại thông tin. Có thể dựa vào kiểu mắc lỗi như vậy để chẩn đoán phân biệt vì các hội chứng SSTT có thể có các kiểu biểu hiện khác nhau.

Tiếp theo sự suy giảm dần về *nhớ sự kiện* (episodic memory) trong giai đoạn khởi phát là sự suy giảm các lĩnh vực nhận thức khác như chức năng điều hành và một số khía cạnh của ngôn ngữ, điển hình nhất là khó tìm từ và nói không lưu loát. Suy giảm thị giác không gian (visuospatial impairment) cũng thường gặp, như thiếu hụt về kiến trúc thị giác (visuoconstructional deficit) và mất cảm giác định hướng (direction sense). Có thể phát hiện các thiếu hụt về thị giác không gian bằng cách yêu cầu bệnh nhân thực hiện những nhiệm vụ đơn giản như vẽ đồng hồ (Freedman và cs. 1994), qua đó cũng có thể phát hiện được rối loạn chức năng điều hành (ví dụ vị trí của kim đồng hồ đặt không đúng, các đáp ứng gắn với kích thích). Suy giảm nặng hơn các chức năng thần kinh tâm lý sẽ gây suy giảm các hoạt động hàng ngày có sử dụng dụng cụ (ví dụ chuẩn bị bữa ăn, cân đối thu chi, sửa chữa các đồ vật trong nhà, lên kế hoạch các sự kiện xã hội), làm ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống của bệnh nhân. Mất dùng động tác (apraxia) thường gặp khi bệnh tiến triển nặng. Bệnh nhân không có khả năng thực hiện những công việc tự chăm sóc thông thường như mặc quần áo và trang điểm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

10.2. Sa sút trí tuệ do mạch

SSTT do mạch chiếm 0-20% các trường hợp SSTT (Nyenhuis và Gorelick 1998). SSTT do mạch thường khởi phát đột ngột và có tiền sử đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ não thoáng qua, tuy nhiên các triệu chứng cũng có thể xuất hiện từ từ trong quá trình phát triển của bệnh tim mạch và xuất hiện tổn thương chất trắng. SSTT do mạch thường tiến triển theo kiểu bậc thang; các triệu chứng nặng lên khi có một tai biến mạch não mới. Có thể có các biểu hiện ở vỏ não và dưới vỏ, bao gồm các dấu hiệu thần kinh khu trú. Có sự chồng chéo giữa suy giảm nhận thức do bệnh Alzheimer và SSTT do mạch máu, và cả hai có thể cùng tồn tại. Ngay cả khi bệnh nhân có các triệu chứng suy giảm nhận thức của cả hai bệnh, việc đánh giá thần kinh tâm lý có thể giúp chẩn đoán SSTT do mạch qua việc phát hiện suy giảm nhận thức thần kinh khu trú, các kiểu biểu thần kinh tâm thần rải rác (ví dụ hỗn hợp các dấu hiệu của vỏ não và dưới vỏ), và các kết quả trắc nghiệm thần kinh tâm lý phản ánh sự mất cân xứng giữa các chức năng cảm giác và/hoặc vận động (Xem bảng 5-13). Hơn nữa, trong bệnh Alzheimer có thể không có một số triệu chứng về mạch máu. Việc đánh giá thần kinh tâm lý nhiều lần cũng cho phép xác định đặc điểm và mức độ nặng theo thời gian ở các bệnh nhân suy giảm nhận thức do cả bệnh Alzheimer và SSTT mạch máu.

10.3. Sa sút trí tuệ thuỳ trán-thái dương

SSTT bao gồm nhiều bệnh như SSTT thuỳ trán-thái dương (thể có rối loạn hành vi), bệnh Pick (có hoặc không có thể Pick), thoái hoá hạch vỏ nền, tăng sinh tế bào thần kinh đệm ở thuỳ trán không đặc hiệu, và các bệnh lý liên quan đến tau; ngoài ra còn SSTT thuỳ trán-thái dương thể ngôn ngữ như mất ngôn tiến triển tiên phát và SSTT ngữ nghĩa (semantic dementia). Các triệu chứng đặc trưng bao gồm giảm khả năng trừu tượng hoá, chức năng điều hành, nhận biết bản thân và hành vi xã hội. Các rối loạn hành vi xuất hiện sớm, thường biểu hiện bằng thay đổi tính tình, và mất các phản xạ có điều kiện. Đánh giá thần kinh tâm lý ở các bệnh nhân này cho thấy sự thiếu hụt điển hình về chức năng điều hành và linh hoạt trong nhận thức (cognitive flexibility), ngoài ra còn có các triệu chứng đặc trưng của hội chứng thuỳ trán. Trong rối loạn thuỳ trán-thái dương thể ngôn ngữ, thiếu hụt ngôn ngữ diễn đạt dưới dạng mất ngôn ngữ lưu loát hoặc không lưu loát (fluent hoặc nonfluent aphasia), kèm theo rất khó tìm từ hoặc mất hiểu về ngữ nghĩa, là những triệu chứng điển hình đầu tiên, mặc dù suy giảm chức năng điều hành cũng có thể xuất hiện sớm trong quá trình tiến triển của bệnh. Điều quan trọng là thiếu hụt về chức năng điều hành và ngôn ngữ bao giờ cũng nổi bật hơn thiếu hụt về trí nhớ; điều này giúp cho việc chẩn đoán phân biệt (Neary và cs. 1998) (xem Bảng 3-11)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

10.4. Sa sút trí tuệ dưới vỏ

SSTT dưới vỏ, chủ yếu liên quan đến các hệ thống và cấu trúc dưới vỏ, kèm theo có suy giảm nhận thức, bao gồm bệnh Huntington, bệnh Parkinson, liệt trên nhân tuần tiến, xơ cứng rải rác, và bệnh Binswanger. Một số kết quả thần kinh tâm lý chồng chéo trong SSTT vỏ não tiên phát, mặc dù nhiều nhiều đặc điểm có thể giúp phân biệt những nhóm bệnh này.

SSTT dưới vỏ thường có tốc độ sử lý thông tin chung chậm, giảm chú ý và các rối loạn về chức năng điều hành và thị giác không gian (Huber và Shuttleworth 1990). Điển hình thường không thiếu hụt rõ về ngôn ngữ, và kiểu thiếu hụt có thể giống như trong rối loạn chức năng thuỳ trán (do mất đường nối giữa vỏ não và dưới vỏ), thể hiện qua việc khó giải quyết vấn đề (Brandt and Bylsma 1993). Suy giảm trí nhớ trong rối loạn chức năng dưới vỏ (ít nhất là với các thể nhẹ) có xu hướng ảnh hưởng đến các cơ chế tìm kiếm và lấy lại thông tin, vì các trắc nghiệm nhớ lại có trì hoãn thường cho thấy có suy giảm ở một mức độ nhất định; tuy nhiên, trắc nghiệm nhớ lại có gợi ý (cued recall) và đặc biệt là trắc nghiệm nhận biết (recognition) có xu hướng tốt hơn nhiều, gợi ý bệnh nhân có khả năng mã hoá và dự trữ thông tin hơn là họ có thể nhớ lại tự phát. Do vậy, trắc nghiệm nhớ lại có gợi ý và nhận biết nhớ sự kiện rất quan trọng trong chẩn đoán phân biệt. Trong trường hợp suy giảm nhận thức nặng, rất khó phân biệt bệnh nhân SSTT dưới vỏ, về mặt thần kinh tâm lý, với bệnh nhân SSTT vỏ não do biên độ những thiếu hụt của họ (xem Bảng 3-11).

10.5. Trầm cảm

Khái niệm *hội chứng SSTT do trầm cảm* (dementia syndrome of depression)(Folstein và McHugh 1978) hoặc *SSTT giả* (pseudodementia) được sử dụng để chỉ những thiếu hụt nhận thức có thể hồi phục ở các bệnh nhân trầm cảm nặng (Wells 1979). Trên thực tế, bệnh nhân SSTT cũng có thể có các triệu chứng trầm cảm. Điều này gây khó khăn cho việc phân biệt giữa SSTT chức năng do trầm cảm với các bệnh của cấu trúc não (Gilley 1993). Bệnh nhân trầm cảm đôi khi rất giống với rối loạn chức năng dưới vỏ, ở họ cũng có giảm tốc độ xử lý thông tin và không đáp ứng với các chiến lược học chủ động hoặc tìm lại trí nhớ (King and Caine 1990). Khi kết quả các trắc nghiệm thần kinh tâm lý chính quy chỉ ra sự thiếu hụt nhận thức, người ta nhận thấy một số biểu hiện và xu hướng đặc trưng. Sự chú ý có thể bị suy giảm và/hoặc thay đổi qua các trắc nghiệm. Ở bệnh nhân trầm cảm, lưu giữ trí nhớ không bị ảnh hưởng ngay cả khi có các vấn đề về lấy lại trí nhớ, trái với bệnh nhân Alzheimer, có suy giảm cả lưu trữ và lấy lại thông tin (Lachner và cs. 1994; Lamberty và Bieliauskas 1993). Hơn nữa, khởi phát nhanh của các triệu chứng nhận thức và phàn nàn quá mức của bệnh nhân, qua lời kể của gia

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đình rất thường gặp ở bệnh nhân trầm cảm. Tuy nhiên, khi các triệu chứng trầm cảm đã được cải thiện mà các thiếu hụt nhận thức vẫn tồn tại thì có thể là SSTT, vì vậy cần đánh giá thần kinh tâm lý nhiều lần. Kiểu thay đổi về chức năng thần kinh tâm lý có thể giúp phân biệt những rối loạn nhận thức thứ phát do trầm cảm với bệnh Alzheimer. Ở nhiều bệnh nhân trầm cảm, mặc dù họ phàn nàn rất nhiều về nhận thức, nhưng khả năng thực hiện những trắc nghiệm thần kinh tâm lý chính quy có thể vẫn bình thường hoặc chỉ thay đổi nhẹ (La Rue 1992). Trong trường hợp các trắc nghiệm thấy có thay đổi nhận thức, thì có thể là SSTT cùng tồn tại, và việc chẩn đoán phân biệt có thể khó trong một số ít trường hợp trầm cảm nặng. Do vậy, cần phải đánh giá thần kinh tâm lý nhiều lần để theo dõi sự tiến triển của nhận thức và trí nhớ theo thời gian, vì những vấn đề về trí nhớ ở những bệnh nhân trầm cảm thông thường sẽ không tiến triển nặng lên.

11.MỤC ĐÍCH CỦA ĐÁNH GIÁ THẦN KINH TÂM LÝ

Đánh giá thần kinh tâm lý rất có giá trị ở bệnh nhân SSTT hoặc nghi ngờ SSTT. Các kết quả có thể được sử dụng cho nhiều mục đích khác nhau. Đánh giá thần kinh tâm lý đặc biệt có giá trị trong trường hợp sau: khi đánh giá của bản thân bệnh nhân với người nhà khác nhau; cần có thêm bằng chứng khẳng định chẩn đoán trước khi chỉ định làm thêm các thủ thuật chẩn đoán khác; khi khám tình trạng tâm thần tại giường và trắc nghiệm sàng lọc bình thường nhưng vẫn nghi ngờ; và khi các yếu tố về cảm xúc như trầm cảm và lo âu có thể góp phần vào các triệu chứng. Một số ví dụ minh hoạ cho những điểm trên. Tình huống thứ nhất là các thành viên trong gia đình lo lắng về các hành vi của người thân, nhưng khi đi khám, bệnh nhân lại phủ nhận hoặc giảm tối thiểu các triệu chứng. Đánh giá thần kinh tâm lý thường cung cấp những thông tin có giá trị cho chẩn đoán cũng như giúp đưa ra các khuyến cáo liên quan đến mức độ phụ thuộc của bệnh nhân. Tình huống thứ hai là thầy thuốc của bệnh nhân nghi ngờ họ có sự suy giảm dần về mặt nhận thức, nhưng đồng thời cũng có vẻ không chan hoà với mọi người và có thể bị trầm cảm.

Đánh giá thần kinh tâm lý có thể giúp xác định các yếu tố góp phần làm suy giảm nhận thức và định lượng chúng để làm cơ cở so sánh trong tương lai. Khám sàng lọc thần kinh tâm lý ngắn cũng hữu ích ở phòng khám hoặc bệnh phòng, vốn rất bận, như một cách đánh giá nhanh và không tốn kém để giúp xác định những bệnh nhân cần được đánh giá sâu hơn về SSTT hoặc các rối loạn cảm xúc. Các trắc nghiệm thần kinh tâm lý cũng giúp đánh giá hiệu quả về mặt nhận thức của các biện pháp điều trị khác nhau, như điều trị

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bằng sốc điện, thủ thuật dẫn lưu trong não úng thuỷ áp lực bình thường, các thuốc chống trầm cảm và lo âu, và phẫu thuật lấy bỏ mảng vữa xơ động mạch cảnh. Các kết quả này có thể là những dữ liệu khách quan có giá trị về đáp ứng của bệnh nhân với điều trị, cho phép thầy thuốc quyết định sẽ tiếp tục, thay đổi hay dừng một biện pháp điều trị nào đó.

Cuối cùng, việc phân tích chi tiết khả năng nhận thức của bệnh nhân có thể được sử dụng để lên kế hoạch can thiệp tích cực, tập trung vào mặt mạnh của bệnh nhân. Các biện pháp này có thể phối hợp với điều trị nội khoa, và bao gồm cố gắng giảm thiểu hậu quả của suy giảm nhận thức do SSTT gây nên. Các can thiệp bao gồm giáo dục liên tục và hỗ trợ gia đình tối ưu hoá việc sử dụng mạng lưới hỗ trợ sẵn có để duy trì khả năng sống độc lập, an toàn càng lâu càng tốt. Điều này đặc biệt hữu ích với các trường hợp SSTT nặng, khi mà điều trị nội khoa không còn hiệu quả nữa và cách can thiệp hữu ích nhất là lên kế hoạch và tổ chức lại môi trường sống của bệnh nhân.

12. KẾT LUẬN

Đánh giá thần kinh tâm lý ở bệnh nhân SSTT hoặc nghi ngờ SSTT có nhiều mục đích và là một nội dung bắt buộc trong chẩn đoán thần kinh toàn diện về nhận thức, trong thực hành lâm sàng cũng như trong nghiên cứu. Phân tích thận trọng kết quả của các trắc nghiệm được chọn lựa kỹ mang lại nhiều thông tin có giá trị liên quan đến có hay không có sự suy giảm nhận thức bất thường, giúp cho chẩn đoán phân biệt, và có thể được sử dụng để theo dõi tiến triển của nhận thức theo thời gian. Đánh giá nhận thức thần kinh cũng giúp xác định các chức năng nhận thức riêng có thể được duy trì hoặc tăng cường bằng các thuốc mới và lượng hoá lượng hoá đáp ứng điều trị. Xác định được mặt mạnh, yếu về nhận thức của bệnh nhân cũng giúp cho việc lên kế hoạch điều trị và đưa ra các khuyên cáo đúng đắn cho bệnh nhân và gia đình họ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Thanh Vân, Phạm Thắng: Ứng dụng test 5 từ trong sàng lọc suy giảm nhận thức ở người cao tuổi. Y Học Thực Hành số 4 (540):32-34, 2005

TIẾNG ANH

2. Albert MS, Moss MB (eds): Geriatric Neuropsychology. New York, Guilford, 1988
3. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, et al: Cornell Scale for Depression in Dementia. Biol Psychiatry 23:271–284, 1988
4. American Medical Association: Current Procedural Terminology 2007. Chicago, IL, American Medical Association, 2006
5. Army Individual Test Battery: Manual of Directions and Scoring: Washington, DC, War Department, Adjutant General's Office, 1944
6. Baddeley AD, Della Sala S, Spinnler H: The two-component hypothesis of memory deficit in Alzheimer's disease. J Clin Exp Neuropsychol 3:372–380, 1991
7. Beck AT, Steer RA, Ball R, et al: Comparison of Beck Depression Inventories–IA and –II in psychiatric outpatients. J Pers Assess 67:588–597, 1996
8. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, et al: Hopkins Verbal Learning Test—Revised: normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. Clin Neuropsychol 12:43–55, 1998
9. Benton AL, Hamsher K, Sivan AB: Multilingual Aphasia Examination, 3rd Edition. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1994
10. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al: The Mini-Cog: a cognitive "vital signs" measure for dementia screening in multi-lingual elderly. Int J Geriatr Psychiatry 15:1021–1027, 2000
11. Brandt JA, Bylsma FW: The dementia of Huntington's disease, in Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias. Edited by Parks RW, Zec RF, Wilson RS. New York, Oxford University Press, 1993, pp 265–282

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

12. Brodaty H, Kemp NM, Low L: Characteristics of the GPCOG, a screening tool for cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry 19:870–874, 2004

13. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, et al: Screening for dementia with the Memory Impairment Scale. Neurology 52:231–238, 1999

14. Butters N, Granholm E, Salmon D, et al: Episodic and semantic memory: a comparison of amnestic and dementia patients.J Clin Exp Neuropsychol 9:479–497, 1987

15. Callahan CM, Unverzagt FW, Hui SL, et al: Six-item screener to identify cognitive impairment among potential subjects for clinical research. Med Care 40:771–781, 2002

16. Chandler MJ, Lacritz LH, Cicerello AR, et al: Three-word recall in normal aging. J Clin Exp Neuropsychol 26:1128–1133, 2004

17. Chandler MJ, Lacritz L, Hynan L, et al: A total score for the CERAD neuropsychological battery. Neurology 65:102–106, 2005

18. Christensen H, Hadzi-Pavlovic D, Jacomb P: The psychometric differentiation of dementia from normal aging: a metaanalysis. J Consult Clin Psychol 3:147–155, 1991

19. Corwin J, Bylsma FW: "Psychological Examination of Traumatic Encephalopathy" by A. Rey and "The Complex Figure Copy Test" by P.A. Osterrieth. The Clinical Neuropsychologist 7:3–21, 1993

20. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al: Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and education level. JAMA 269:2386–2391, 1993

21. Cullum CM, Rosenberg RN: Memory loss in aging: when is it Alzheimer's disease? JAMA 279:1–3, 1998

22. Cullum CM, Saine K, Chan LD, et al: Performance-based instrument to assess functional capacity in dementia: the Texas Functional Living Scale. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 14:103–108, 2001

23. Cullum CM, Weiner MF, Gehrmann HR, et al: Feasibility of telecognitive assessment in dementia. Assessment 13:385–390, 2006

24. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, et al: California Verbal Learning Test. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1987

25. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, et al: California Verbal Learning Test, 2nd Edition, Adult Version. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 2000

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

26. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH: Delis-Kaplan Executive Function System. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 2001

27. Epker MO, Lacritz LH, Cullum CM: Comparative analysis of qualitative verbal fluency performance in normal elderly and demented populations. J Clin Exp Neuropsychol 21:425–434, 1999

28. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al: Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. JAMA 262:2551–2556, 1989

29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198, 1975

30. Freedman M, Leach L, Kaplan E, et al: Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis. New York, Oxford University Press, 1994

31. Friedland RP: Epidemiology, education, and the ecology of Alzheimer's disease. Neurology 43:246–249, 1993

32. Gilley DW: Behavioral and affective disturbances in Alzheimer's disease, in Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias. Edited by Parks RW, Zec RF, Wilson RS. New York, Oxford University Press, 1993, pp 112–137

33. Goodglass H, Kaplan E: The Assessment of Aphasia and Related Disorders. Philadelphia, PA, Lea & Febiger, 1972

34. Goodglass H, Kaplan E: Assessment of Aphasia and Related Disorders, 2nd Edition. Philadelphia, PA, Lea & Febiger, 1983

35. Goodglass H, Kaplan E, Barresi B: Boston Diagnostic Aphasia Examination, 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001

36. Heaton RK: Wisconsin Card Sorting Test. Odessa, FL, Psychological Assessment Resources, 1981

37. Heaton RK, Grant I, Matthews CG: Differences in neuropsychological test performance associated with age, education, and sex, in Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders. Edited by Grant I, Adams KM. New York, Oxford University Press, 1986, pp 100–120

38. Hilty DM, Luo JS, Morache C, et al: Telepsychiatry: an overview for psychiatrists. CNS Drugs 16:527–548, 2002

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

39. Huber SJ, Shuttleworth EC: Neuropsychological assessment of subcortical dementia, in Subcortical Dementia. Edited by Cummings J. New York, Oxford University Press, 1990, pp 71–86

40. Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, et al: Mayo's Older Americans Normative Studies: WAIS-R, WMS-R and AVLT norms for ages 56–97. Clin Neuropsychol 6:1–104, 1992

41. Jurica PJ, Leitten CL, Mattis S: Dementia Rating Scale—2: Professional Manual. Lutz, FL, Psychological Assessment Resources, 2002

42. Kaszniak AW, Poon LW, Riege W: Assessing memory deficits: an information-processing approach, in Handbook for Clinical Memory Assessment of Older Adults. Edited by Poon LW. Washington, DC, American Psychological Association, 1986, pp 168–188

43. Kawas CH, Corrada MM, Brookmeyer R, et al: Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. Neurology 60:1089–1093, 2003

44. King DA, Caine DA: Depression, in Subcortical Dementia. Edited by Cummings JL. New York, Oxford University Press, 1990, pp 118–230

45. Kirk A, Kertesz A: On drawing impairment in Alzheimer's disease. Arch Neurol 48:73–77, 1991

46. Lachner G, Satzger W, Engel RR: Verbal memory tests in the differential diagnosis of depression and dementia: discriminative power of seven test variations. Arch Clin Neuropsychol 9:1–13, 1994

47. Lamberty GJ, Bieliauskas LA: Distinguishing between depression and dementia in the elderly: a review of neuropsychological findings. Arch Clin Neuropsychol 8:149–170, 1993

48. Lansing AE, Ivnik RJ, Cullum CM, et al: An empirically derived short form of the Boston Naming Test. Arch Clin Neuropsychol 14:481–487, 1999

49. La Rue A: Aging and Neuropsychological Assessment. New York, Plenum, 1992

50. Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 9:179–186, 1969

51. Lezak MD: Neuropsychological Assessment, 2nd Edition. New York, Oxford University Press, 1983

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

52. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW: Neuropsychological Assessment, 4th Edition. New York, Oxford University Press, 2004

53. Lines CR, Dawson C, Preston GC, et al: Memory and attention in patients with senile dementia of the Alzheimer type and in normal elderly subjects. J Clin Exp Neuropsychol 13:691–702, 1991

54. Loeb PA: Independent Living Scales. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1996

55. Mitrushina MN, Boone KB, Razani J, et al: Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment, 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 2005

56. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), Part I: clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. Neurology 39:1159–1165, 1989

57. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 53:695–696, 2005

58. Naugle RI, Cullum CM, Bigler ED: Introduction to Clinical Neuropsychology: A Casebook. Austin, TX, PRO-ED, 1998

59. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51:1546–1554, 1998

60. Nelson HE, Willison J: National Adult Reading Test (NART): Test Manual, 2nd Edition. Windsort, UK, NFER Nelson, 1991

61. Nyenhuis D, Gorelick PB: Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. J Am Geriatr Soc 46:1437–1448, 1998

62. Oakley F, Sunderland T, Hill JL, et al: A validation study of the Daily Activities Questionnaire: an activities of daily living assessment for people with Alzheimer's disease. J Outcome Meas 3:297–307, 1993

63. Psychological Corporation: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1999

64. The Psychological Corporation: Wechsler Test of Adult Reading. San Antonio, TX, Harcourt Assessment, 2001

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

65. Randolph C: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. Lutz, FL, Psychological Assessment Resources, 1998

66. Reitan RM: Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Indianapolis, IN, 1969

67. Ringe WK, Saine KC, Lacritz LH, et al: Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale—III. Assessment 9:254–260, 2002

68. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 14:1356–1364, 1984

69. Rush AJ, Giles DE, Schlesser MA, et al: The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. Psychiatry Res 18:65–87, 1985

70. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al: The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), Clinician Rating (QIDS-C), and Self-Report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. Biol Psychiatry 54:573–583, 2003

71. Russell EW: The pathology and clinical examination of memory, in Handbook of Clinical Neuropsychology. Edited by Filskov S, Boll T. New York, Wiley, 1981, pp 287–319

72. Saine K, Cullum CM, Martin-Cook K, et al: Comparison of functional and cognitive donepezil effects in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 14:181–185, 2002

73. Smith G, Rush BK: Aging and mild cognitive impairment, in Geriatric Neuropsychology: Assessment and Intervention. Edited by Attix DK, Welsh-Bohmer KA. New York, Guilford, 2006, pp 27–55

74. Spreen O, Benton AL: Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia. Victoria, Australia, University of Victoria Neuropsychology Laboratory, 1977

75. Spreen O, Strauss E: A compendium of neuropsychological tests. New York, Oxford University Press, 1991, p 478

76. Squire LR: Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. Psychol Rev 99:195–231, 1992

77. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O: A Compendium of Neuropsychological Tests, 3rd Edition. New York, Oxford University Press, 2006

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

78. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology: Assessment: neuropsychological testing of adults. Neurology 47:592–599, 1996

79. Unverzagt FW, Monahan PO, Moser LR, et al: The Indiana University telephone-based assessment of neuropsychological status: a new method for large scale neuropsychological assessment. J Int Neuropsychol Soc 13:799–806, 2007

80. U.S. Census Bureau: U.S. Interim Projections by Age, Sex, Race, and Hispanic Origin. March 18, 2004. Available at: http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj/natprojtab01b.pdf. Accessed May 2, 2008.

81. Visser RSH: Manual of the Complex Figure Test. Amsterdam, Swets and Zeitlinger, 1985

82. Wechsler D: Wechsler Memory Scale. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1945

83. Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised. New York, Psychological Corporation, 1981

84. Wechsler D: Wechsler Memory Scale—Revised. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1987

85. Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale—III. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1997a

86. Wechsler D: Wechsler Memory Scale—III. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1997b

87. Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale—IV. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 2009

88. Wechsler D: Wechsler Memory Scale—IV. San Antonio, TX, Psychological Corporation (in press)

89. Weiner MF, Davis KL: Anticholinergic drugs, in Drugs in Psychiatry, Vol 4. Edited by Burrows GD, Norman TR, Davies B. Amsterdam, Elsevier, 1986

90. Weiner MF, Gehrmann HR, Hynan LS, et al: Comparison of the Test of Everyday Functional Abilities with a direct measure of daily function. Dement Geriatr Cogn Disord 22:83–86, 2006

91. Weiner MF, Davis B, Martin-Cook K, et al: A direct functional measure to help ascertain optimal level of residential care. Am J Alzheimers Dis Other Demen 22:355–359, 2007

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

92. Wells CE: Pseudodementia. Am J Psychiatry 136:895–900, 1979

93. Welsh K, Butters N, Mohs RC, et al: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), Part V: A normative study of the neuropsychological battery. Neurology 44:609–614, 1994

94. Wilkins AJ, Shallice T, McCarthy R: Frontal lesions and sustained attention. Neuropsychologia 25:359–365, 1987

95. Wilkinson GS: Wide Range Achievement Test 3. Wilmington, DE, Wide Range, Inc., 1993

96. Yesavage J, Brink T, Rose T: Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 17:37–49, 1983

97. Zec RF: Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease, in Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias. Edited by Parks RW, Zec RF, Wilson RS. New York, Oxford University Press, 1993, pp 3–80

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 5

CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH THẦN KINH

Ths. Dư Đức Chiến, PGS.TS. Phạm Thắng và cs.

Chẩn đoán hình ảnh đã có ảnh hưởng sâu sắc trong thực hành y khoa và đóng vai trò ngày càng lớn trong chẩn đoán và điều trị các rối loạn nhận thức. Mặc dù đã có tích lũy về kiến thức và phát triển các tiêu chí lâm sàng một cách chi tiết, việc chẩn đoán nguyên nhân của sa sút trí tuệ vẫn gặp nhiều khó khăn nếu chỉ sử dụng các phương pháp chẩn đoán lâm sàng hiện có.

Các bệnh sa sút trí tuệ khác nhau có thể có biểu hiện lâm sàng và triệu chứng thực thể giống nhau, và một số tiêu chuẩn chẩn đoán có sự trùng lắp. Cũng tương tự như vậy, sẽ khó xác định được các đặc điểm nổi bật nhất của một bệnh trong những trường hợp phức tạp hoặc khi những thông tin về tiền sử bệnh không rõ hoặc không đầy đủ.

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh đã trở thành một công cụ thiết yếu bởi nó cho thấy một cách khách quan các thay đổi về thành phần và cấu trúc của não. Với nguy cơ và bất tiện tối thiểu, những thay đổi của các vùng não không thể tiếp cận được thì nay đã có thể nhìn thấy chi tiết nhờ chẩn đoán hình ảnh thần kinh. Thậm chí trong một số ít trường hợp có chỉ định sinh thiết tổ chức não, chẩn đoán hình ảnh thần kinh cũng giúp có những thông tin cần thiết về sự phân bố tổn thương và phân vùng tổn thương bệnh lý nặng.

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh có thể được sử dụng một cách tối ưu nhất. Nó không phải là phương thuốc chữa bách bệnh trong việc ra các quyết định chẩn đoán mà chỉ có thể đáp ứng giải quyết được một số các vấn đề khó nảy sinh trong quá trình chăm sóc điều trị sa sút trí tuệ. Tuy nhiên, việc sử dụng đúng đắn chẩn đoán hình ảnh đôi khi mang lại những thông tin xác đáng có tính quyết định, tiết kiệm thời gian và chi phí cho bệnh nhân và gia đình, loại bỏ được những chẩn đoán mang tính phiêu lưu không cần thiết.

A. LỰA CHỌN HỢP LÝ CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH THẦN KINH TRONG SA SÚT TRÍ TUỆ

Việc đánh giá một bệnh nhân với các rối loạn nhận thức sẽ tiêu tốn nhiều thời gian, khá phức tạp và đòi hỏi phải có tri thức. Việc chẩn đoán bao gồm

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hoạch định công thức và giải đáp một loạt các câu hỏi để xác định nguyên nhân triệu chứng và thiết lập chính xác kế hoạch điều trị.

Các vấn đề ngày càng phát sinh và biến đổi trong khi thu thập thông tin từ bệnh sử hiện tại của bệnh nhân và từ quá trình khám xét tỉ mỉ. Một số các nghi vấn có thể được giải đáp ngay thông qua việc thu thập thêm các thông tin bệnh sử hay qua tiến hành thêm các thăm khám chi tiết hơn và rộng hơn; một số khác được giải quyết tốt nhất nhờ sự trợ giúp của các xét nghiệm labô và hình ảnh. Trong mỗi trường hợp, các kết quả cần phải được đọc chính xác và các thử nghiệm phải được sử dụng một cách đúng đắn. Sử dụng hợp lý chẩn đoán hình ảnh thần kinh cũng cần tuân thủ các qui định này nhằm cố gắng trả lời các câu hỏi chưa được giải đáp.

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh không đơn giản chỉ để đánh giá sa sút trí tuệ, hơn thế nữa, còn cung cấp thêm các thông tin không có sẵn. Không những chẩn đoán hình ảnh thần kinh có thể làm sáng tỏ các vấn đề lâm sàng mà còn đóng góp cho việc hoàn thiện chẩn đoán và cần phải được phối hợp với các dữ liệu khác để đưa ra quyết định chẩn đoán.

I. ĐẶT CÁC CÂU HỎI XÁC ĐÁNG VỀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

Việc đánh giá các trường hợp nghi ngờ bệnh sa sút trí tuệ có hai bước rõ ràng và thiết yếu.

Đầu tiên là nhận biết các triệu chứng và các phàn nàn của bệnh nhân để xác định xem liệu có suy giảm nhận thức rõ rệt hay không. Hình ảnh học về não ít có vai trò đóng góp trong quyết định này và không thể thay thế được cho công việc khai thác bệnh sử và khám lâm sàng một cách kỹ lưỡng. Chỉ bằng việc khai thác khám lâm sàng về tâm thần kinh đã có thể cung cấp những chứng cứ cần thiết để xác định xem sự suy giảm nhận thức của bệnh nhân liệu có đủ để giải thích các rối loạn mắc phải gần đây trong hoạt động hằng ngày của họ.

Các bất thường về hình ảnh không nên được dùng như một kết luận chính xác về sự hiện diện của các rối loạn nhận thức. Có những bệnh nhân có kết quả khảo sát hình ảnh bất thường ở mức độ nặng nhưng có thể hoạt động và khả năng nhận thức vẫn bình thường. Tương tự như vậy, một kết quả khảo sát hình ảnh bình thường không thể loại trừ được chứng rối loạn nhận thức.

Nếu như bằng chứng lâm sàng chỉ ra được các rối loạn nhận thức rõ rệt, thì bước thứ hai tiếp theo cần phải đánh giá là xác định tìm nguyên nhân. Một lần nữa, bệnh sử của bệnh nhân, tình trạng khám tâm thần và khám thực thể lại đóng vai trò quan trọng, tuy nhiên chẩn đoán hình ảnh thần kinh cũng có vai

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trò cốt yếu. Chẩn đoán hình ảnh cung cấp những bằng chứng quan trọng của bệnh sa sút trí tuệ và có thể xác định được nguyên nhân bệnh thông qua việc cho phép nhận biết bằng mắt những thay đổi đặc trưng về cấu trúc, thành phần hóa học và hoạt động chức năng của não. Chẩn đoán bệnh không thể chỉ dựa vào hình ảnh của não, nhưng việc phát hiện ra các bất thường đặc hiệu hoặc chứng minh được là không có bất thường, có thể sẽ rất hữu dụng trong việc ủng hộ hay bác bỏ một chẩn đoán đặc biệt nào đó.

Chính vì các nguyên nhân tiềm tàng của sa sút trí tuệ là rất nhiều và rộng, nên đòi hỏi các vấn đề chẩn đoán phải được quan tâm xem xét một cách hệ thống. Các vấn đề về chẩn đoán mà chẩn đoán hình ảnh có thể giúp đỡ đã được liệt kê trong bảng 5-1.

Một số biến loạn khác thường tham gia vào chứng sa sút trí tuệ của người bệnh, hậu quả là người thầy thuốc lâm sàng cần phải đặt ra các chẩn đoán lần lượt theo thứ tự, thậm chí kể cả khi các thăm dò khảo sát đã xác định được thủ phạm tiềm ẩn. Dựa trên bệnh sử và khám xét lâm sàng, không phải tất cả các vấn đề đều có tầm quan trọng như nhau, và sự thật cần được phản chiếu trong các thăm khám chẩn đoán hình ảnh được chỉ định theo thứ tự ưu tiên của chúng.

Thật may là một phương pháp hình ảnh thường giải đáp được tới vài vấn đề lâm sàng cùng một lúc. Tuy nhiên, khi thông tin được cung cấp bởi một loại hình thái thăm khám mà vẫn chưa đủ thì cần phải bổ sung thêm bằng các hình thái thăm khám hình ảnh khác. Chẩn đoán hình ảnh thần kinh đặc biệt có giá trị trong các trường hợp khó và không điển hình. Cắt lớp não có thể là giải pháp gỡ rối duy nhất mang tính quyết định trong những trường hợp có đa rối loạn nhận thức cùng lúc tham gia vào sự suy giảm trí tuệ của người bệnh.

BẢNG 5-1. Các câu hỏi chẩn đoán trong sa sút trí tuệ liên quan nhất tới hình ảnh học thần kinh cấu trúc hoặc phân tử.

Hình ảnh học cấu trúc

- Não thất có rộng không?
- Có tổn thương khối choán chỗ không?
- Có bệnh lý mạch máu não không?
- Có sụt giảm thể tích não toàn thể không (teo não toàn thể)?
- Có sụt giảm thể tích não khu trú không (teo não khu trú)?

Hình ảnh học phân tử

- Sơ đồ vùng não giảm chuyển hóa thế nào?
- Có hiện tượng mất các tế bào thần kinh tiết dopamine không?
- Có các mảng amyloid không?

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

II. LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP HÌNH ẢNH TỐT NHẤT

Hình ảnh học thần kinh lâm sàng nhìn chung có thể được chia ra làm hai phương pháp: phương pháp chẩn đoán hình ảnh cấu trúc và phương pháp chẩn đoán hình ảnh phân tử.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh cấu trúc tạo hình từ việc đo hấp thụ tia X sử dụng cắt lớp điện toán (CT) hoặc từ việc đo độ nhạy dao động của các proton (hạt cơ bản điện tích dương có trong hạt nhân nguyên tử) trong chẩn đoán hình ảnh cộng hưởng từ (MRI).

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh phân tử dựa trên việc đo đếm các bức xạ từ các đồng vị phóng xạ phát ra positron như trong chụp PET (chụp cắt lớp phát positron) hoặc từ các đồng vị phóng xạ phát bức xạ gamma như trong chụp SPECT (chụp cắt lớp điện toán phát photon đơn hay phát lượng tử ánh sáng đơn).

Các phương pháp hình ảnh học cấu trúc và phân tử cung cấp những thông tin khác nhau và bổ sung thông tin cho nhau về tổ chức não. Mặc dù cũng có một số phương pháp hình ảnh cộng hưởng từ phần nào phản ánh được chức năng của não, nhưng chúng chưa thực sự sẵn sàng cho áp dụng lâm sàng hoặc có những ứng dụng lâm sàng chưa chắc chắn trong lĩnh vực sa sút trí tuệ.

Hình ảnh học phân tử cũng đáp ứng được một số thông tin về cấu trúc não, nhưng những thông tin thu được từ phương pháp hình ảnh này chỉ nên được sử dụng sau khi đã tiến hành gỡ rối các dữ liệu sinh hóa. Về giải phẫu của não, thông tin của hình ảnh học phân tử cho kết quả cũng kém chi tiết hơn so với thông tin được cung cấp bởi CT hoặc MRI. Kết quả là, chẩn đoán hình ảnh cấu trúc và phân tử được chỉ định tốt nhất khi có nhiều các vấn đề lâm sàng khác nhau cùng được đặt ra. Chẩn đoán hình ảnh cấu trúc và phân tử không thay thế được vai trò đóng góp của các phương pháp khác.

Khoanh vùng các vấn đề của bệnh nhân bằng các câu hỏi lâm sàng đặc hiệu có thể giúp xác định lựa chọn phương pháp hình ảnh nào là hữu dụng nhất (xem bảng 5-1). Viện Hàn lâm Thần Kinh Hoa Kỳ khuyến cáo nên sử dụng chẩn đoán hình ảnh thần kinh cấu trúc với chụp cắt lớp điện toán hoặc chụp cộng hưởng từ không sử dụng thuốc đối quang trong những đánh giá ban đầu đối với các bệnh nhân có sa sút trí tuệ (Knopman và cs. 2001). Các bất thường khu trú làm tăng thêm nghi ngờ về tổn thương cấu trúc, nhưng CT và MRI cũng có thể phát hiện được những bất thường mà các thầy thuốc không hề nghĩ tới kể cả khi đã khai thác bệnh sử và khám lâm sàng một cách cẩn thận (Chui và Zhang 1997). Vai trò của chẩn đoán hình ảnh phân tử trong

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đánh giá sa sút trí tuệ chưa được thiết lập một cách chắc chắn. Những thay đổi về mặt sinh hóa phát hiện bởi PET và SPECT có thể thường được suy luận từ bệnh sử và khám xét lâm sàng hoặc từ đáp ứng của người bệnh với thuốc. Tuy nhiên, khi mà chẩn đoán vẫn chưa chắc chắn thì hình ảnh học phân tử có thể hữu ích trong một số hoàn cảnh đặc biệt, như đã được thảo luận trong phần "Hình ảnh học thần kinh phân tử" tiếp sau đây.

III. XÁC ĐỊNH GIÁ TRỊ TƯƠNG THÍCH CỦA CÁC DỮ LIỆU HÌNH ẢNH THU ĐƯỢC

Để thu được tối đa lợi ích của chẩn đoán hình ảnh, đòi hỏi phải tích hợp các kết quả nghiên cứu và bệnh cảnh lâm sàng. Các thầy thuốc khi chỉ định các thăm khám hình ảnh phải có bổn phận truyền đạt tới thầy thuốc điện quang hoặc thầy thuốc y học hạt nhân về các câu hỏi chẩn đoán cần được trả lời và chỉ dẫn bệnh cảnh lâm sàng. Thậm chí ngay cả với các thông tin này, một mình thầy thuốc điện quang cũng không thể xác định được một cách đầy đủ sự tương quan giữa các dữ liệu hình ảnh tìm thấy với các triệu chứng của người bệnh. Sự hiểu biết thấu đáo và chi tiết về người bệnh và các triệu chứng của người bệnh là rất cần thiết để xác định xem liệu các bất thường trên hình ảnh có tương thích với lâm sàng. Khá thường gặp các bất thường một cách tình cờ ngẫu nhiên. Ví dụ, một nghiên cứu chụp cộng hưởng cho một quần thể gồm 2000 người trung niên và người già đã phát hiện thấy có tới 7,2% có nhồi máu não không triệu chứng, 1,8% có phình mạch não và 1,6% có tổn thương u não lành tính (Vernooij và cs.2007). Như vậy, tương quan lâm sàng phải được xét tới trước khi quyết định hành động dựa trên bất kỳ một bất thường hình ảnh nào.

Mỗi một thầy thuốc lâm sàng thường sẽ thu lượm được từ việc tự xem lại phim chụp để có được cảm nhận tốt hơn về phạm vi mức độ và vị trí của bất kỳ một bất thường nào. Kích thước và số lượng các tổn thương nói chung cần tương xứng với mức độ triệu chứng của bệnh nhân, và loại hình tổn thương tìm thấy cần tương thích với vị trí tổn thương của não. Thầy thuốc điện quang có thể ước đoán tuổi của tổn thương của từng người bệnh từ đó giúp so sánh các tổn thương hình ảnh với tiến trình lâm sàng của bệnh nhân. Dù có hay không thì sự trùng khớp giữa định khu và định thời gian của các triệu chứng lâm sàng và các dữ liệu hình ảnh thu được cũng sẽ là định hướng đáng tin cậy để xác định giá trị về mặt lâm sàng của các bất thường hình ảnh. Trường hợp lý tưởng nhất là thầy thuốc điều trị cùng với thầy thuốc điện quang và y học hạt nhân cùng nhau làm việc trao đổi để đảm bảo chắc chắn rằng những kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tốt nhất được chỉ định; và tương tự như vậy, các thông tin

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

lâm sàng có ý nghĩa nhất được áp dụng vào công tác chăm sóc điều trị cho bệnh nhân.

IV. LỢI ÍCH VỀ SỬ DỤNG CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH THẦN KINH TRONG ĐÁNH GIÁ SA SÚT TRÍ TUỆ

Nhiều lợi ích đã được chứng minh khi sử dụng hợp lý chẩn đoán hình ảnh thần kinh cho các bệnh nhân có nghi ngờ bệnh sa sút trí tuệ (xem bảng 5-2). Mặc dù những lợi ích tương tự như vậy là thích đáng đối với việc sử dụng bất kỳ một thử nghiệm chẩn đoán nào, nhưng các lợi ích dường như được nhận thấy thường xuyên hơn và được diễn đạt một cách nổi bật hơn trong đánh giá sa sút trí tuệ so với trong đánh giá các chứng rối loạn khác.

Lợi ích kinh tế nổi trội được đặc biệt thể hiện trong các thảo luận về vai trò của chẩn đoán hình ảnh não trong sa sút trí tuệ. Tỷ lệ mắc cao về các chứng rối loạn nhận thức, dân số ngày càng già đi, và chi phí tương đối cao của các thăm khám chẩn đoán hình ảnh, tất cả làm cho các đánh giá thăm khám sa sút trí tuệ trở thành gánh nặng kinh tế đối với các cơ quan bảo hiểm và đối với xã hội. Có thể hiểu được rằng, sự tốn kém này làm cho các thăm dò chẩn đoán sa sút trí tuệ bị đưa vào kiểm soát ở mức độ cao hơn. Hơn nữa, bởi việc điều trị các chứng sa sút trí tuệ hiện nay nhìn chung chỉ thu được những kết quả khiêm tốn nên khó có thể có được một sự kết đồng nổi bật giữa kết quả chẩn đoán hình ảnh và kết quả điều trị.

BẢNG 5-2. Các lỗi tiềm tàng và những sử dụng sai về chẩn đoán hình ảnh

Lỗi về chỉ định

- **Lạm dụng** – hoặc là lặp lại các chỉ định nghiên cứu hoặc thu thập các nghiên cứu về hình ảnh một cách không cần thiết, hoặc là sử dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh không nhằm mục đích đóng góp cho công tác chẩn đoán, từ đó gây đội giá chi phí lên cao mà không mang lại thêm lợi ích trên lâm sàng.
- **Hạn dụng** – là ngại sử dụng các hình thái chẩn đoán hình ảnh, điều này có thể mang lại những thông tin tiêu cực đối với công tác chẩn đoán.
- **Quá phụ thuộc** – nghĩa là sử dụng kết quả chẩn đoán hình ảnh để quyết định xem có chứng sa sút trí tuệ hay không trong khi về mặt lâm sàng vẫn có thể tiếp cận đánh giá được một cách tin cậy, hoặc sử dụng các kết quả hình ảnh để làm chẩn đoán mà không sử dụng các dữ liệu lâm sàng thích hợp.

Lỗi về phân tích kết quả

- **Đọc quá lên** – là ấn định nguyên nhân của sa sút trí tuệ dựa trên những dữ liệu hình ảnh không quan trọng.
- **Đọc sai** – không nhận biết được sự hiện diện của các tổn thương chính về

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mặt lâm sàng, từ đó gây ra các lỗi trong chẩn đoán về hình ảnh.

- **Những kết quả đọc không chắc chắn** – thay đổi ở ngay trong chính các thày thuốc điện quang, hoặc thay đổi từ bệnh nhân này đến bệnh nhân khác trong việc mô tả, hoặc các dấu hiệu lâm sàng được gán cho các dấu hiệu hình ảnh giống nhau.

Lỗi về kỹ thuật

- **Thiếu độ tin cậy** – chương trình chụp hay qui trình xử lý số liệu diễn ra không đồng nhất, gây lỗi đọc kết quả sai.
- **Nhiễu** – thất bại trong việc phòng ngừa hoặc trong xác định hình ảnh thu được hoặc các lỗi phân tích làm khó có thể có được kết quả đọc chính xác.

Mặt khác, chi phí cho thất bại trong điều trị sa sút trí tuệ và chi phí cho những chăm sóc không hợp lý hiện vẫn còn rất cao. Vì chẩn đoán đúng là nền tảng của điều trị hợp lý, nên chẩn đoán hình ảnh sẽ dễ dàng được chấp nhận nếu được chỉ định phù hợp và nếu chẩn đoán hình ảnh cải thiện được độ chính xác trong chẩn đoán.

Chi phí thăm khám đánh giá không phải là lớn khi so với những chi phí lâu dài cho chăm sóc điều trị sa sút trí tuệ trong nhiều năm sau đó. Thật không may là các nghiên cứu đánh giá mối tương quan giữa chi phí và lợi ích thu được trong đánh giá chi phí của những chăm sóc điều trị không hợp lý đôi khi lại không thu được kết quả, và các phương pháp thông thường để hạn chế chi phí lại có xu hướng làm tăng các rào cản mang tính độc đoán đối với việc tiếp cận và có thể làm tăng một số lỗi sử dụng, không khuyến khích được việc đi tới chẩn đoán xác định. Ngành bảo hiểm thường sẵn sàng hơn trong chi trả bồi hoàn cho việc thực hiện xét nghiệm hơn là nỗ lực cần có để đánh giá chẩn đoán bệnh nhân một cách đúng đắn. Kết quả là, các thầy thuốc lâm sàng có thể yêu cầu chỉ định nhiều lần mà vẫn không có được chẩn đoán đặc hiệu và có thể chịu thất bại trong việc sử dụng các thông tin hữu ích cho công tác chăm sóc điều trị sa sút trí tuệ mà chẩn đoán hình ảnh mang lại.

Cải thiện và nâng cao kiến thức của người thầy thuốc lâm sàng có thể là phương cách mang lại hiệu quả hơn so với việc cải thiện nâng cao tỷ lệ giữa chi phí và hiệu quả của chẩn đoán hình ảnh trong tương lai. Việc lạm dụng và quá phụ thuộc vào chẩn đoán hình ảnh là thường thấy, nhất là khi các đánh giá thăm khám khác không được hoàn chỉnh hoặc không đầy đủ, và khi thày thuốc lâm sàng thiếu sự tự tin vào các kỹ năng lâm sàng của chính họ. Chính sự khiếm khuyết kiến thức cũng gây ra các lỗi bỏ sót, bị trầm trọng thêm bởi các rào cản để có được xét nghiệm kịp thời.

Mặc cho giá trị tiềm năng của thông tin mà chỉ có hình ảnh học thần kinh có thể cung cấp, nhiều thầy thuốc lâm sàng tương đối mâu thuẫn trong việc sử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dụng hình ảnh học thần kinh ở các bệnh nhân nghi ngờ bệnh sa sút trí tuệ. Sự mâu thuẫn này không thường gặp đối với các rối loạn khác về não, điều này đáng được giải trình vì nó góp phần dẫn đến việc sử dụng sai hoặc lạm dụng.

Một phần, sự không thống nhất cho thấy còn lan man trong công tác chẩn đoán và vô định trong điều trị, hiện trạng này vẫn chưa được khắc phục triệt để mặc cho những hiểu biết về các bệnh sa sút trí tuệ ngày càng nhiều hơn. Các nỗ lực chẩn đoán đôi khi chỉ đơn độc dựa trên khả năng xác định các nguyên nhân có thể hồi phục của sa sút trí tuệ. Với cách tiếp cận như thế này, chẩn đoán hình ảnh thường trở thành một bài tập mang tính cản trở vì chỉ có một tỷ lệ nhỏ các bệnh nhân sa sút trí tuệ là có khả năng hồi phục được. Ngày nay, rõ ràng là chẩn đoán bệnh đóng vai trò quan trọng mặc cho triệu chứng có thể hồi phục hay không. Các điều trị triệu chứng và điều trị bệnh mang tính đặc hiệu đều có sẵn đối với hầu hết các bệnh sa sút trí tuệ, do vậy quan điểm chẩn đoán sớm cho phép điều trị hợp lý đã được khởi xướng, và nhờ đó có thể tránh được các biến chứng. Để đạt được các thành tựu về chẩn đoán đặc hiệu, quan điểm thà là cho làm thăm khám chẩn đoán hình ảnh thần kinh còn hơn là không cho đã trở thành quan điểm xác đáng nhằm xác định các tổn thương đặc trưng của bệnh thoái hóa thần kinh và không chỉ đơn thuần là tìm các tổn thương khối choán chỗ (Theo Scheltens và cs. 2002).

Các lỗi đọc kết quả cũng khá nghiêm trọng. Mặc dù các tổn thương khối có thể đã được xác định và mô tả tốt, nhưng các tổn thương thoái hóa thần kinh thông thường được phát hiện không phải là đã được mô tả rõ ràng. Các phát kiến thu được từ chẩn đoán hình ảnh thường làm các thầy thuốc lâm sàng bị lúng túng hơn là giúp ích cho họ. Ví dụ, những thay đổi của chất trắng được thấy trong các chứng rối loạn sa sút trí tuệ nhưng các yếu tố thông tin cụ thể để xác định tính xác đáng của tổn thương trên lâm sàng (như vị trí và phạm vi tổn thương) thì lại thường không được tìm thấy trong các bản đọc kết quả của thầy thuốc chẩn đoán hình ảnh. Teo não toàn thể có thể bị đánh giá sai và teo não khu trú có thể bị bỏ sót.

Các quyết định về mặt kỹ thuật liên quan đặc biệt tới chẩn đoán hình ảnh do tính phức tạp của các nghiên cứu đang tiến hành. Chú ý quan tâm tới các chi tiết về kỹ thuật là cần thiết để đảm bảo rằng các kết quả chẩn đoán hình ảnh thần kinh là đáng tin cậy và đó cũng là trách nhiệm cơ bản của người thầy thuốc chuyên khoa Chẩn đoán Hình ảnh và Y học Hạt nhân. Tuy nhiên, các thầy thuốc lâm sàng cũng có thể nhận biết được các nhiễu ảnh và được cảnh báo về các giới hạn của phương pháp. Cho đến tận bây giờ, kết quả hình ảnh chẩn đoán thu được ở các bệnh nhân mất trí nhớ và ở các bệnh nhân sa sút trí tuệ là tương đối khác biệt nhau khi nghiên cứu so sánh giữa các nơi. Điều này hiện đang có chuyển biến nhờ những khởi xướng hình ảnh học thần kinh trong bệnh Alzheimer (Mueller và cs. 2005), qua một nghiên cứu cắt dọc tại nhiều trung tâm được tiến hành trên nhóm người có tuổi với nhân thức bình thường, trên nhóm có rối loạn nhân thức nhẹ, và nhóm bệnh Alzheimer giai

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đoạn sớm (AD). Sự khởi xướng là kết quả từ yêu cầu chuẩn hóa các chương trình khám xét hình ảnh thu được dành cho cộng hưởng từ và PET sử dụng các chương trình thăm khám khác nhau và các nhà sản xuất khác nhau, đồng thời tiến hành các phương pháp kiểm soát chất lượng hình ảnh với các nghiên cứu bộ chuẩn trực và các phương pháp xử lý hình ảnh có hiệu chỉnh về hình học và tín hiệu khác nhau. Dữ liệu thu được từ hình ảnh thần kinh học trong bệnh Alzheimer khởi phát là nguồn dữ liệu công khai sẵn có để đánh giá chất lượng các thăm dò (https://www.loni.ucla.edu/ida/login.jsp). Trang Web này cung cấp các chi tiết về kỹ thuật để khuyến khích tạo lập các tiêu chuẩn hình ảnh cho sa sút trí tuệ.

B. CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH THẦN KINH CẤU TRÚC

Trong các bệnh sa sút trí tuệ thường có thay đổi cấu trúc não. Chụp cắt lớp vi tính và chụp cộng hưởng từ dễ dàng chẩn đoán các khối u, các tổn thương đột quỵ, và các tổn thương tạo khối hay tổn thương hủy hoại khu trú, đồng thời ưu việt hơn so với chụp bể não phóng xạ trong xác định não úng thuỷ. Kết quả là hình ảnh chẩn đoán thần kinh cấu trúc nhanh chóng được chấp nhận nhưng vẫn chưa được sử dụng thường qui trong các đánh giá sa sút trí tuệ. Việc sử dụng CT và MRI để phát hiện các bệnh thoái hóa thần kinh còn gặp nhiều thách thức nhưng cũng đã đủ phát triển để cho thấy lợi ích sử dụng trong mục đích này.

I. LỰA CHỌN GIỮA CT VÀ MRI

CT và MRI cung cấp những thông tin tương tự nhưng không giống nhau về cấu trúc não (Hình 5-1).

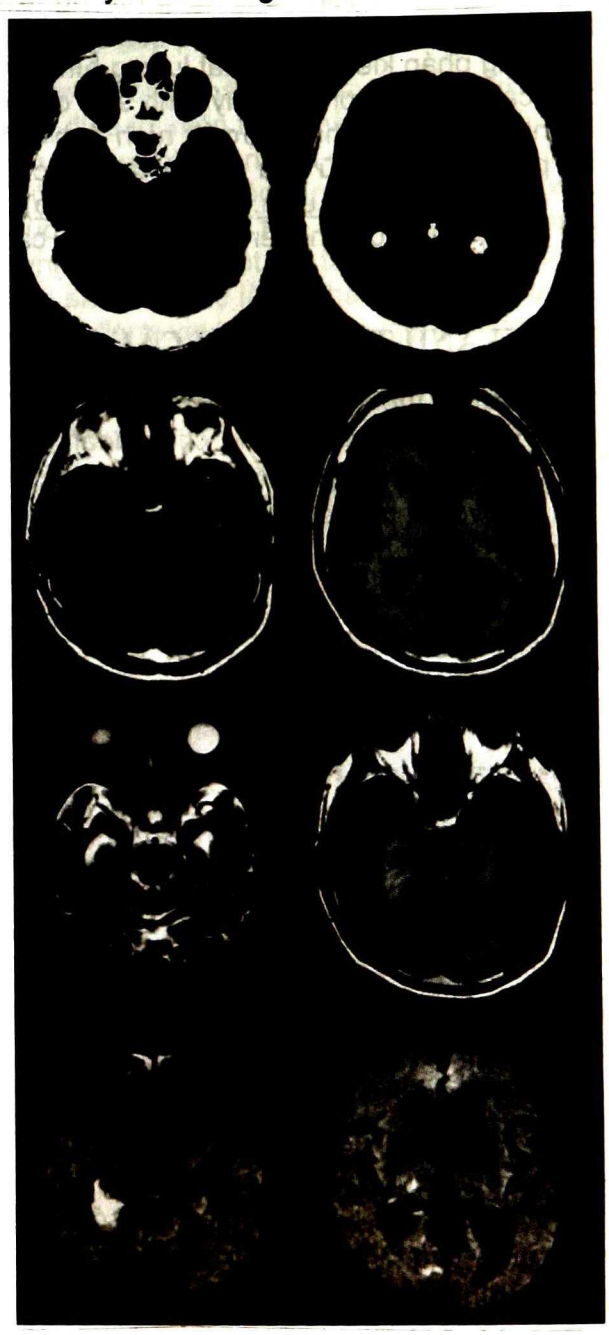
CT cung cấp các thông tin giải phẫu tương đối ưu thế hơn về xương, các vôi hóa, các não thất và các khe rãnh cuộn não. Do các tia X là các đường thẳng nên chụp CT xác định vị trí của các tổn thương não sẽ chính xác hơn và do đó thường được ưu tiên chỉ định trong các trường hợp chấn thương hay các áp dụng trong phẫu thuật định vị thần kinh (Neuronavigation).

Ngược lại, việc xác định kích thước và vị trí của cấu trúc não trong hình ảnh chụp cộng hưởng từ phụ thuộc vào tính chính xác của phép đo chênh từ và những hiệu chỉnh thích hợp để bù trừ cho các thay đổi chênh từ mà những điều này là khác nhau giữa các lần chụp. Áp dụng không thành công những hiệu chỉnh này một cách chính xác sẽ gây sai lạc méo mó về không gian.

Với hầu hết các ứng dụng trong sa sút trí tuệ, các ưu điểm của CT thường bị các hạn chế của nó lấn át. CT dễ tạo ra các hình ảnh nhiễu cứng xuất hiện cạnh các vật có độ cản quang cao, như xương thái dương chẳng hạn. Điều

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

này tạo ra các nhiễu ảnh hình dải tỷ trọng cao làm che đi các chi tiết về cấu trúc não ở phần dưới thùy thái dương và ở hố sau.



Hình 5-1. Chụp cắt lớp điện toán và các chuỗi xung chụp cộng hưởng từ xác định các tổn thương mạch máu và các tổn thương mất thể tích (teo não). Các hình ảnh cắt ngang CT (hàng trên cùng) và MRI (các hàng từ 2 đến 4) ở một bệnh nhân nam 82 tuổi được đưa tới khám do mất trí nhớ nặng. Gia đình bệnh nhân cho biết rằng các rối loạn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

trí nhớ của bệnh nhân xảy đến đột ngột vài ngày trước đó và các thầy thuốc cũng đã rất nghi vấn. Hình ảnh CT cho thấy rộng các rãnh cuộn não và rộng hệ thống não thất bên hai bên với tính chất cân xứng. Xương sọ và các vôi hóa ở vùng các đám rối mạch mạc và tuyến tùng có màu trắng sáng và dễ thấy. Không thấy tổn thương khối hay tổn thương mạch máu. Trên MRI, cấu trúc xương và vôi hóa không nhìn được rõ. Thay vào đó, tổ chức mỡ của da đầu tạo hình ảnh viền tăng tín hiệu phía ngoài của não nhìn thấy trên một số hình. Các hình ảnh T1W cho thấy các rãnh cuộn não rõ rệt hơn so với trên CT, và phân biệt rõ chất trắng - chất xám. Kích thước não thất cũng thấy tương tự, nhưng bờ viền quanh não được xác định rõ nét hơn so với trên ảnh CT. Hình ảnh T2W (hàng thứ 3 bên trái) cho thấy hình ảnh cấu trúc ít chi tiết hơn nhưng thấy rõ hình ảnh nước tự do gây tăng tín hiệu trong nhãn cầu và trong dịch não tủy (CSF): Tăng tín hiệu nhẹ của hồi hải mã bên phải trên ảnh T2W được thấy rõ ràng hơn trên ảnh Flair (hàng thứ 3 bên phải) trong đó tín hiệu dịch não tủy bị xóa đi. Tổn thương này đặc biệt được nhìn thấy rất rõ ràng trên ảnh chụp chuỗi xung khuếch tán (hàng 4). Kết luận, các nhồi máu gần đây gây hình ảnh tăng tín hiệu, một tổn thương nhồi máu cấp tại hồi hải mã bên phải và một vùng tổn thương nhỏ dạng chấm nốt ở đồi thị cùng bên đã xác nhận phản ảnh của gia đình bệnh nhân về sự mất trí nhớ đột ngột của người bệnh.

MRI có nhiều ưu thế trong đánh giá bệnh lý sa sút trí tuệ. Nó cho hình ảnh có độ phân giải và độ tương phản cao hơn, cho phép phân biệt chính xác phần chất xám và xác định được cấu trúc chất trắng tăng tín hiệu ở các mô não đang lão hóa. MRI cho phép thu được hình ảnh ba chiều của não một cách thường qui, cho phép nhìn theo cả bình diện trán (coronal) và bình diện đứng dọc (sagittal), cho cái nhìn tốt hơn về các vùng cấu trúc nhỏ của não, điều này rất quan trọng trong đánh giá nhận thức (ví dụ các hồi hải mã và các thể núm vú).

Bằng việc thay đổi các thông số kỹ thuật cũng có thể cho phép MRI phát huy các đặc tính đặc biệt của tính ái từ và từ đó cung cấp được các thông tin hình ảnh chính xác và chi tiết hơn so với khả năng này của CT.

Hơn nữa, MRI có thể được chỉ định nhiều lần mà không gây nguy cơ nhiễm xạ như với CT. Các thầy thuốc cũng đã được cảnh báo rộng rãi về mức tích lũy nhiễm xạ cao ở các bệnh nhân đã bị tiếp xúc qua các nghiên cứu lâm sàng, và sự tiếp xúc nguồn nhiễm xạ này đang ngày càng tăng lên (Brenner và Hall 2007).

Vì những lý do này, MRI có xu hướng được sử dụng hơn là CT trong các đánh giá sa sút trí tuệ nếu như không phải trường hợp có chống chỉ định. Phần lớn các thảo luận sau đây về hình ảnh cấu trúc do vậy sẽ tập trung vào MRI mặc dù thường thì CT có thể cho kết quả tương tự.

II. CÁC QUAN TÂM CHÚ Ý VỀ MẶT KỸ THUẬT

MRI tạo ra các hình ảnh làm tăng tối đa độ nhạy đối với các đặc tính đặc trưng của tổ chức mô đặc hiệu bằng cách thay đổi thời gian và phát lặp lại các chuỗi xung tần số Radio và thay đổi các thông số thu tín hiệu (ảnh 5-1).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các hình ảnh T1W và spin-echo là phù hợp nhất để phát hiện các tổn thương chất trắng.

Một số chương trình chụp đặc biệt có giá trị trong các đánh giá sa sút trí tuệ

- Các hình ảnh Flair làm nổi bật hơn các hình ảnh bất thường của chất trắng đã thấy trên ảnh T2W trong khi xóa đi các tín hiệu của dịch não tủy; điều này làm tăng độ tương phản bằng mắt nhìn và giúp phân biệt được đâu là các khoảng mao mạch giãn và đâu là vùng chất trắng bệnh lý.
- Các hình ảnh chuỗi xung khuếch tán (Diffusion) rất nhạy đối với phát hiện các thay đổi kín đáo về hàm lượng và độ khuếch tán nước trong mô não. Mức độ về hàm lượng nước và độ khuếch tán biến đổi sau tổn thương thiếu máu, do đó hình ảnh xung khuếch tán có thể được sử dụng để ước tính tuổi của các tổn thương mạch não. Hình ảnh khuếch tán cũng là phương pháp nhạy nhất để phát hiện bệnh lý dạng bọt.
- Các chuỗi xung nhịp được xây dựng để làm nổi bật các đặc tính cận từ của hemoglobin là nền tảng cho cộng hưởng từ chức năng và có thể phân biệt được các xuất huyết nhỏ thường được kết hợp trong bệnh lý mạch máu nhiễm bột với hình ảnh lão hóa bình thường.
- Xung hình ảnh chênh echo là chương trình khám hay được sử dụng nhất để xác định tổn thương chảy máu.
- Kinh nghiệm sử dụng chuỗi xung hình ảnh ái trọng (susceptibility-weighted) còn ít nhưng cho thấy nó thậm chí có độ nhạy có thể còn cao hơn (Haacke và cs.2007).

Các vật thể sắt từ tính là trở ngại chính và gây nguy cơ cho thăm khám MRI. Vì trường từ lực cao có thể kéo hút các vật thể chứa sắt vào trong máy chụp, nên các trung tâm hình ảnh thường nêu cao đề phòng tránh vô ý đưa các vật thể kim loại vào trong phòng chụp. Đây cũng có thể là một sự trở ngại chính, đặc biệt đối với các trường hợp bệnh nhân bị bệnh cấp tính. Đối với các bệnh nhân sa sút trí tuệ, các chống chỉ định thông thường nhất là những trường hợp bệnh nhân có bộ phận cấy ghép hoặc dị vật có chứa sắt từ tính. Đôi khi, các mảnh vụn kim loại ngoài ý muốn do chấn thương đã lâu cũng được phát hiện và có thể gây ra tương tác hình ảnh với mức độ không nhiều. Trong một số trường hợp khác khi khó xác định tiền sử bệnh nhân thì nên chụp X quang để sàng lọc kim loại trước khi cho bệnh nhân chụp MRI. Mặc dù đã có nhiều cải tiến, nhờ đó bệnh nhân với các khớp giả nhìn chung vẫn có thể được khám cộng hưởng từ một cách an toàn, tuy nhiên MRI vẫn là một sự mạo hiểm đối với các bệnh nhân mang máy tạo nhịp, mang một số loại van tim

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cơ học, những chỉ khâu chứa kim loại và một số dụng cụ phẫu thuật. Các hình xăm với thuốc nhuộm có chứa kim loại có thể gây bỏng da trong các máy cộng hưởng từ với từ lực lớn (trên 1.5 Tesla). Hơn nữa, các sản phẩm nha khoa và các vật thể bên ngoài bao gồm cả đồ trang sức, có thể gây méo mó biến dạng hình ảnh mức độ nặng, gây hình nhiễu, nên chúng cần được loại bỏ nếu có thể.

Một vấn đề khác, đặc biệt là đối với những người mắc chứng sợ không gian chật hẹp trong máy chụp (sợ cảm giác bị giam hãm trong lồng chụp). Vì hình ảnh thu được có chất lượng tốt nhất khi khoảng trống giữa bệnh nhân và nam châm là nhỏ nhất, do đó những hệ thống mở thường được ưa chuộng hơn. Chụp MRI đòi hỏi nhiều thời gian hơn chụp CT, do đó MRI có thể cần đến công tác an thần cho một số bệnh nhân nhất định, hoặc chụp CT có thể được khuyến cáo chỉ định cho nhưng bệnh nhân mắc chứng sợ lồng chụp MRI, hoặc có cử động không kiểm soát được hay bệnh nhân thiếu hợp tác.

III. CÁC CÂU HỎI CHẨN ĐOÁN LIÊN QUAN NHẤT TỚI HÌNH ẢNH THẦN KINH CẤU TRÚC

1. Có tổn thương khối choán chỗ không?

Mục đích sử dụng rõ ràng nhất của hình ảnh thần kinh cấu trúc là để xác định có tổn thương khối choán chỗ hay không. Những dấu hiệu thần kinh khu trú gợi ý về tổn thương não, như là liệt nhẹ nửa người, đột nhiên mất trường nhìn, hoặc thất ngôn, là những cơ sở cần thiết cho các chỉ định thăm khám CT hoặc MRI. Các u não, các tụ máu dưới màng cứng, và các áp xe não đều dễ xác định. Hầu hết các khối choán chỗ ở bệnh nhân có sa sút trí tuệ thường được phát hiện trong khi chụp não để đánh giá một dấu hiệu thần kinh khu trú nào đó hơn là được phát hiện trong đánh giá thông thường về sa sút trí tuệ.

Trường hợp ngoại lệ dễ nhận thấy nhất là ở nhóm người lớn tuổi với các thăm khám đánh giá thường bị chậm và không đầy đủ. Các trung tâm chẩn đoán hình ảnh thường tìm ra các tổn thương u não và tụ máu dưới màng cứng không được nghi ngờ trước đó trong khi các thầy thuốc lâm sàng thừa nhận một cách không hợp lý rằng đối với một bệnh nhân lớn tuổi bị bệnh Alzheimer thì không cần thiết phải quan tâm tới các khả năng khác, hoặc các thầy thuốc lâm sàng tin tưởng một cách không đúng rằng trước đó thế nào bệnh nhân cũng đã từng được chụp kiểm tra rồi. Thật may là những lỗi chẩn đoán như vậy ngày càng giảm.

CT hoặc MRI được cần đến khi có những thay đổi về hành vi hoặc nhân cách diễn ra một cách đột ngột từ khi bắt đầu tới khoảng giữa hoặc cuối của tuổi trung niên. Các tổn thương khối choán chỗ ở vùng trán thường là nguyên

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân của sa sút trí tuệ và chứng rối loạn hành vi nhưng ít khi có dấu hiệu thần kinh khu trú rõ ràng, do vậy bệnh nhân thường không được chụp não từ sớm. Hoặc, các biểu hiện triệu chứng rối loạn hành vi ở những bệnh nhân này khởi đầu có thể bị chẩn đoán nhầm với các rối loạn tâm thần thuần túy và khi đó chẩn đoán hình ảnh về não thường bị coi là không cần thiết.

Các tổn thương khối đặc biệt phải được nghĩ tới khi các triệu chứng sa sút trí tuệ nặng tiến triển tăng nhanh trong thời gian ngắn dưới 1 năm, trường hợp như vậy cần phải được đảm bảo bởi các kết quả thăm khám hình ảnh cẩn thận chu đáo. Mặc dù dường như rõ ràng rằng các tổn thương u thần kinh đệm, u lympho bào ở hệ thống thần kinh trung ương, hoặc tụ máu dưới màng cứng có thể nhanh chóng gây ra các rối loạn nhận thức, nhưng đôi khi rất khó khai thác được một bệnh sử chính xác và nhất quán về thời gian khởi phát triệu chúng.

2. Có bệnh lý mạch máu não không?

Đột quỵ và các bệnh lý mạch máu não khác thường gây ra rối loạn nhận thức và cũng là lý do chính để chỉ định thăm khám hình ảnh thần kinh trong đánh giá rối loạn nhân thức. Mặc dù về mặt truyền thống thì người thầy thuốc thường chỉ tìm kiếm một nguyên nhân đơn độc nào đó của sa sút trí tuệ, tuy nhiên bệnh lý mạch não thường cũng góp phần làm bệnh nặng thêm lên bên cạnh những nguyên nhân khác của bệnh lý sa sút trí tuệ. Những trường hợp sa sút trí tuệ hỗn hợp liên quan tới cả bệnh Alzheimer và bệnh lý mạch máu não ngày càng trở nên thường gặp hơn theo tuổi tăng lên của bệnh nhân và ngày càng trở thành mối quan tâm của sức khỏe cộng đồng khi dân số ngày một già đi (Langa và cs. 2004). Thực vậy, các bằng chứng gần đây cho thấy sa sút trí tuệ hỗn hợp là nguyên nhân hay gặp nhất trong mẫu nghiên cứu cộng đồng (Schneider và cs. 2007). Chẩn đoán Hình ảnh cấu trúc mà đặc biệt là MRI khá nhạy với bệnh lý mạch não, vì vậy yêu cầu chính mà lâm sàng đặt ra là phải xác định được mức độ của những tổn thương được tìm thấy. Khoảng 30% người cao tuổi có các nhồi máu ổ khuyết hoặc nhồi máu vỏ não mà không có biểu hiện lâm sàng (Longstreth và cs. 1998).

Lý tưởng mà nói, sự phù hợp trên lâm sàng có thể được xác định bởi tương quan giữa các triệu chứng với tuổi và vị trí của tổn thương. Ví dụ, một bệnh nhân bị sa sút trí tuệ với biểu hiện chính là rối loạn ngôn ngữ, có thể hy vọng tìm được các tổn thương mạch máu não ở bán cầu trái. Xem xét cẩn thận tất cả các dữ liệu hình ảnh và so sánh những dữ liệu thu được với các hình ảnh trên các xung cộng hưởng từ khác nhau sẽ làm tăng độ nhạy trong phát hiện các tổn thương mạch não và ước đoán được tuổi của các tổn thương (xem ảnh 5-1). Tuy nhiên, các bất thường hình ảnh liên quan với sa

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

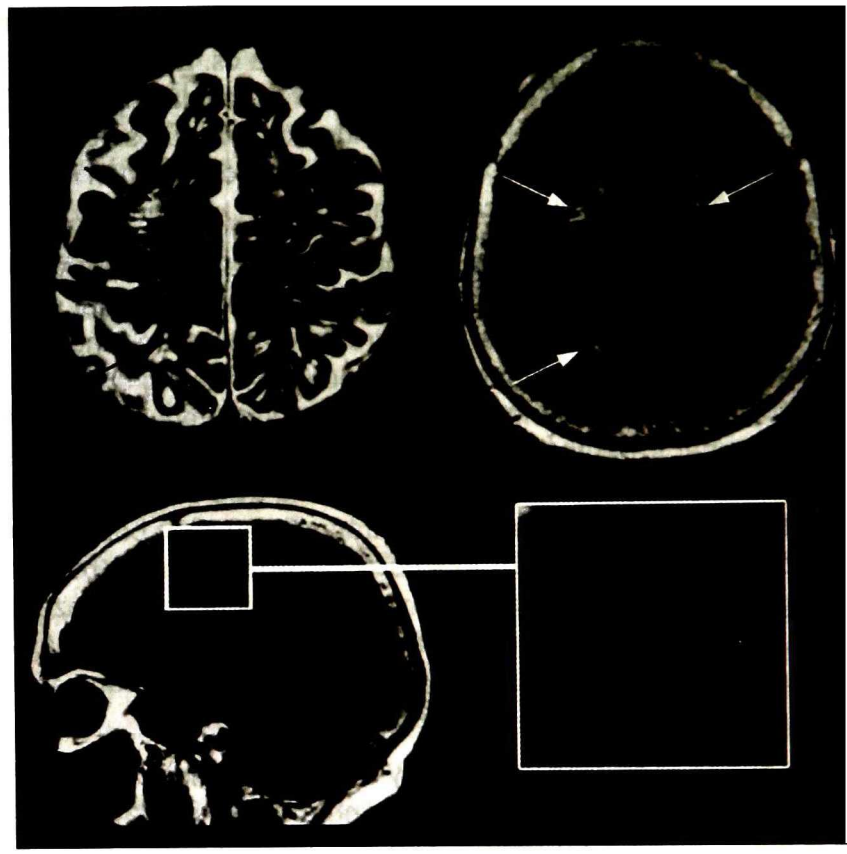
sút trí tuệ có thể rất khó. Tiền sử có thể không đầy đủ và các nhồi máu thường không có triệu chứng (Price và cs. 1997; Vermeer và cs. 2002). Sự hồi phục của cảm giác và vận động thực thể có thể làm che mờ đi các dấu hiệu của đột quỵ tại thời điểm đánh giá sa sút trí tuệ. Hơn nữa, mức độ nặng của sa sút trí tuệ có thể là rào cản cho một thăm khám lâm sàng đánh giá một chi tiết thần kinh nào đó và làm cho không thể phát hiện được các tổn thương thần kinh kín đáo.

Phạm vi của các tổn thương mạch máu liên quan mật thiết với lâm sàng và cần được mô tả đầy đủ trong phần đọc kết quả hình ảnh. Một số lượng lớn các ổ nhồi máu và bất thường chất trắng trên diện rộng làm tăng khả năng đó là nguyên nhân của sa sút trí tuệ. Những ghi chép lâm sàng cho dù rất thường xuyên đi chăng nữa cũng không giúp phân biệt được một cách tối thiểu giữa các bất thường chất trắng thể lan tỏa và thể hội tụ. Độ nhạy cao của MRI với sự thay đổi của hàm lượng nước dẫn tới làm tăng ước đoán mức độ lâm sàng của các bất thường tăng tín hiệu của chất trắng ở sâu. Các bất thường về chất trắng là thường gặp ở người lớn tuổi và nên được đánh giá một cách đúng đắn vì không phải tất cả các bất thường đó đều là bệnh lý (Fazekas và cs. 1993). Ví dụ, hiện tượng mở rộng khoảng quanh mạch máu sẽ gây hình ảnh tăng tín hiệu trên ảnh T2W nhưng có thể phân biệt được bằng hình ảnh tín hiệu thấp trên xung Flair (hình 5-2).

Bệnh thoái hóa thần kinh có thể gây các bất thường chất trắng từ thoái hóa Waller và có thể được phân biệt với bệnh mạch nhỏ. Mặc dù sự mở rộng của vùng chất trắng tăng tín hiệu không nhất thiết đòi hỏi phải gây ra triệu chứng lâm sàng, một nhóm các nhà nghiên cứu đã nhất trí kết luận rằng trường hợp tăng tín hiệu bất thường tới ít nhất 25% chất trắng thì cần được chẩn đoán lâm sàng về sa sút trí tuệ nguồn gốc mạch máu (Román và cs.1993).

Vị trí của các tổn thương mạch máu cũng quan trọng. Thậm chí những nhồi máu nhỏ ở vùng đồi thị cũng gây tổn thương rối loạn nhận thức (Mungas và cs. 2001). Tương tự như vậy, nhận thức cũng có thể không bị ảnh hưởng gì khi có tăng tín hiệu chất trắng ở vùng tiết cholin (Bocti và cs. 2005; Selden và cs. 1998). Các sợi tiết cholin bắt nguồn từ các hạch nền (hạch đáy) của Meynert và tỏa ra theo hình nan quạt khi đi lên, một đường theo đường viền cuộn não trong và một đường chạy phía ngoài qua bao ngoài tới trung tâm bầu dục ở cạnh vùng giáp ranh giữa chất trắng và chất xám (xem hình 5-3).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

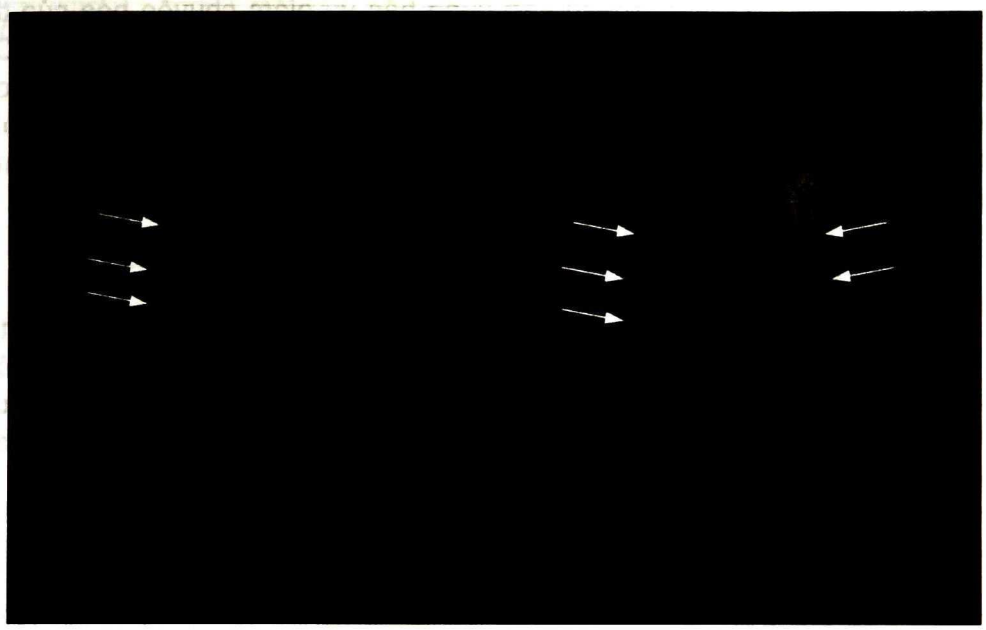


Hình 5-2 Các hình ảnh tăng tín hiệu chất trắng gây ra bởi giãn các khoảng quanh mạch máu. Hình ảnh T2W (hàng đầu, bên trái) cho thấy nhiều vùng tăng tín hiệu trong chất trắng. Mặc dù giống với hình ảnh biến đổi của chất trắng trong bệnh lý vi mạch nhưng những hình ảnh này có xu hướng thành hình dải và hình ảnh Flair (hàng trên cùng, bên phải) cho thấy rất nhiều các hình tăng tín hiệu này có vùng trung tâm thấp tín hiệu do hiện tượng tín hiệu dịch não tủy trong khoảng cạnh mạch máu bị xóa (các mũi tên). Các đặc điểm rõ rệt này cũng xuất hiện ở trong các ảnh xung T1W đứng dọc (hàng cuối). Các khoảng cạnh mạch máu có hình dải, chạy thẳng góc với bề mặt não theo đường thâm nhập của các mạch máu (xem hình ảnh lồng ghép phóng to ở bên phải). Các vùng giảm tín hiệu ở phía sau các vùng viền quanh não thất (hình ảnh lồng ghép bên trái) có đặc tính phân bố rải rác của bệnh mạch nhỏ.

Vị trí của các tổn thương mạch máu cũng quan trọng. Thậm chí những nhồi máu nhỏ ở vùng đồi thị cũng gây tổn thương rối loạn nhận thức (Mungas và cs. 2001). Tương tự như vậy, nhận thức cũng có thể không bị ảnh hưởng gì khi có tăng tín hiệu chất trắng ở vùng tiết cholin (Bocti và cs. 2005; Selden và cs. 1998). Các sợi tiết cholin bắt nguồn từ các hạch nền (hạch đáy) của Meynert và tỏa ra theo hình nan quạt khi đi lên, một đường theo đường viền

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cuộn não trong và một đường chạy phía ngoài qua bao ngoài tới trung tâm bầu dục ở cạnh vùng giáp ranh giữa chất trắng và chất xám (xem hình 5-3).



Hình 5-3. Các tăng tín hiệu chất trắng mang tính định khu. Vị trí của các bất thường chất trắng ở bệnh nhân nữ 75 tuổi này có thể giải thích được hiện tượng mất trí nhớ nhẹ của bệnh nhân. Các lát cắt ngang trên xung Flair cho thấy các dải tăng tín hiệu song song với viền ranh giới chất xám – chất trắng, trùng với sự phân bố đường đi của các bó dải tiết cholin đi lên trong bao ngoài cùng (các mũi tên). Hình ảnh cũng cho thấy tổn thương "viền bao" các sừng trán và sừng sau của các não thất bên, cũng thường được quan sát thấy ở những người có nhận thức bình thường và ít có tầm quan trọng rõ rệt trên lâm sàng.

Bằng chứng bệnh mạch não trên hình ảnh thần kinh là chưa đủ để loại trừ bệnh Alzheimer. Bệnh lý Alzheimer thường là yếu tố nguyên nhân đầu tiên dẫn tới sa sút trí tuệ ở người lớn tuổi có tồn tại các tổn thương mạch não (Fein và cs. 2000), và có khoảng 30% các bệnh nhân bị Alzheimer có tổn thương nhồi máu não khi mổ tử thi (Gearing và cs. 1995). Khi một người có tổn thương mạch não lan rộng, bệnh Alzheimer có thể được chẩn đoán một cách tin cậy nếu biểu sa sút trí tuệ tiến triển tăng dần trong khi các tổn thương mạch não không thay đổi. Hình ảnh MRI sử dụng chuỗi xung chênh echo chỉ ra các vi xuất huyết vùng vỏ não trong bệnh lý mạch não nhiễm amyloid và có thể cung cấp các bằng chứng gián tiếp của AD (Viswanathan và Chabriat 2006).

Mặc dù MRI phát hiện rất tốt các tổn thương mạch não, PET với đồng vị F18 (FDG-PET) cũng có thể giúp xác định hậu quả về nhận thức của các tổn thương này. Đột quỵ nhồi máu thường gây các bất thường chuyển hóa và

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phạm vi có thể rộng hơn so với trên hình ảnh cấu trúc do mất các đầu mút thần kinh ly tâm ở xa. Ví dụ, một tổn thương nhồi máu chỉ ở đồi thị nhưng có thể gây giảm chuyển hóa của vỏ não cùng bên và giảm chuyển hóa của tiểu não bên đối diện, phản ánh vị trí của đường đồi thị (Pappata và cs.1990). Các hiệu ứng chuyển hóa từ xa có ý nghĩa lâm sàng quan trọng, và định khu của chúng sẽ phản ánh được loại thiếu hụt nhận thức quan sát thấy. Giảm thiểu chuyển hóa vỏ não là dấu hiệu dự báo có giá trị nhất cho biết liệu ổ nhồi máu vùng dưới vỏ có gây sa sút trí tuệ hay không (Kwan va cs.1999).

3. Não thất có rộng không?

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 0,30.

Rộng não thất có thể bị gây ra bởi bất thường về lưu thông dịch não tủy hoặc do teo não (tràn dịch não thụ động). Rối loạn lưu thông dịch não tủy không phải là nguyên nhân thường gặp trong sa sút trí tuệ nhưng lại được xác định một cách tin cậy trên hình ảnh CT và MRI. Cả tràn dịch não tắc nghẽn hay tràn dịch não lưu thông đều gây ra tình trạng tăng áp lực nội sọ, và bệnh nhân có biểu hiện đầu đầu kèm suy giảm nhận thức.

Trong trường hợp tràn dịch não tắc nghẽn, hệ thống não thất phình ra tiến tới gây tắc dòng chảy của dịch não tủy. Sự tắc nghẽn này thông thường xảy ra ở cống não, gây giãn một cách không tương xứng não thất III và các não thất bên. Dòng chảy của dịch não tủy qua cống não có thể đo được một cách chính xác bằng MRI, thậm chí cho phép phát hiện tắc nghẽn bán phần. MRI cũng có thể xác định được những thay đổi của nước trong tổ chức não quanh não thất nhờ xác định được dòng dịch chuyển của nước não tủy qua màng nội tủy.

Hình ảnh thần kinh cấu trúc là thiết yếu trong việc xác định trường hợp tràn dịch não có áp lực bình thường, nguyên nhân gây ra tam chứng: sa sút trí tuệ nhẹ, mất dáng đi, và són tiểu, trả lời được vấn đề đặt ra là có cần phải dẫn lưu não thất hay không (xem bảng 5-3). Dòng chảy của dịch não tủy trong não thất không bị nghẽn trong trường hợp tràn dịch não có áp lực bình thường, do vậy tất cả các não thất đều giãn rộng giống nhau.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 5-3. Các bất thường hình ảnh cấu trúc trong tràn dịch não với khả năng với áp lực bình thường

Yêu cầu tìm

1. Dấu hiệu mở rộng não thất không hoàn toàn do teo não hay do rộng não thất bẩm sinh (chỉ số Evan > 0.3 hoặc phép đo so sánh)
2. Không thấy tắc nghẽn đại thể đối với lưu thông dịch não tủy
3. Ít nhất có một trong các dấu hiệu sau:
   a. Rộng các sừng thái dương của các não thất bên không hoàn do teo hồi hải mã
   b. Góc thể trai bằng hoặc trên 40 độ
   c. Có bằng chứng của thay đổi hàm lượng nước của mô não, bao gồm những thay đổi tín hiệu quanh não thất trên CT và MRI không phải do những biến đổi thiếu máu nguồn gốc vi mạch hay mất myelin
4. Thấy dòng chảy trống tín hiệu của cống não hoặc não thất IV trên MRI

Các dấu hiệu khác được coi giúp ích cho chẩn đoán

1. Nếu có một nghiên cứu hình ảnh não đã được tiến hành trước khi khởi phát triệu chứng bệnh cho thấy kích thước não thất nhỏ hơn hoặc không thấy hình ảnh tràn dịch não.
2. Chụp bể não bằng nuclide phóng xạ thấy chậm đào thải vết phóng xạ khỏi các bán cầu não sau 48 đến 72 giờ.
3. Nghiên cứu MRI động hoặc bằng kỹ thuật khác thấy tăng lưu lượng dòng chảy não thất
4. Chụp SPECT với acetazolamide cho thấy giảm tưới máu quanh quanh não thất và không thay đổi với acetazolamide

Ghi chú: MRI = magnetic resornance imaging; SPECT = single photon emission computer tomography. *Nguồn:* Được cập nhật từ Relkin và cs. 2005.

Nhiều tiêu chí hình ảnh đã được đề xuất như là yếu tố dự đoán khả năng phẫu thuật dẫn lưu não thất, nhưng chưa có tiêu chí nào được thấy là đáng tin cậy (Relkin và cs. 2005). Vấn đề chính là để thấy rằng rộng não thất không hoàn toàn có thể qui cho tại teo não. Hệ quả là, rộng não thất nếu có mức độ nhiều hơn là rộng các khe rãnh cuộn não với tính chất không tương xứng.

Hình ảnh chụp SPECT cũng có thể đóng góp cho chẩn đoán tràn dịch não áp lực bình thường khi nuclide phóng xạ được tiêm vào khoang dưới nhện sau khi chọc dò tuỷ sống mà không được đào thải hết sau 48-72 giờ.

Rộng não thất do tràn dịch não không tắc nghẽn là một đặc điểm rất thường gặp của bệnh Alzheimer và các bệnh sa sút trí tuệ khác. Trong những bệnh này, tất cả các não thất giãn rộng tỷ lệ với mức độ giãn của các khe rãnh

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cuộn não. Thật không may là liên quan giữa rộng não thất và kích thước của các khoang rãnh cuộn não hiện vẫn chỉ là những đánh giá mang tính chủ quan thuần túy. Tuy nhiên, khi các khe rãnh cuộn não rộng một cách nổi bật thì teo não dường như chính là nguyên nhân của rộng não thất và như vậy là cơ sở cho các phân tích sâu hơn để xác định đường hướng của teo não.

4. Giảm thể tích não toàn thể hay khu trú?

Giảm thể tích não do teo não được thấy trong mổ tử thi ở bệnh nhân bệnh Alzheimer và ở 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. Sự phát triển của CT ngày nay cho phép dễ dàng nhìn thấy teo não ở các bệnh nhân còn sống, nhưng các nghiên cứu chẩn đoán ban đầu trước đây thật đáng thất vọng. Điều này nhanh chóng trở thành quan niệm rằng tuổi của một người là yếu tố quan trọng để xác định thể tích của não và cần phải được chú trọng.

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 (Gado và cs. 1982).

Sự suy giảm thể tích não theo tuổi tiếp tục là một thách thức lớn. Việc đọc kết quả bằng mắt nhìn dựa trên đánh giá chủ quan về thể tích toàn bộ của não có phù hợp với tuổi hay không cũng thay đổi tương đối từ người đọc này sang người đọc khác, được áp dụng không nhất quán và không đáng tin cậy. Khi trên hàng loạt hình ảnh chụp đã có sẵn, sự mở rộng lan tỏa của khoang dịch não tủy (khoang màng não) tiến triển nhanh chỉ trong hơn 1 năm hoặc 2 năm cũng làm cho chẩn đoán và nghi ngờ AD trở nên dễ dàng hơn (Luxenberg và cs. 1987). Tuy nhiên, với mục đích chẩn đoán, các khám xét chụp lại trong cùng một khoảng thời gian chỉ cung cấp thêm tương đối ít thông tin về những thay đổi trong nhận thức.

Những nghiên cứu lâm sàng điển hình về MRI đòi hỏi những hình ảnh trên một bình diện có độ phân giải cao hơn so với các hình ảnh khác để tăng tỷ lệ giữa tín hiệu và nhiễu động và thường có các khoảng trống để tăng tốc thời gian ghi hình. Tuy nhiên, có thể thu được các ảnh đồng đơn vị thể tích bao gồm các yếu tố hình ảnh liền kề nhau với kích thước tương đương nhau trên tất cả các hướng. Các hình ảnh đồng đơn vị thể tích cho phép mô tả tốt hơn về giới hạn viền bờ giữa dịch não tủy, tổ chức não và xương sọ, và do vậy có thể tính được chính xác thể tích não. Phép đo hình thái dựa trên thể tích với sự trợ giúp của máy tính có thể giúp phân biệt được các bệnh nhân Alzheimer với những người không bị sa sút trí tuệ, và thậm chí với cả các bệnh nhân rối loạn nhận thức nhẹ (Chestalet và cs. 2000; Frisoni và cs. 2002). Tuy nhiên, độ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán với cách tiếp cận này vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ để được lâm sàng chấp nhận.

Thay đổi thể tích trong những vùng đặc biệt của não có thể được xác định một cách đáng tin cậy bằng cả hai phương pháp chủ quan và định lượng. Bệnh lý cũng có thể được định khu trong một số bệnh sa sút trí tuệ mà sự teo não khu trú thường dễ được nhận thấy, đặc biệt khi các triệu chứng có mức độ nặng. Teo nhân đuôi là đặc trưng của bệnh Huntington và thấy rõ nhất trên các lát cắt bình diện trán. Chứng liệt trên nhân tiến triển gây teo não giữa và cầu não, thường biểu hiện rõ trên các lát cắt đứng dọc trên ảnh chụp cộng hưởng từ và có thể được dùng để phân biệt với hội chứng Parkinson (Cosottini và cs. 2007).

Nếu teo não khu trú đã rõ ràng thì có thể giúp cho khẳng định chẩn đoán nghi ngờ trước đó, nhưng độ nhạy có thể không được cao trong giai đoạn đầu của bệnh. Do kích thước não biến thiên một cách đáng kể tùy thuộc giới tính và tuổi, nên hai yếu tố này cần phải được tính đến, đặc biệt là khi đánh xác giá định khối lượng thể tích não.

Những thay đổi bệnh lý sớm nhất trong bệnh Alzheimer xảy ra ở vỏ não thùy khứu trong, ở hạnh nhân và vùng hồi hải mã (Braak và cs. 1991). Do đó không có gì ngạc nhiên khi bệnh Alzheimer gây giảm thể tích phần trong thùy thái dương và thấy rõ trên hình ảnh chụp MRI. Các hình ảnh cắt theo bình diện trán cho phép nhìn thấy rõ nhất vùng hải mã và nên được sử dụng thường qui trong đánh giá sa sút trí tuệ (xem hình 5-2).

Độ phân giải của MRI cũng cho phép đánh giá được một số cấu trúc đặc biệt trong phần phía trong thùy thái dương. Các cấu trúc phần trong thùy thái dương ở từng cá thể có thể được vẽ phác họa bằng tay với độ tin cậy cao nhưng công việc này khá đơn điệu và mất thời gian, ít có giá trị ứng dụng lâm sàng.

Một số phương pháp tự động để đánh giá thể tích hồi thái dương trong đã được nghiên cứu phát triển, nhưng chưa phương pháp nào được áp dụng rộng rãi và những nghiên cứu đánh giá đa trung tâm vẫn là cần thiết.

May mắn là, kích thước hải mã sẵn thấy trên các ảnh chụp MRI theo bình diện trán, và một số nghiên cứu phát hiện ra rằng sự đánh giá bằng mắt nhìn có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với quá trình lão hóa bình thường (Scheltens và cs. 2002). Ví dụ, một thang điểm định tính từ 0 đến 4 sử dụng các mốc dựa trên độ rộng của rãnh mạch mạc, độ rộng của sừng thái dương, và chiều cao của móc hải mã đã đạt được kết quả với độ đặc hiệu tới 90% mặc dù độ nhạy chỉ có 41%.

Teo hồi thái dương trong có thể giúp xác định được trong số các bệnh nhân có sa sút trí tuệ nhẹ, những bệnh nhân nào sẽ tiến triển thành sa sút trí tuệ thực sự (Visser và cs. 2002).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sa sút trí tuệ trán-thái dương (FTD) cũng gây teo não khu trú, đặc biệt liên quan tới vùng trán trên và vỏ não phần trước thùy thái dương (Boccardi và cs. 2003). Đôi khi, teo não khu trú ở những vùng này khá rõ ràng khi đánh giá bằng mắt. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của các dấu hiệu này ở các cá thể người bệnh lại chưa được chứng minh, và vẫn chưa rõ ràng một điều là mức độ tần suất teo não khu trú rõ ở thời điểm đánh giá ban đầu. Do khối lượng thể tích các vùng của não tương đối biến thiên trong quần thể, nên những bất thường khu trú sẽ chỉ có được ý nghĩa bệnh lý rõ ràng hơn khi chúng trở nên rõ rệt hơn theo thời gian (xem hình 5-4).

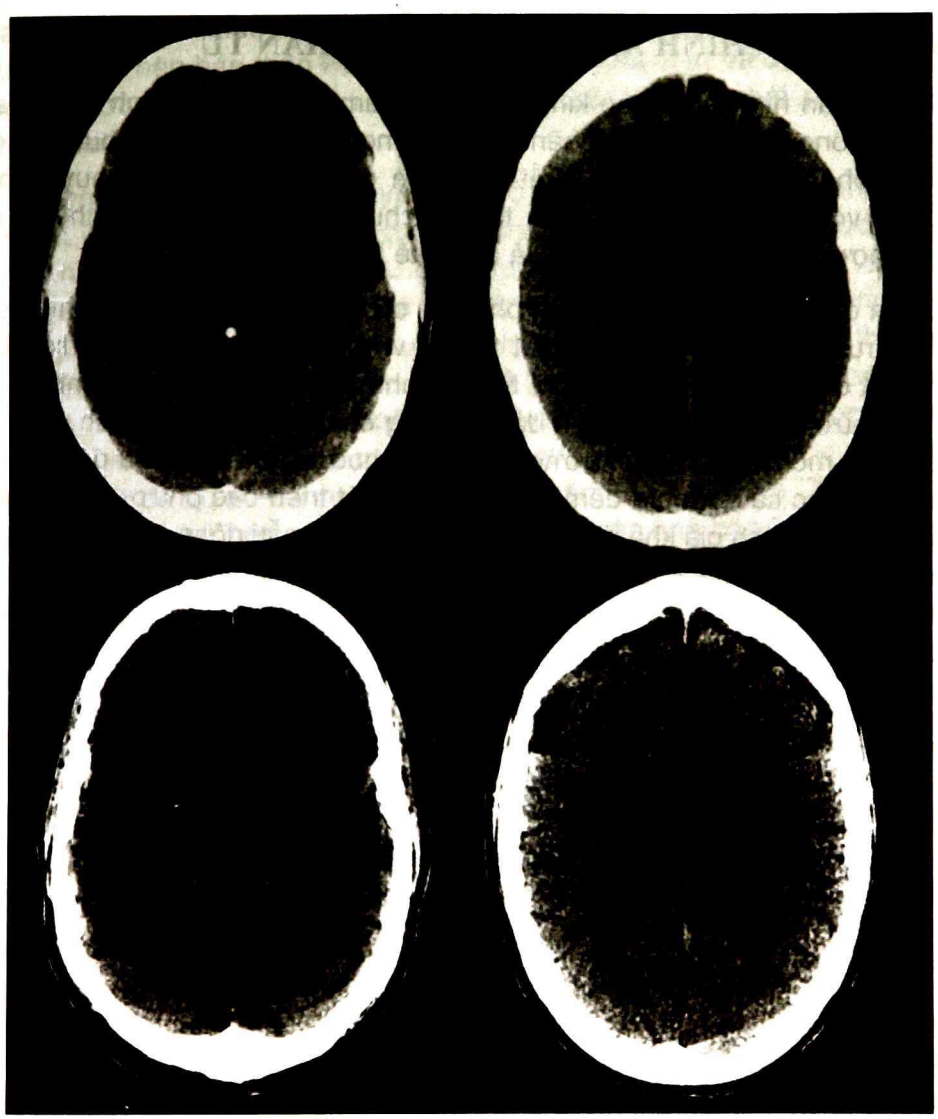
Gần đây, phương pháp đo tự động thể tích vùng trán và vùng thái dương được dùng thường xuyên hơn là các phương pháp đo độ dày vỏ não, và đã chỉ ra những bất thường đặc trưng tương ứng với lâm sàng của các hội chứng sa sút trí tuệ trán – thái dương (Du và cs. 2007).

Ở các bệnh nhân có chứng thất ngôn thể không lưu loát, teo não thường không cân xứng hai bên, chủ yếu liên quan tới các vùng ngôn ngữ (Gorno-Tempini và cs. 2004).

Các phép đo định lượng teo não khu trú giúp phân biệt giữa các nhóm bệnh nhân sa sút trí tuệ trán – thái dương, nhóm bệnh Alzheimer và nhóm người có nhân thức trí tuệ bình thường.

Một điều quan trọng cần nhớ là SSTT thuỳ trán thái dương cũng gây teo hải mã và hạnh nhân (Boccardi và cs. 2002, 2003). Hậu quả là, teo hồi thái dương trong khả năng không phải một dấu hiệu tin cậy giúp phân biệt bệnh Alzheimer với SSTT thuỳ trán thái dương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 5 – 4. Teo não khu trú tiến triển. Bệnh nhân nữ này có các vấn đề về trí nhớ, lần đầu tiên được chú ý không lâu sau một tai nạn xe máy mức độ nhẹ xảy ra vào 2 năm trước những thăm khám đánh giá đầu tiên được thực hiện ở tuổi 84. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính lần đầu (hàng trên cùng) cho thấy các khe rãnh cuộn não vùng vỏ não trán dường như khi đó rộng hơn nhưng đã được coi là không có ý nghĩa chắc chắn và có thể là do chấn thương sọ não trước đó của bệnh nhân. Khi đó sự sụt giảm trí nhớ của bệnh nhân vẫn tồn tại ở mức độ nhẹ và các triệu chứng không tiến triển như mong đợi, 6 năm sau một chụp cắt lớp vi tính nữa đã được thực hiện (hàng cuối). Teo não đã tiến triển tăng lên và rõ ràng nổi trội ở vùng thùy trán hai bên. Đánh giá lại (hồi cứu) thấy rõ ràng sự tàn tật chính của bệnh nhân là do những biến đổi tính cách và sự lãnh đạm sâu sắc hơn là do mất trí, các triệu chứng rất phù hợp với SSTT thuỳ trán–thái dương.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

C. CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH THẦN KINH PHÂN TỬ

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh phân tử thăm dò đặc tính sinh hóa của tổ chức não thông qua bộc lộ sự phân bố số lượng dấu tích các loại thuốc có gắn hoạt tính phóng xạ được sản xuất để tham gia vào quá trình chuyển hóa, tương tác với các men và các yếu tố vận chuyển, chiếm các thụ thể tế bào hoặc kết hợp với các protein trong và ngoài tế bào.

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh phân tử có thể đánh giá các dấu hiệu sinh hóa đặc trưng của các bệnh sa sút trí tuệ vì những dấu hiệu này diễn biến xuyên suốt quá trình của mỗi bệnh. Những phương pháp này rất mạnh nhưng cũng rất phức tạp. Mỗi chất đánh dấu thường chỉ có những đặc tính duy nhất có thể được mô tả bởi một phương trình toán học phản ánh "mẫu động" được sử dụng để đọc các bức xạ đếm được. Việc phát triển các phương pháp tổng hợp tối ưu, việc đánh giá khả năng ứng dụng của các mẫu động, và thực hiện các nghiên cứu đánh giá giá trị cần thiết trong ứng dụng lâm sàng thường mất tới một thập kỷ hoặc hơn để hoàn thành. Hậu quả là, chỉ có một số ít trong nhiều chiến lược chẩn đoán hình ảnh phân tử đã đến được với thực hành lâm sàng.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh phân tử đo lưu lượng dòng máu và đo mức độ chuyển hóa thường có vai trò tương đương nhau trong các bệnh sa sút trí tuệ, và cũng là những phương pháp hình ảnh phân tử đã được thiết lập nhiều nhất. Hình ảnh phân tử về hoạt động sinh dopamine và tạo chất dạng bột cũng mang lại những hứa hẹn lâm sàng rất lớn cho công tác điều trị sa sút trí tuệ.

I. LỰA CHỌN GIỮA PET VÀ SPECT

Khác biệt cơ bản giữa PET và SPECT là ở các đồng vị phóng xạ được sử dụng trong hai phương pháp. Trang thiết bị khác nhau và các thuật toán xử lý số liệu thu được cũng khác nhau được yêu cầu để có thể phát triển thu được những hình ảnh tối ưu từ các chất đánh dấu phát bức xạ positron và các chất đánh dấu phát bức xạ tia gamma.

Các dược chất phóng xạ có giá trị khi chúng có cùng các đặc tính tương đồng như các chất được đánh dấu. Các đồng vị phát positron chủ yếu được sử dụng trong PET (ví dụ Fluorine 18 và carbon 11) được gắn vào các dược chất và các chất hiện hữu tự nhiên một cách dễ dàng hơn nhiều mà không làm thay đổi các hoạt động sinh học, so với phần lớn các đồng vị phát photon đơn thường được dung hiện nay trong SPECT (Technitium 99m và Iode 131).

Do vậy, việc đọc kết quả và phát triển các mẫu động định lượng các chất đánh dấu trong phương pháp PET dễ dàng hơn nhiều so với SPECT. Hơn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nữa, vì quá trình triệt tiêu positron sản sinh ra hai loại tia gamma có hướng ngược nhau nên bản thân PET cho giá trị định khu vị trí và độ phân giải không gian tốt hơn là SPECT, vốn chỉ dựa trên hiện tượng phát photon đơn (tia gamma đơn).

Những khác biệt về lý thuyết này có ý nghĩa quan trọng trong thực tiễn. Hầu hết các chất đánh dấu được sử dụng trong SPECT để đo tưới máu não, trong khi đó các chất đánh dấu được dùng trong PET là để đo chuyển hóa đường glucose. Mặc dù mức độ chuyển hóa glucose thường song hành với mức độ tưới máu não, nhưng sự hấp thụ glucose liên quan mật thiết hơn tới hoạt động của tế bào thần kinh. Kết quả là, độ chính xác chẩn đoán của PET cao hơn SPECT trong chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các sa sút trí tuệ do mạch máu (Messa và cs. 1994). Trước đây, SPECT được sử dụng rộng rãi hơn PET do được bồi hoàn tốt hơn và sẵn có nhiều hơn. Tuy nhiên, ngày nay khi PET đã trở nên phổ biến và hay được các nhà bảo hiểm bồi hoàn hơn thì những ưu thế kỹ thuật cũng hàm chứa một điều là PET dường như sẽ dần thay thế SPECT trong các đánh giá sa sút trí tuệ. Các bàn luận về sau trong hình ảnh phân tử chủ yếu sẽ tập trung vào PET.

II. NHỮNG QUAN TÂM VỀ MẶT KỸ THUẬT

Những thay đổi trong các quá trình sinh học được đo đếm bởi hình ảnh phân tử diễn ra ở mức tế bào và có thể không phụ thuộc vào những thay đổi cấu trúc hay phản ánh những thay đổi cấu trúc. Hệ quả là, các kết quả từ chụp cắt lớp vi tính hay cộng hưởng từ là độc lập đối với tính chính xác trong đọc kết quả các chẩn đoán hình ảnh phân tử.

Nhiều hệ thống máy chụp PET hiện nay đã tích hợp với máy chụp cắt lớp vi tính để trộn các hình ảnh cấu trúc và phân tử. Không giống như các thăm khám hình ảnh cấu trúc, việc đọc kết quả PET và SPECT cần phải tính tới nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng tới hoạt động và sự phân bố của các phức hợp phóng xạ. Ví dụ, lưu lượng máu não và mức độ chuyển hóa của mô não bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng thuốc của bệnh nhân, bởi điều kiện môi trường trong phòng chụp, bởi những yếu tố phụ thuộc vào người bệnh như sự mở mắt hay nhắm mắt, và có thể phụ thuộc vào cả những hoạt động suy nghĩ của người bệnh. Do vậy, đối với chẩn đoán hình ảnh phân tử thì tình trạng trong lúc thăm khám và việc sử dụng thuốc phải được ghi chép lại và phải được kiểm soát một cách cẩn thận.

Để giảm tính biến thiên chủ quan, các dữ liệu hình ảnh phân tử thường được "chuẩn hóa bình thường" hoặc được hiệu chỉnh bằng cách so sánh với giá trị trung bình trong một hình ảnh hoặc trong một vùng não đặc biệt. Khi

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

điều này được thực hiện, không thể xác định được tỷ lệ tuyệt đối của các phản ứng hóa sinh, mà chỉ xác định được giá trị trong một vùng của não tương quan với một vùng khác. Tuy nhiên, liên quan phân bố của các chất đánh dấu phóng xạ cũng đủ cơ sở cho việc đánh giá thăm khám hầu hết các biến đổi bệnh. Đối với chuyển hóa đường glucose trong SSTT, không có một vùng chuẩn bình thường một cách lý tưởng, nhưng cầu não dường như là phù hợp nhất bởi vì chuyển hóa glucose ở cầu não được bảo toàn cao nhất trong bệnh Alzheimer (Minoshima và cs. 1995).

III. CÁC CÂU HỎI LIÊN QUAN ĐẾN CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH THẦN KINH PHÂN TỬ

1. Nơi nào 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 (Mata và cs. 1980).

Hình ảnh chụp PET sử dụng FDG sau 20 đến 30 phút tiêm đồng vị phóng xạ phản ánh hoạt động của não. Do đó, những hình ảnh này có thể được dùng để đánh giá những đáp ứng của người bệnh đối với một yêu cầu được thực hiện tái lặp trong giai đoạn hấp thụ của nghiên cứu. Tuy nhiên, đối với các nghiên cứu lâm sàng, những người tham gia thử nghiệm thường được yêu cầu giữ im lặng trong một phòng tối. Ở những người có nhận thức bình thường, chuyển hóa của não bộ diễn ra mạnh nhất tại hạch đáy/nền, đồi thị, tiểu não và vỏ đại não; thấp hơn ở thân não; và thấp nhất ở chất trắng (xem hình 5-5).

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. Các hình ảnh cũng phản ảnh hoạt động của não.

Mặc dù các thầy thuốc lâm sàng có thể thu hoạch được từ việc tự đặt vấn đề xem vùng nào của não giảm chuyển hóa, PET-FDG không phải luôn luôn là cần thiết. Vị trí phân bố của vùng giảm chuyển hóa thường có thể được suy luận ra một cách chính xác từ khai thác bệnh sử, khám lâm sàng và đánh giá các rối loạn nhận thức liên quan. Các bệnh sa sút trí tuệ gây sụt giảm toàn bộ chuyển hóa đường glucose với những vùng nổi trội mang tính chất đặc trưng và phân biệt được, tương quan phù hợp với các triệu chứng và phản ảnh khả năng dễ bị tổn thương một cách chọn lọc của các vùng khác nhau của não (xem bảng 5-4).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 5-4. Các sơ đồ điển hình về vùng chuyển hóa đường glucose ở não trong các bệnh D thường gặp.

Loại bệnh	Sơ đồ vùng giảm chuyển hóa glucose
Bệnh Alzheimer	Phân bố cân xứng hoặc không cân xứng hai bên vùng thái dương đỉnh hoặc phần sau bó khuy; ít hơn là trường hợp có kèm theo vùng vỏ não thùy trán; hiếm khi ở vùng vận động cảm giác nguyên thủy và vùng vỏ thị giác.
SSTT do mạch máu	Đa vị trí ở vỏ não và tổ chức dưới vỏ, phù hợp với các tổn thương trên hình ảnh cấu trúc
Bệnh Parkinson có SSTT và SSTT thể Lewy	Phân bố cân xứng hoặc không cân xứng hai bên vùng thái dương đỉnh hoặc phần sau bó khuy; ít hơn là trường hợp có kèm theo vùng vỏ não thùy trán; hiếm khi ở vùng vận động cảm giác nguyên thủy và vùng vỏ thị giác.
Bệnh Huntington	Nhân đuôi và ít kết hợp với vỏ não thùy trán
Liệt trên nhân tiến triển	Nhân đuôi, nhân đậu (bèo), đồi thị, cầu não, vỏ não trán trước và trán sau nguyên thủy; hiếm khi ở tiểu não
Thoái hóa vỏ não nền sọ	Vỏ não vùng trán, thái dương và đỉnh với tính chất không cân xứng, và đồi thị đối bên đối với chứng mất động tác của chi.

Mặc dù bệnh lý bên trong quyết định toàn bộ sơ đồ vùng giảm chuyển hóa, sự khác biệt ở từng người về cường độ từng vùng liên quan mật thiết với sự khác biệt cá thể trong các triệu chứng lâm sàng và theo các nguyên tắc kinh điển về định khu thần kinh. Ví dụ, ở các bệnh nhân có rối loạn nỗi trội về ngôn ngữ thì hiện tượng giảm chuyển hóa chủ yếu ở bán cầu trội, bệnh nhân có rối loạn chính về thị giác không gian thì chủ yếu giảm chuyển hóa ở bên bán cầu không trội, và bệnh nhân có rối loạn hành vi thường có giảm chuyển hóa ở vùng trán.

Quan sát thấy rằng, khi được đánh giá bằng chuyển hóa não, hoạt động thần kinh có tương quan với các triệu chứng cảm giác. Bất kể đó là gì thì chức năng của não phụ thuộc vào thực chất và hiệu quả của hoạt động thần kinh, hơn là sự hiện diện hay mất đi một cách đơn thuần của các tế bào thần kinh. Trong khi về mặt lý thuyết, hoạt động kém hiệu quả của não bộ bị gây ra bởi hoạt động không hiệu quả của tế bào thần kinh hoặc do việc sử dụng những đường dẫn truyền lòng vòng xảy ra trong sa sút trí tuệ, những cơ chế này có thể vẫn làm tăng chuyển hóa và do vậy không đóng vai trò chính. Hệ quả, mặc dù tính hiệu quả hoạt động của tế bào thần kinh rất khó xác định, nhưng sự suy giảm trong hoạt động dẫn truyền hơn là tính hoạt động thần kinh không hiệu quả, biểu hiện ra thành các triệu chứng của sa sút trí tuệ và tương quan phù hợp hơn với dấu hiệu giảm chuyển hóa được quan sát thấy trong chụp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PET-FDG. Hình ảnh chẩn đoán mức độ phân tử thậm chí phản ánh được nhiều hơn các triệu chứng của người bệnh so với khám bệnh mà thường thì không thể giải thích rõ ràng được cho tất cả các hậu quả sinh lý của tổn thương não.

Các dấu hiệu bệnh lý được xác định về mặt vi thể không có hiệu quả chắc chắn trên chức năng thần kinh, và mức độ phân bố của tổn thương trên toàn bộ não vẫn khó được mô tả thậm chí kể cả khi mổ tử thi. Do trong số tất cả các phương pháp hình ảnh, PET-FDG là hữu ích nhất để trả lời các vấn đề đặc biệt sau khi chẩn đoán phân biệt trước tiên đã khoanh vùng và thu hẹp bằng việc khai thác bệnh sử và khám lâm sàng cẩn thận.

Ứng dụng lâm sàng hay được áp dụng nhất của PET-FDG là để chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với SSTT thuỳ trán-thái dương (FTD). Chương trình chính phủ Mỹ về chăm sóc người già trên 65 tuổi và hầu hết các công ty bảo hiểm hiện nay đều bồi hoàn cho các thăm khám chụp PET-FDG được chỉ định trong trường hợp cần chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với SSTT thuỳ trán-thái dương, khi chẩn đoán vẫn chưa rõ sau khi đã hoàn tất việc đánh giá hiểu biết nhận thức. Bệnh Alzheimer và SSTT thuỳ trán-thái dương thường dễ bị nhầm lẫn với nhau vì cả hai đều thiếu các dấu hiệu thần kinh đặc trưng và lại thường có diễn tiến giống nhau. SSTT thuỳ trán-thái dương, trong trường hợp điển hình thường gây ra các rối loạn ngôn ngữ nổi bật hoặc không, với thất ngôn tiến triển biểu đạt không trôi chảy và rối loạn nhận thức về nghĩa ngữ (Adam và cs. 2006; Gorno-Tempini và cs. 2004; Hodge và Patterson 2007). SSTT thuỳ trán-thái dương cũng đồng thời gây rối loạn hành vi một cách nổi bật (Neary và cs. 2005). Mặc dù những triệu chứng này đôi khi đủ đặc trưng cho chẩn đoán SSTT thuỳ trán-thái dương, những loại triệu chứng tương tự như vậy cũng thường gặp trong bệnh Alzheimer. Thực sự mà nói, các bệnh nhân SSTT thuỳ trán-thái dương thường có tiêu chí lâm sàng trùng với tiêu chí dành cho bệnh Alzheimer (Varma và cs. 1999).

PET-FDG thường rất hữu dụng trong chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer và SSTT thuỳ trán-thái dương mặc cho những điểm giống nhau của chúng trên lâm sàng, bởi vì chúng có những phân vùng giảm chuyển hóa tương phản nhau một cách rõ rệt. Foster và cộng sự. (2007) đã sử dụng các kết quả chụp FDG-PET từ những bệnh nhân đã được khẳng định bệnh về mặt bệnh học để phân biệt bệnh Alzheimer với SSTT thuỳ trán-thái dương. Trong nghiên cứu này, đọc kết quả FDG-PET bằng mắt nhìn được dựa trên nguyên tắc đơn giản là SSTT thuỳ trán-thái dương gây giảm chuyển hóa mạnh hơn ở bó khuy trước, ở vùng thái dương trước và ở các vùng thùy trán hơn là ở bó khuy sau và phần vỏ não thái dương-đỉnh sau, trong khi bệnh Alzheimer gây hình ảnh ngược lại.

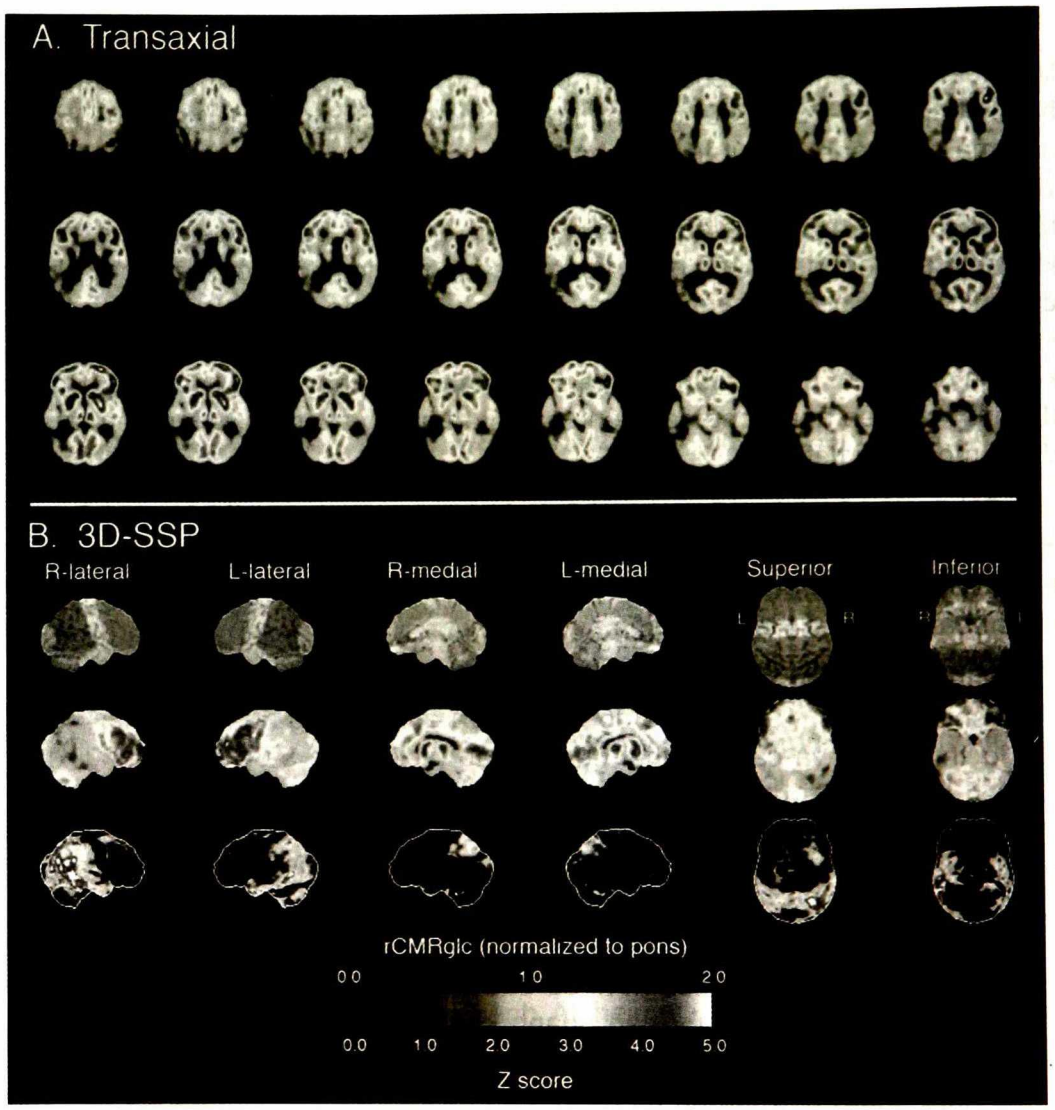
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PET-FDG không được nghiên cứu rộng rãi trong những tình huống khác liên quan tới sự không chắc chắn của chẩn đoán tương đối. Tuy nhiên, tiến hành chụp FDG-PET và ứng dụng những hiểu biết hiện nay về cơ chế làm thế nào mà các bệnh sa sút trí tuệ khác nhau lại tác động ảnh hưởng gây ra các vùng giảm chuyển hóa, có thể trở nên hữu ích trong một số trường hợp đặc biệt. PET-FDG cung cấp bằng chứng khách quan về bệnh thoái hóa thần kinh khi bệnh sử không rõ hoặc người cung cấp thông tin không có mặt hoặc không đáng tin cậy. Sơ đồ về vùng giảm chuyển hóa có thể cho những thông tin bổ sung quan trọng khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng không điển hình hoặc khi các đặc điểm chẩn đoán bị chia sẻ bởi hai bệnh hay nhiều hơn thế. Bởi sơ đồ giảm chuyển hóa trong các bệnh sa sút trí tuệ thường phức tạp nên rất cần được mô tả chi tiết hơn.

Giảm chuyển hóa não trong bệnh Alzheimer là tương thích với hậu quả điển hình của bệnh tại vùng liên quan nhưng biến thiên về chi tiết từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác, giống như các triệu chứng ở mỗi bệnh nhân khác nhau cũng có thể biến thiên.

Đầu tiên, giảm chuyển hóa được nhìn thấy ở cuộn não bó khuy sau (Minoshima và cs. 1997). Tiếp đó, lan tới và ảnh hưởng đến phần liên kết vỏ não ở thùy đỉnh và các hồi thái dương sau (xem hình 5-6). Cuối cùng, giảm chuyển hóa lan tới phần vỏ trán và hầu hết não. Mặc dù sự suy giảm tương đối mức độ chuyển hóa ở phần liên kết vỏ não phía trước được so sánh với phần phía sau, và những tàn tích xuyên suốt quá trình bệnh lý của bệnh Alzheimer, nhưng sự không nhất quán này trở nên khó nhận biết khi các vùng trán bị tổn thương tiến triển nhiều hơn. Vì vỏ não liên kết quanh thùy trán và thùy đỉnh bị giảm chuyển hóa hơn, sự bảo tồn tương đối của vùng vỏ não vận động cảm giác nguyên thủy bao quanh khe trung tâm cũng trở nên rõ ràng hơn. Thùy chẩm, bao gồm vỏ não thị giác nguyên thủy cũng trở nên rộng hơn. Nhân đuôi, nhân bèo và đồi thị hiếm khi tương quan với vỏ não nhưng cũng giảm chuyển hóa khi so sánh với hình ảnh ở người có nhận thức bình thường ở cùng độ tuổi (Foster và cs. 1988). Tiểu não và thân não bị ảnh hưởng nhẹ trong số ít AD (Minoshima và cs.1995).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



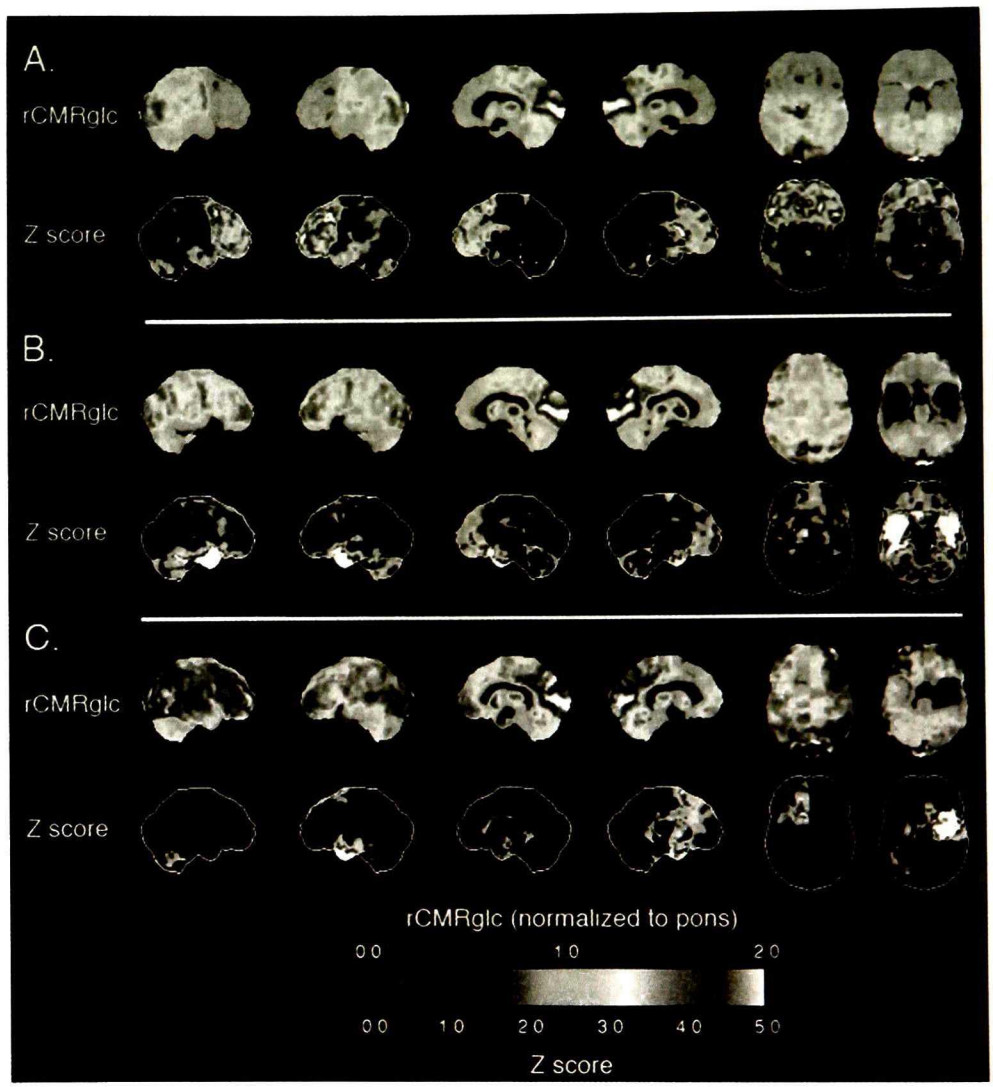
HÌNH 5-6. FDG-PET ở một bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer. Các hình ảnh cắt ngang (A) và các hình (B) phóng chiếu bề mặt nổi 3 chiều (3D-SSP) của một thăm khám chụp FDG-PET từ một bệnh nhân Alzheimer đã biết. Trong trường hợp này, các hình ảnh bề mặt não được lựa chọn (B, hàng trên cùng) đã được màu hóa để chỉ rõ những vùng điển hình bị ảnh hưởng trong bệnh Alzheimer (màu hồng = vỏ não liên kết thái dương-đỉnh; màu cam = vỏ não thùy khuy sau) và trong SSTT thuỳ trán-thái dương (màu tím = vỏ não liên kết vùng trán; xanh = vỏ não thùy khuy sau, xanh lá cây = vỏ não thái dương trước). Bệnh Alzheimer gây giảm chuyển hóa chủ yếu ở các vùng sau của vỏ não (A;B, hàng thứ 2). Bản đồ thống kê (B, hàng 3) cho thấy một số vùng có mức độ giảm chuyển hóa với 5 cấp độ lệch so với chuẩn (Z=5) từ 27 người lớn tuổi có nhận thức bình thường. Chuyển hóa não đối với glucose được hiển thị so sánh tương quan với các giá trị tại cầu não (rCMRglc).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ảnh hưởng ban đầu đến cuộn não bó khuy sau ở trong bệnh Alzheimer có thể gây ngạc nhiên bởi vì hải mã và hồi thái dương trong là những vùng vị thương tổn sớm nhất theo thăm khám bệnh học thần kinh truyền thống. Có bằng chứng đáng kể chỉ ra rằng sự suy giảm chuyển hóa diễn ra mạnh hơn ở vỏ não bó khuy sau và vỏ não thái dương ngoài bởi các đường phản chiếu từ hải mã và từ vỏ não hồi thái dương trong bị tổn thương. Các tổn thương độc thần kinh ở vỏ não phía trong và quanh thùy khứu ở khỉ gây ra suy giảm chuyển hóa mới ở vỏ não (Meguro và cs. 1999). Phẫu thuật cắt bỏ phần trước thùy thái dương để điều trị chứng động kinh cũng gây suy giảm chuyển hóa bó khuy sau (Minoshima và cs. 1999). Ngoài ra, teo hải mã tương quan với giảm chuyển hóa bó khuy sau trong bệnh Alzheimer (Meguro và cs. 2001). Tiêu chí chẩn đoán lâm sàng đối với bệnh Alzheimer có độ đặc hiệu tương đối thấp và chẩn đoán nhầm hay xảy ra trong thực hành tại cộng đồng và thậm chí xảy ra cả ở những trung tâm hàn lâm hàng đầu (Becker và cs. 1994; Blacker và cs. 1994; Mendez và cs. 1992). PET-FDG là một phương pháp hứa hẹn để tăng khả năng chẩn đoán đúng bệnh Alzheimer. Việc đọc kết quả bằng mắt của chụp FDG-PET có độ chính xác cao hơn là các thăm khám đánh giá lâm sàng đơn lẻ khi lấy chẩn đoán mổ tử thi làm tiêu chuẩn vàng. Độ nhạy của chẩn đoán (93%-94%) và độ đặc hiệu của chẩn đoán (từ 73% đến 79%) bằng phương pháp PET-FDG cũng cao hơn so với phương pháp chẩn đoán lâm sàng đơn thuần (độ nhạy 79%-85% và độ đặc hiệu từ 50% đến 70%) (Hoffman và cs. 2000; Lim và cs. 1999; Silverman và cs. 2001).

SSTT thuỳ trán-thái dương gây suy giảm chuyển hóa glucose nổi bật ở các vùng trước của não, bao gồm vỏ thùy trán, vỏ thùy khuy trước, và các vùng thái dương trước (Foster và cs. 2005). Khi các triệu chứng tiến triển, suy giảm chuyển hóa trở nên lan rộng hơn, nhưng các vùng phía trước vẫn bị tổn thương nhiều hơn. Vỏ não thị giác, vỏ não vùng vận động-cảm giác nguyên thủy và vỏ não liên kết phía sau tương đối ít bị tổn thương. Một vài kiểu hình thái lâm sàng của SSTT thuỳ trán-thái dương đã được biết đến và nguyên nhân phù hợp với những biến thiên trong sơ đồ suy giảm chuyển hóa glucose (Miller và cs. 1993). Những bệnh nhân có rối loạn hành vi nặng có xu hướng tổn thương suy giảm chuyển hóa não trội ở bên phải bán cầu. Ngược lại, những bệnh nhân với thất ngôn tiến triển biểu hiện suy giảm chuyển hóa nhiều hơn tại bán cầu trội (xem ảnh 5-7). Suy giảm chuyển hóa ở một số bệnh nhân SSTT thuỳ trán-thái dương hầu hết xảy ra ở phần vỏ thái dương trước, nhưng ở một số khác lại bị giới hạn hoàn toàn ở vỏ não trán. Lý do của những biến thiên mang tính cá thể này chưa được làm rõ (Foster và cs. 2005).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



HÌNH 5-7. Chụp cắt lớp phát bức xạ positron sử dụng FDG (PET-FDG) ở các bệnh nhân sa sút trí tuệ trán thái dương (FTD). Các hình lát cắt PET-FDG từ 3 bệnh nhân với FTD (A, B, C), chuyển hóa đường glucose được hiển thị dưới hình phản chiếu bề mặt định vị nổi 3 chiều (3D-SSP) và các bản đồ thống kê (chỉ số Z) như trong hình 6-5 và 6-6, phản ánh tính không đồng đều của biến loạn này tùy từng cá thể. FTD thường gây suy giảm chuyển hóa glucose trội ở vùng trán, vùng bó khuy trước, và vùng thái dương (xem hình 6-6), nhưng mức độ nặng tương ứng có thể khá biến thiên. Đúng như FTD gây ra vài hội chứng lâm sàng, vùng giảm chuyển hóa đường glucose có thể biến thiên từ bệnh nhân nay tới bệnh nhân kia. Các bán cầu não có thể có giảm chuyển hóa giống nhau (A, B) hoặc có mức độ chuyển hóa rất bất cân xứng (C). Đôi khi vùng vỏ trán liên kết và cuộn não bó khuy trước có thể là những vị trí nguyên thủy của suy giảm chuyển hóa (A). Trong những trường hợp khác, các thùy thái dương trước là vùng ưu tiên bị tổn thương trước (B, C), liên quan đa dạng với các vùng khác.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Cả hai bệnh SSTT thể Lewy (DLB) và bệnh Parkinson có SSTT (PDD) cho thấy sơ đồ vùng giảm chuyển hóa glucose tương tự như sơ đồ trong bệnh Alzheimer, với dấu hiệu bổ sung đặc trưng là suy giảm chuyển hóa vùng chẩm, dù có hay không thì đó cũng là bệnh lý Alzheimer (Ishii và cs. 1998; Minishima và cs. 2001). Nguyên nhân của suy giảm chuyển hóa vùng chẩm vẫn chưa được biết chắc chắn. Những đặc tính tương tự nhau về chuyển hóa của SSTT thể Lewy và bệnh Alzheimer là giảm chuyển hóa vùng thái dương đỉnh hai bên, và ít mức độ hơn ở vùng trán, cho thấy khó khăn thường gặp phải trong chẩn đoán phân biệt những rối loạn này trên lâm sàng là không có gì lạ. Tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng hiện nay đối với SSTT thể Lewy có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp, và các bệnh nhân SSTT thể Lewy đã được khẳng định về mặt bệnh học thường bị chẩn đoán nhầm là bị bệnh Alzheimer (Weiner và cs. 2003).

Hình ảnh chẩn đoán với chất đánh dấu tiết dopamine là đặc biệt có giá trị trong chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với SSTT thể Lewy, nhưng chẩn đoán hình ảnh thần kinh không thể phân biệt được SSTT thể Lewy với bệnh Parkinson có SSTT. Có lẽ điều này chẳng có gì phải ngạc nhiên, bởi vì ngay cả biểu hiện lâm sàng cũng khác với tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng, nên các dấu hiệu bệnh lý về hình ảnh trong hai trường hợp này cũng không thể phân biệt được.

Các vùng giảm chuyển hóa glucose khác nhau cũng được xác định trong chứng liệt vận động trên nhân tiến triển và trong thoái hóa vỏ đáy. Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng vận động đặc trưng của chứng liệt vận động trên nhân tiến triển (PSP) và chứng thoái hóa vỏ đáy cũng đã đủ để chẩn đoán, nhưng sơ đồ vùng giảm chuyển hóa đôi khi cũng tỏ ra hữu ích. Những dấu hiệu trên hình ảnh PET-FDG khác nhau giữa liệt trên nhân tiến triển và SSTT thể Lewy, và giữa liệt trên nhân tiến triển và bệnh Parkinson có SSTT mặc dầu chúng có những bất thường giống nhau trên hình ảnh tiết dopamine. Đem so sánh với những người có nhận thức bình thường, các bệnh nhân liệt trên nhân tiến triển có giảm chuyển hóa glucose ở nhân đuôi, nhân bèo, đồi thị, cầu não và vỏ não (Foster và cs. 1988). Sự sụt giảm chuyển hóa glucose chủ yếu nổi trội ở các đoạn trước và trên của vỏ não trán theo một đặc điểm mà ngày nay đã được hiểu tường tận hơn như gây ra một vùng điển hình của bệnh lý *tau*. Tuy nhiên, chuyển hóa glucose trong vỏ tiểu não diễn ra bình thường trong liệt trên nhân tiến triển. Điều này có thể hữu ích trong phân biệt liệt trên nhân tiến triển với thoái hóa tiểu não, cả hai đều có thất điều về dáng đi như là một triệu chứng sớm. Thoái hóa vỏ đáy được đặc trưng bởi sự bất cân xứng hai bên bán cầu về chuyển hóa, cũng giống như các triệu chứng lâm sàng trong trường hợp điển hình cũng thường không cân xứng. Hầu như tổn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thương toàn bộ bán cầu, bao gồm các vùng trán, thái dương và đỉnh. Tuy nhiên, bổ sung cho tính bất cân xứng trong vỏ não là tình trạng giảm chuyển hóa đồi thị cùng bên, trong khi thể vân có vẻ như tương đối bình thường (Eidelberg và cs. 1999). Mặc dù thoái hóa vỏ đáy, SSTT thuỳ trán-thái dương, và liệt trên nhân tiến triển được biết đến là cùng chung bệnh lý *tau*, chúng có những khác biệt về triệu chứng lâm sàng và sơ đồ các vùng giảm chuyển hóa glucose.

Bởi vì PET-FDG là một phép đo hoạt động tiếp nhận thần kinh, nên hy vọng nó cũng bị ảnh hưởng sớm trong các bệnh thoái hóa tế bào thần kinh. Mất tiếp nhận được coi như là một dấu hiệu sớm trong bệnh thoái hóa thần kinh và đã được thấy rõ rệt trong bệnh Alzheimer, ở đó suy tiếp nhận xảy đến trước việc mất sợi trục và chết các tế bào thần kinh (DeKosky và cs. 1990; Selkoe 2002). Khi những bất thường chuyển hóa ban đầu còn chưa được biết đến, thì các nhóm cá thể được đánh giá là có nguy cơ cao về bệnh Alzheimer dựa trên apolipoprotein kiểu gen □4 đã có biểu hiện biến đổi chuyển hóa từ lâu trước khi các triệu trứng được phát hiện, đặc biệt ở cuộn não thùy khuy sau là nơi bắt đầu của giảm chuyển hóa trong bệnh Alzheimer (Reiman và cs. 1996; Small và cs. 2000). Vả lại, một vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng PET-FDG có thể giúp phân biệt những cá thể có rối loạn trí nhớ sẽ phát triển thành bệnh Alzheimer sau này. Nhiều người không bị sa sút trí tuệ nhưng có suy giảm nhận thức nhẹ cũng có biểu hiện các vùng giảm chuyển hóa tương tự như ở bệnh nhân Alzheimer (xem hình 5-6). Hơn nữa, các bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ mà có các vùng giảm chuyển hóa như của bệnh Alzheimer dường như có xu hướng tiến triển thành bệnh Alzheimer nhiều hơn qua ít năm sau đó so với những bệnh nhân tương tự nhưng không có các vùng giảm chuyển hóa như của bệnh Alzheimer (Anchisi và cs. 2005; Berent và cs. 1999; Chesteelat và cs. 2003).

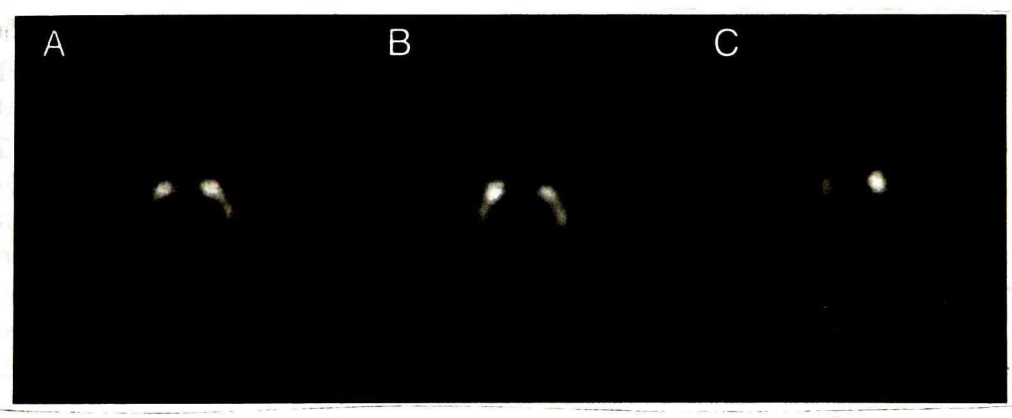
2. Có hiện tượng mất các tế bào thần kinh tiết Dopamin không?

Chức năng giải phóng dopamine bị ảnh hưởng trong nhiều bệnh sa sút trí tuệ, bao gồm SSTT thể Lewy, bệnh Parkinson có SSTT và liệt trên nhân tiến triển. Hơn nữa, chứng co cứng thường tiến triển trong bệnh Alzheimer mức độ vừa và nặng. Sự có mặt của các đặc điểm dạng Parkinson cung cấp bằng chứng lâm sàng quan trọng về các bệnh này nhưng độ nhạy của chẩn đoán lâm sàng còn tương đối thấp trong hầu hết các nghiên cứu.

Hình ảnh học phân tử mang lại một phương pháp khách quan hơn và định lượng hơn về chức năng tiết dopamine. 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

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chuyển amin đơn hình túi số 2 (yếu tố này chịu trách nhiệm dự trữ dopamine trong các túi tiếp nhận), và rồi tới yếu tố vận chuyển dopamine (DAT) giúp quá trình tái hấp thu dopamine vào trong các sợi trục được dễ dàng (Brook và cs. 2003). Các chất đánh dấu đã và đang được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu, nhưng hiện nay chưa có sẵn chất nào được sử dụng ở Mỹ hoặc Canada. Tuy nhiên, chụp SPECT DAT với chất đánh dấu iod 123 β-CIT (*N*-delta-[fluoropropyl]-2beta-carbomethoxy-3beta-[4-iodophenyl]tropan) đã được cho phép sử dụng trên lâm sàng ở Anh và Châu Âu để chẩn đoán phân biệt SSTT thể Lewy với bệnh Alzheimer. Đọc kết quả những thăm khám này tương đối dễ bởi vì sau pha hấp thu đầu tiên, hợp chất còn lại tập trung khu trú ở thể vân (nơi phản chiếu các sợi trục tiết dopamine từ chất xám). Cả số lượng và dạng hình thể của phức hợp đều có ý nghĩa chẩn đoán, phân bố bình thường có hình dấu phẩy, ngược lại trong trường hợp suy giảm các tế bào thần kinh tiết dopamine thì phần sau và đuôi của phức hợp sẽ teo nhỏ dần, tạo hình ảnh dấu chấm hoặc thể vòng (xem hình 5-8).



HÌNH 5-8. Hình ảnh dopamine ở các bệnh nhân Alzheimer và sa sút trí tuệ với các thể Lewy (DLB). Các hình ảnh cắt lớp SPECT sử dụng β-CIT ở một người bình thường về nhận thức (A), một bệnh nhân lớn tuổi (83 tuổi) mắc bệnh Alzheimer (B) và một bệnh nhân khả năng bị DLB (C). Sau pha hấp thụ đầu tiên phản ánh lưu lượng máu não, các hình ảnh tĩnh thu được phản ánh sự ràng buộc với các vị trí hấp thụ dopamine ở thể vân. Mức độ bắt giữ tỷ lệ với độ "nóng" của màu sắc. Các lát cắt thu được ở người bình thường và ở người bệnh Alzheimer cho thấy chung hình ảnh một vùng có hình dấu phẩy. Hình ảnh này đối ngược với hình ảnh có dạng dấu chấm hết ở người bệnh DLB. Ở người bệnh sa sút trí tuệ có các thể Lewy (C), cường độ tín hiệu của thể vân hai bên không cân xứng với hấp thụ ở bên trái nhiều hơn bên phải, đây là hình ảnh điển hình thấy trong cả Parkingson và DLB. Sự hấp thụ trên tất cả các hình ảnh được thể hiện bằng cách so sánh một cách tương đối với tiểu não bởi vì tỷ lệ bắt giữ tuyệt đối không dễ được tính toán trong các nghiên cứu lâm sàng. β-CIT = *N*-delta-(fluoropropyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane. *Nguồn tư liệu*: Các hình ảnh trên được cung cấp nhờ hãng GE Healthcare.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong một nghiên cứu tiến cứu trên 288 bệnh nhân sa sút trí tuệ có hoặc không SSTT thể Lewy, các bệnh nhân đồng ý chụp với chất đánh dấu iod 123 β-CIT, độ chẩn đoán chính xác được so sánh với sự thống nhất chẩn đoán chỉ dựa trên hình ảnh đạt 85% đối với những trường hợp khả năng có SSTT thể Lewy với độ nhạy 77% và độ đặc hiệu tới 90% (McKeith và cs. 2007). Tiến tới so sánh kết quả này với độ nhạy trung bình của chẩn đoán lâm sàng là 49% đối với những trường hợp có khả năng có SSTT thể Lewy khi lấy chẩn đoán mổ tử thi làm tiêu chuẩn vàng. Hệ quả là chất đánh dấu iod 123 β-CIT cho thấy có giá trị trong nâng cao khả năng phát hiện SSTT thể Lewy (Độ đặc hiệu của các tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng đối với những trường hợp nghi ngờ SSTT thể Lewy tuy vốn dĩ là cao, nhưng không nhạy). Độ chính xác và độ đặc hiệu của những chẩn đoán nghi SSTT thể Lewy sử dụng cả các tiêu chí lâm sàng và hình ảnh vẫn là tương đối thấp hơn, và kết quả mổ khám nghiệm tử thi vẫn là cần thiết trước khi các thầy thuốc lâm sàng có thể biết thực sự là các thiếu hụt tế bào thần kinh tiết dopamine thấy trên hình ảnh là thực sự đáng tin cậy.

Với các thăm khám hình ảnh phân tử khác nhau, việc dùng thuốc của mỗi một bệnh nhân phải được tìm hiểu rõ khi đọc kết quả chụp đánh giá chức năng tiết dopamine. Chẳng hạn, bupropion và một số các thuốc khác có thể gây ảnh hưởng tới chụp với chất đánh dấu iod 123 β-CIT. Việc sử dụng levodopa trong thời gian ngắn hoặc các chất đối kháng và không đối kháng dopamine hoạt động trên các thụ thể dopamine ở phía sau điểm tiếp nhận không gây ảnh hưởng tới thăm khám. Việc phát hiện SSTT thể Lewy ở những bệnh nhân dùng thuốc thần an thần là vẫn có thể được, trong khi chắc chắn là các triệu chứng của Parkinson xuất hiện một cách tự nhiên. Tuy nhiên cần nghiên cứu nhiều hơn để đánh giá ảnh hưởng của việc điều trị kéo dài tới các chất đối kháng và không đối kháng dopamine trên tất cả các phức hợp đã dùng trong chẩn đoán hình ảnh về tiết dopamine (Ravina và cs. 2005).

Ở Anh và Châu âu, các hình ảnh chụp với chất đánh dấu iod 123 β-CIT cũng đã được chứng minh là giúp cho chẩn đoán phân biệt bệnh Parkinson với chứng run nặng. Thường thường, bệnh cảnh lâm sàng, bao gồm những nét đặc trưng điển hình và đáp ứng với điều trị, là đủ để chẩn đoán chính xác. Mặc dù kết quả chụp dương tính đôi khi có thể giúp khẳng định chẩn đoán PDD, nhưng nó không thể phân biệt được bệnh Parkinson có SSTT với liệt trên nhân tiến triển hay với chứng teo não đa hệ thống. Một trong những cơ hội tốt để nâng cao độ chính xác của chẩn đoán là bằng cách đánh giá phối hợp vùng giảm chuyển hoá và chức năng tiết dopamine. Sử dụng chất đánh dấu tiết dopamine mang lại một phương pháp linh hoạt và khách quan trong việc xác định bệnh lý chất xám, luôn có trong SSTT thể Lewy. Các phân tích đồng thời về pha hấp thụ và pha kết hợp với thụ thể của chất đánh dấu tiết

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dopamine có thể thay thế cho một chỉ định chụp đánh giá chuyển hoá riêng biệt (Koeppe và cs. 2005).

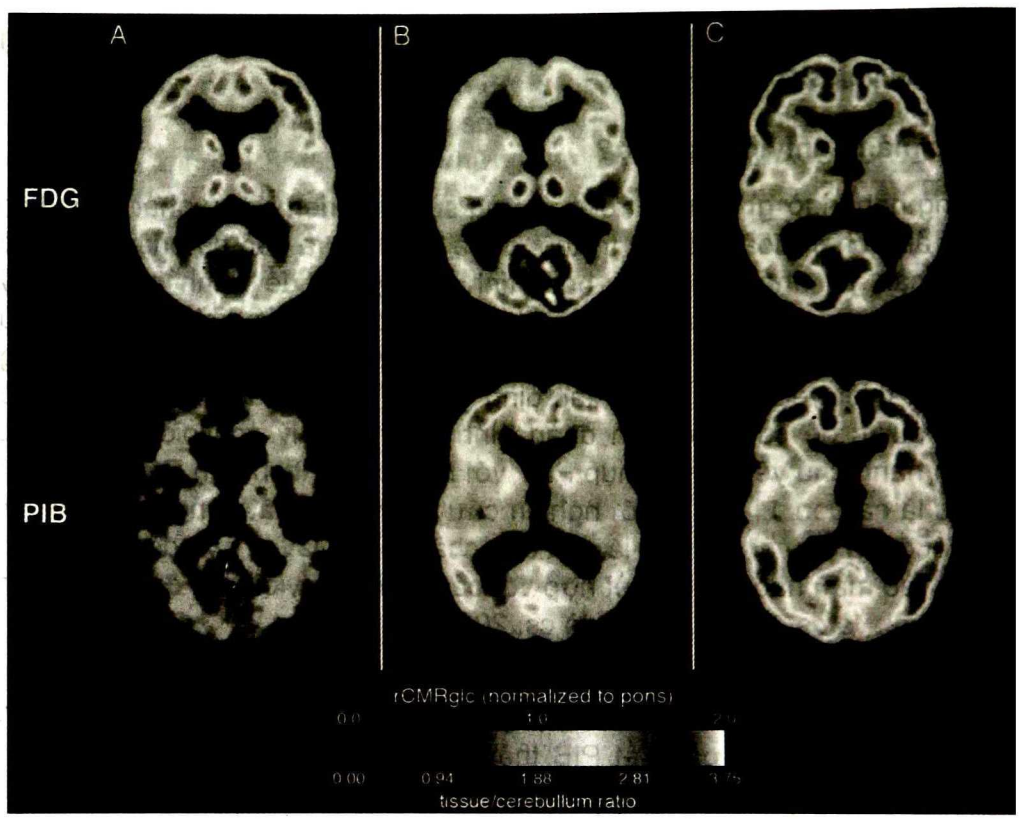
3. Có các mảng amyloid không?

Không nghi ngờ gì về một trong những sự phát triển lý thú nhất trong lĩnh vực hình ảnh chẩn đoán sa sút trí tuệ, đó là việc tạo ra các bộ phận thăm dò có gắn phân tử nhỏ bé mang hoạt tính phóng xạ để đánh giá bệnh lý Alzheimer trong cơ thể sống. Các bộ phận thăm dò này có cường độ tín hiệu hiệu chỉnh được và tiến bộ đáng kể đã đạt được qua một thời gian ngắn trong nghiên cứu thiết yếu về mẫu và xác định giá trị. Cả hai tác nhân SPECT và PET đều được đề cử cho chẩn đoán hình ảnh bệnh lý amyloid. Công việc được tiến hành chủ yếu trong chụp PET với hợp chất Pittsburgh B có gắn chất đánh dấu là carbon 11 (C11) với nghiên cứu đánh giá hoạt động ở hơn mười vị trí. Chất đánh dấu ái mỡ này là một dẫn chất từ thioflavin-T và dễ dàng vượt qua hàng rào máu não, và chỉ kết hợp với các mảng amyloid khi đã hình thành đầy đủ (Klunk và cs. 2004; Mathis và cs. 2002).

Một nghiên cứu mẫu động học về chất đánh dấu PIB chỉ cần sử dụng đường vào là tiêm tĩnh mạch rồi sử dụng phương pháp đơn giản để phân tích (Price và cs. 2005). 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 (xem hình 5-9).

Hình ảnh nhiễm amyloid bổ sung cho kết quả chụp PET với FDG. Mức gắn kết PIB tăng lên có thể vẫn được thấy ngay cả khi chụp PET-FDG cho kết quả bình thường. Những nghiên cứu sơ bộ ban đầu chỉ ra rằng sự bắt giữ chất đánh dấu này không bị giới hạn đối với các bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng là Alzheimer. Một số những người lớn tuổi không bị sa sút trí tuệ và một số bệnh nhân SSTT thể Lewy cũng cho hình ảnh tăng bắt giữ PIB phù hợp với các nghiên cứu bệnh học (Rowe và cs. 2007).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



HÌNH 5-9. Hình ảnh nhiễm amyloid trong chụp PET. Các lát cắt ngang trong chụp cắt lớp phát positron (PET) dùng FDG (hàng trên cùng) và các lát cắt PET đánh giá nhiễm amyloid với PIB gắn các bon phóng xạ C11 (hàng cuối) của một người lớn tuổi có nhận thức bình thường và của hai bệnh nhân bị bệnh Alzheimer đã được thể hiện sử dụng thang màu sắc bên dưới các hình ảnh. Ở người bình thường (A), mật độ phân bố FDG ở vỏ não là bình thường, trong khi cả hai bệnh nhân Alzheimer (B, C) đều có giảm chuyển hoá ưu thế ở vùng thái dương đỉnh. Giảm chuyển hoá mức độ nặng hơn ở một bệnh nhân Alzheimer (hình ảnh B) so với bệnh nhân còn lại (C) và cũng liên quan tới vùng vỏ não trán bên phải. Sự nhiễm amyloid liên quan với tiểu não ban đầu thấy rõ ở phần chất trắng ở người có nhận thức bình thường (A, hàng cuối). Ở hai bệnh nhân Alzheimer, nhiễm amyloid bị nhiều hơn ở vùng vỏ não, gần như che mờ hình ảnh bắt giữ ở trong chất trắng. Nhiễm amyloid không tương quan chặt chẽ với mức độ nặng cũng như sự phân bố của các vùng giảm chuyển hoá glucose.

Sự hiện diện của hiện tượng tăng bắt giữ PIB ở người lớn tuổi không bị sa sút trí tuệ và ở những bệnh nhân có rối loạn nhận thức nhẹ làm nổi lên vấn đề là liệu những dấu hiệu này có thể tiên lượng được sự diễn tiến thành bệnh Alzheimer sau này (Forsberg và cs. 2008). Hơn nữa, sự bắt giữ PIB được thấy ở một số bệnh nhân với chẩn đoán lâm sàng là sa sút trí tuệ trán thái dương, cho phép gợi ý rằng những người này hiện có thể bị bệnh Alzheimer (Engler

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và cs. 2008; Rabinovici và cs. 2007). Nếu những nghiên cứu đánh giá sâu hơn mà thành công thì có thể dùng hình ảnh nhiễm amyloid để nghiên cứu tiến triển của các mảng viêm thần kinh và mối tương quan của chúng với các triệu chứng sa sút trí tuệ và đáp ứng điều trị.

Các hình thái hình ảnh nhiễm bột khác hiện chưa được phát triển tích cực. Chất đánh dấu SB13 gắn các bon phóng xạ 11 (C11) tương tự như PIB gắn C11, đã được phát triển nghiên cứu và cho thấy đặc biệt có giá trị (Verhoeff và cs. 2004). Chụp PET đánh giá nhiễm bột với chất đánh dấu F18 có thời gian bán hủy lâu hơn hiện cũng chưa được nghiên cứu phát triển đầy đủ. Một hợp chất khác để chụp PET là FDDNP gắn F18, có vùng bắt giữ khác và hiện ra trên hình ảnh ở cả các đám rối tơ thần kinh và các mảng viêm thần kinh (theo Small và cs. 2006). Chưa rõ điều này liệu có mang lại được ưu thế gì cho chẩn đoán hình ảnh nhiễm amyloid, nhưng không thấy tăng bắt giữ FDDNP có gắn F18 khi các triệu chứng tiến triển nặng lên .

D. NHỮNG TÌNH TRẠNG ĐẶC BIỆT

Các nguyên nhân của sa sút trí tuệ cần được quan tâm và việc sử dụng chẩn đoán hình ảnh thần kinh cũng khác nhau khi sa sút trí tuệ tiến triển nhanh chóng chỉ trong vài tuần hay vài tháng, khi nó xuất hiện trước tuổi 60, và khi nó xuất hiện như là một di chứng. Chẩn đoán hình ảnh thần kinh cũng có thể đặc biệt hữu ích trong đánh giá các triệu chứng liên quan trong diễn biến của sa sút trí tuệ tiến triển.

I. BỆNH SA SÚT TRÍ TUỆ TIẾN TRIỂN NHANH

Chẩn đoán hình ảnh cấu trúc rất quan trọng và cộng hưởng từ rõ ràng được ưu tiên hơn chụp cắt lớp vi tính khi đánh giá bệnh nhân sa sút trí tuệ tiến triển nhanh. Với độ nhạy và tính linh hoạt cao hơn, cộng hưởng từ thường tỏ ra rất có giá trị trong việc phát hiện các tổn thương nhỏ, nhiều và rải rác do các tổn thương di căn hoặc do viêm mạch máu, và các tổn thương nhồi máu do viêm nội tâm mạc, huyết khối các buồng tim, phẫu thuật tim mở, hoặc viêm tắc tĩnh mạch ngoại vi lan lên não qua lỗ bầu dục. Nhanh chóng xác định được những tình trạng này là rất cần thiết bởi vì điều trị sớm thường có thể cải thiện hoặc ổn định được các tổn thương về nhận thức.

Một ưu thế nữa của cộng hưởng từ đó là khả năng phát hiện được các bệnh trước đó. Bệnh Creutzfeldt-Jacob và các bệnh khác trước đó rất thường gây ra tăng tín hiệu khu trú trên hình ảnh xung khuếch tán, xung FLAIR, và trên cộng hưởng từ proton-weighted, và tăng tín hiệu mức độ ít hơn trên hình ảnh T2W (Finkenstaedt và cs. 1966; Na và cs. 1999). Hình ảnh cộng hưởng từ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khuếch tán tỏ ra nhạy nhất. Quan trọng là cần nhận thức rằng chụp cắt lớp và chụp cộng hưởng từ chuỗi xung T1W thường qui có thể cho hình ảnh bình thường trong bệnh Creutzfeldt-Jacob. Do đó, thầy thuốc lâm sàng có thể cần chỉ định đặc hiệu chụp xung khuếch tán và FLAIR và tập trung sự chú ý của người thầy thuốc điện quang lên các vùng nghi ngờ quan tâm, vì các bất thường điển hình của bệnh trước đó có thể không được nhận ra do tỷ lệ mắc thấp.

Những thay đổi trên ảnh chụp cộng hưởng từ khuếch tán có thể bị gây ra do tăng sinh tế bào thần kinh đệm và hiện tượng tạo khí dạng xốp ở trên hình ảnh vi thể. Các bất thường hình ảnh cộng hưởng từ trong trường hợp bệnh Creutzfeldt-Jacob điển hình và biệt lập là thường ở hai bên và cân xứng, với tăng tín hiệu ở nhân bèo và nhân đuôi (Schroter và cs. 2000). Vỏ não cũng có thể có bất thường khu trú có hình dải ruy-băng đặc trưng (xem hình ảnh minh họa 5-10).

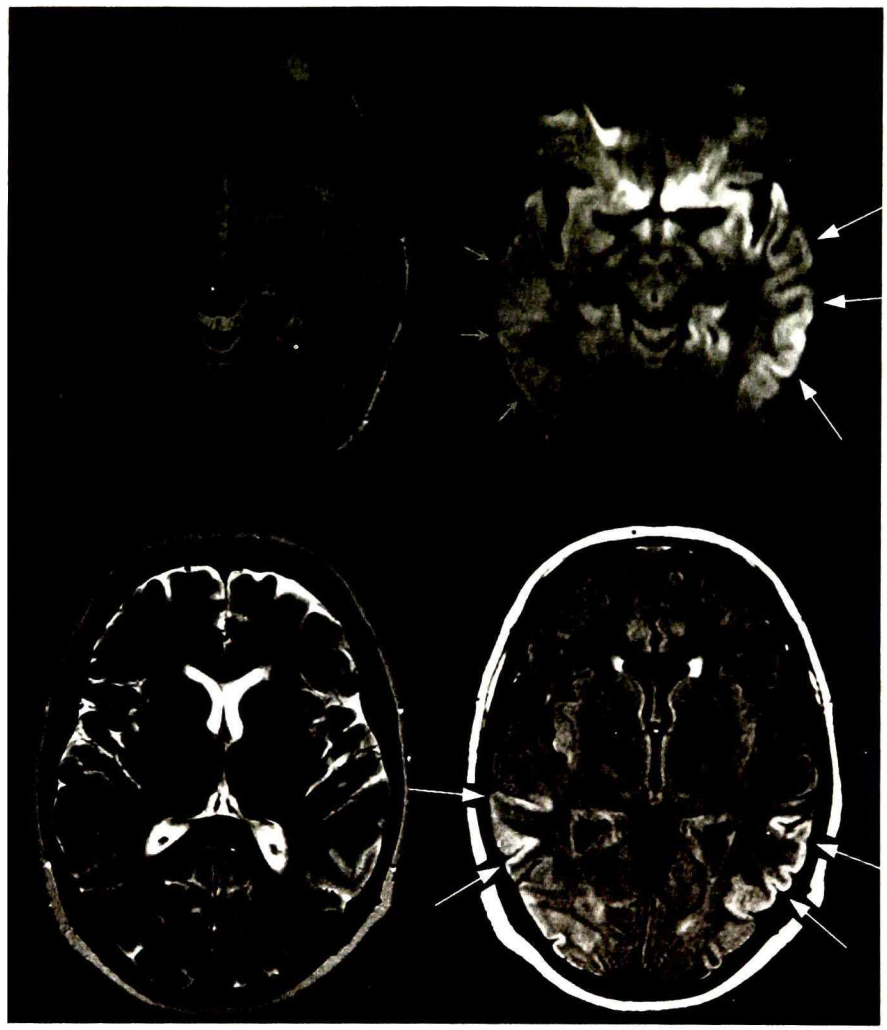
Ngược lại, hình ảnh FLAIR cho thấy các bất thường lan tỏa trong đột quỵ gây tổn thương cả chất xám và chất trắng. Vị trí các biến đổi trên hình ảnh cộng hưởng từ trong bệnh Creutzfeldt-Jacob có thể cân xứng hai bên hoặc không, phản ánh sự phân bố của bệnh lý trước kia, và tương quan với các triệu chứng của bệnh nhân (Kropp và cs. 1999; Mittal và cs. 2002). Trong bệnh Creutzfeldt-Jacob biến thể mới, mắc phải do tiếp xúc với bệnh xốp não ở bò (bệnh bò điên), tăng tín hiệu điển hình biểu hiện ở gối đồi thị (Zeidler và cs. 2000). Hình ảnh còn được gọi là dấu hiệu gối này không thấy trong bệnh biệt lập hoặc bệnh gia đình trước đó.

II. SA SÚT TRÍ TUỆ KHỞI PHÁT SỚM VÀ LIÊN QUAN YẾU TỐ GIA ĐÌNH

Khi sa sút trí tuệ xảy ra trước tuổi 60 thì cần được quan tâm nhiều hơn tới các bệnh không thông thường ở giai đoạn sau của cuộc đời. Tổn thương do chấn thương, các u não, vi rút gây suy giảm miễn dịch người (HIV), và các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường tình dục là những nguyên nhân tiềm tàng. Sa sút trí tuệ trán thái dương cũng thường gặp như là bệnh Alzheimer trong nhóm tuổi này. Một khả năng nữa, sa sút trí tuệ khởi phát sớm thường thừa kế yếu tố gia đình. Một số sa sút trí tuệ mang yếu tố gia đình có hình ảnh tổn thương rất đặc trưng.

Bệnh lý mạch não nhiễm sắc thể trội với nhồi máu vỏ não và bệnh não chất trắng (CADASIL) gây sa sút trí tuệ tiến triển bắt đầu từ tuổi ba mươi tới tuổi sáu mươi của cuộc đời.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình ảnh minh họa 5-10. Hình ảnh cộng hưởng từ ở các bệnh nhân bị bệnh Creutzfeldt-Jacob.

Các hình ảnh chụp cộng hưởng từ cho thấy hình tăng tín hiệu dọc theo viền vỏ não ở hai bệnh nhân đã được chẩn đoán khẳng định về mặt bệnh học là bệnh Creutzfeldt-Jacob. Ở một bệnh nhân, hình ảnh T2W (hàng 1, bên trái) không thấy bất thường, trong khi ảnh chụp khuếch tán (hàng 1, bên phải) cho thấy hình ảnh tăng tín hiệu ở viền vỏ não thái dương bên trái (các mũi tên lớn) mà không thấy xuất hiện ở bên phải (các mũi tên nhỏ). Ở bệnh nhân thứ hai cũng không phát hiện được bất thường trên ảnh T2W (hàng 2, bên trái), dù ảnh chụp xung FLAIR chỉ rõ hình ảnh tăng tín hiệu viền vỏ não vùng thái dương đỉnh hai bên (các mũi tên lớn).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Bệnh này có thể không được phát hiện trong nhiều năm và chỉ được chẩn đoán đầu tiên sau khi thấy những hình ảnh điển hình trên chụp cắt lớp não. Chẩn đoán xác định phụ thuộc vào việc xác định các thể vùi giàu điện tích trong các mao mạch trên tiêu bản sinh thiết hoặc nguyên nhân đột biến trong gien NOTCH3 trên nhiễm sắc thể số 19. Cộng hưởng từ cho thấy các nhồi máu hình ổ khuyết và các vi xuất huyết với số lượng ngày càng nhiều theo thời gian. Hình ảnh đặc trưng nhất của CADASIL là các vùng tăng tín hiệu ở phần trước các thùy trán (hình ảnh minh họa 5-11). Trong một nghiên cứu, vùng tổn thương đặc trưng là vùng tăng tín hiệu chất trắng hai bên vị trí ngay dưới viền vỏ não đã được ghi nhận thấy ở tất cả 40 bệnh nhân CADASIL, thậm chí ở cả người trẻ nhất (van den Boom và cs. 2003).

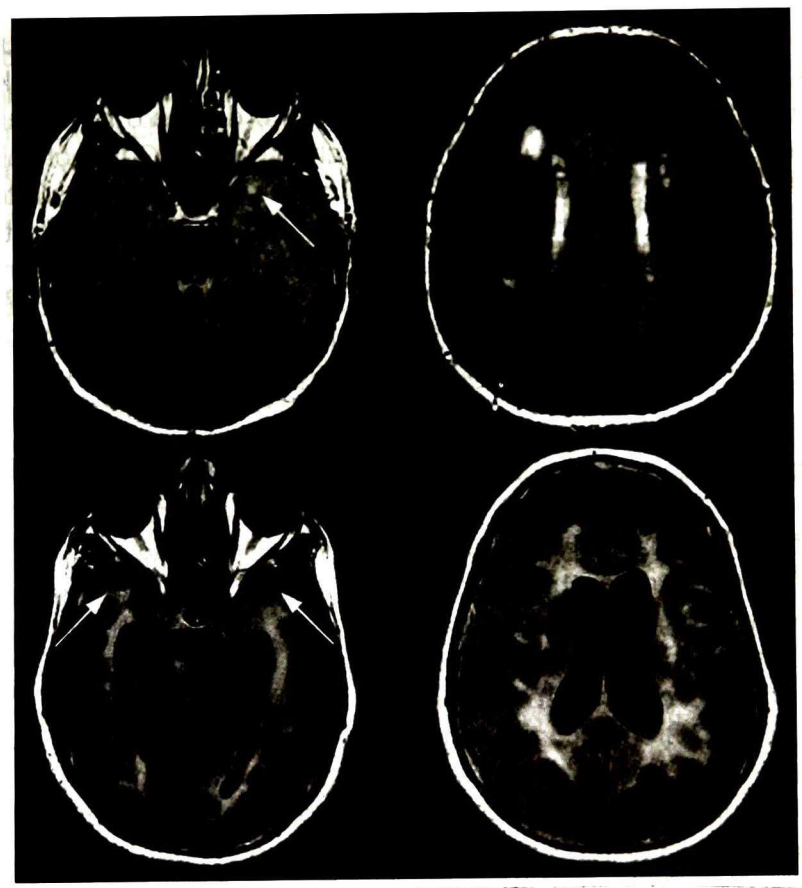
Bệnh Alzheimer gia đình cũng có thể có những đặc điểm lâm sàng và hình ảnh như thông thường. Một số các đột biến gien presenilin 1 gây chứng liệt cứng nhẹ và có thể được phối hợp với các mảng bông xơ kém đậm. Trong những trường hợp như vậy, bệnh Alzheimer dường như rất cấp tính và nặng, có thể liên quan tới các vùng thường ít hoạt động của não, như là vùng vỏ vận động nguyên thủy (Moretti và cs. 2004). Tương tự như vậy, một số đột biến gien presenilin 1 kết hợp với các mảng amyloid ở tiểu não. Trong bệnh Alzheimer thì chuyển hóa glucose của tiểu não thường là bình thường, nhưng trong những trường hợp này thì tiểu não cũng có thể bị giảm chuyển hóa (Murrell và cs. 2001).

III. CÁC TRIỆU CHỨNG LIÊN QUAN

Khi các bệnh sa sút trí tuệ tiến triển, chẩn đoán hình ảnh có thể giúp tìm hiểu nguyên nhân của những triệu chứng không mong đợi. Trong các bệnh thoái hóa thần kinh, các triệu chứng thường xuất hiện từ từ và theo một qui trình điển hình đặc trưng cho từng bệnh. Ví dụ, tình trạng nặng lên của suy giảm trí nhớ hoặc tiến triển chậm trong khi chứng thất ngôn nặng hơn lên trong bệnh Alzheimer có thể không có gì là lạ. Tuy nhiên đôi khi nguyên nhân của sa sút trí tuệ có thể được đưa ra thành vấn đề cần được xem xét khi quá trình diễn biến bệnh của bệnh nhân khác với diễn biến đã được tiên lượng bởi chẩn đoán lâm sang. Trong những trường hợp này, các thăm khám hình ảnh bổ sung là cần thiết, nhờ đó điều trị đúng có thể được bắt đầu triển khai.

Không thể coi tất cả các trường hợp có triệu chứng liên quan đều có chỉ định thăm khám chẩn đoán hình ảnh thần kinh, nhưng một số ví dụ cần được minh họa.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình ảnh minh họa 5-11. Hình ảnh cộng hưởng từ ở trong bệnh lý mạch não nhiễm sắc thể trội với nhồi máu vỏ não và bệnh não chất trắng (CADASIL). Thùy thái dương trước là vị trí hay gặp của các hình tăng tín hiệu trong CADASIL. Hình chụp cộng hưởng từ ở một bệnh nhân trẻ cho đột biến NOTCH3 (hình ảnh hàng trên cùng) nhưng chỉ biểu hiện triệu chứng kín đáo, cho thấy các vùng nhỏ tăng tín hiệu chất trắng bao gồm tổn thương đặc trưng ở vùng giáp ranh chất trắng – chất xám tại thùy thái dương trước (mũi tên, bên trái). Một số ít các tổn thương tăng tín hiệu cũng được nhìn thấy ở trung tâm bán bầu dục. Một bệnh nhân lớn tuổi bị sa sút trí tuệ CADASIL với biểu hiện triệu chứng rõ (hàng dưới cùng) có các bất thường chất trắng mức độ rộng hơn và hội tụ hơn ở trong thùy thái dương trước cả hai bên (các mũi tên, bên trái). Hình ảnh ở bên phải cho thấy các tổn thương tăng tín hiệu chất trắng với tính chất hội tụ tập trung liên quan nhiều nhất tới tổ chức chất trắng quanh não thất. Những hình tăng tín hiệu tương tự như thế này cũng gặp trong các thể khác của sa sút trí tuệ nguồn gốc mạch máu, vì thế nên CADASIL thường chỉ được chẩn đoán khi tìm ra một thành viên khác trong gia đình cũng có nhiễm sắc thể trội.

Ví dụ, bệnh nhân Alzheimer thông thường không có triệu chứng liệt nhẹ nửa người hoặc thất ngôn xảy ra một cách đột ngột, nếu trường hợp này xảy ra thì chụp cộng hưởng từ dường như sẽ chỉ ra được tổn thương như nhồi

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

máu não, tụ máu dưới màng cứng, hoặc chảy máu trong não. Nếu thấy các biểu hiện như lơ mơ, không tập trung chú ý, nói lảm nhảm hoặc không lưu loát, trở nên rõ rệt hơn so với mức độ giảm trí nhớ diễn ra ở một bệnh nhân đã được định hướng chẩn đoán Alzheimer, thì chụp PET-FDG là một chỉ định hợp lý. Trong trường hợp này chẩn đoán đúng có lẽ sẽ là bệnh sa sút trí tuệ trán thái dương chứ không phải là bệnh Alzheimer. PET-FDG cho thấy giảm chuyển hóa vùng trán thái dương hai bên, hay hình ảnh nhiễm amyloid bất thường có thể giúp khẳng định chẩn đoán bệnh Alzheimer khi các tổn thương nhận thức nặng lên ở bệnh nhân sa sút trí tuệ có nguồn gốc mạch máu, thậm chí dù không thấy thêm tổn thương mạch máu mới nào trên hình ảnh cộng hưởng từ.

Các bệnh nhân với sa sút trí tuệ do bệnh thần kinh hầu hết đều có hình ảnh chụp PET-FDG bất thường, trong khi những bệnh nhân sa sút trí tuệ do các nguyên nhân khác thì lại thường có kết quả bình thường. Các hình ảnh chụp PET-FDG biểu hiện bất thường ngay cả khi các triệu chứng của bệnh Alzheimer còn đang nhẹ. Do vậy, một sơ đồ hình ảnh chuyển hóa glucose bình thường có thể là một đảm bảo để đánh giá lại chẩn đoán ban đầu là sai khi bệnh nhân đã được định hướng chẩn đoán Alzheimer mà không có tiến triển nặng lên. PET-FDG cũng có thể hữu dụng trong chẩn đoán phân biệt bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thần kinh với chứng rối loạn nhận thức do bệnh tâm thần, do tác dụng phụ của thuốc và do giả vờ ốm. Kết quả bình thường của cộng hưởng từ và PET-FDG giúp xác nhận một bệnh nhân về mặt ý chí không thể tự chăm sóc bản thân hàng ngày và không bị bệnh sa sút trí tuệ, mặc dù bệnh nhân ấy biểu đạt rất kém trong thăm khám lâm sàng và trong các trắc nghiệm thần kinh tâm lý.

E. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH THẦN KINH MỚI

Với sự phát triển nhanh chóng của khoa học công nghệ mới, chẩn đoán hình ảnh thần kinh sẽ mang lại những hiểu biết sâu sắc mới và quan trọng, đóng vai trò ngày càng cao trong công tác chẩn đoán, chăm sóc và điều trị sa sút trí tuệ. Nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh thần kinh đang đợi gặt hái những bước tiến xa hơn trong nghiên cứu và phát triển.

I. TIẾN BỘ VỀ PHÂN TÍCH HÌNH ẢNH

Sự phát triển vượt bậc trong công năng của máy tính và những tiến bộ lớn trong xử lý hình ảnh và các phương pháp thống kê số liệu sẽ làm tăng độ chính xác của các kết quả đọc hình ảnh chụp não. Các nghiên cứu lâm sàng hiện nay về căn bản chỉ dựa trên các biểu hiện hình ảnh hai chiều đơn giản và việc đọc kết quả mang tính chủ quan mà không tham khảo các dữ liệu đã

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

được chuẩn hóa để so sánh. Tuy nhiên, có thể làm nhiều hơn thế. Các dữ liệu hình ảnh có thể được xử lý để nhìn thấy não bộ ở bất kỳ góc nhìn nào, hoặc cho hình ảnh 4 chiều (bằng cách tích hợp các chuỗi thăm khám vào các thuật toán xử lý hình ảnh). Độ phân giải máy chụp ngày càng được nâng cao.

Các phương pháp phân tích hình ảnh tiên tiến đang được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu và có thể đáp ứng được hầu hết những yêu cầu thực tiễn, tuy nhiên cần phải vượt qua được những trở ngại thực tiễn và điều tiết trước khi những phương pháp này được chấp nhận rộng rãi trong thực hành y khoa hàng ngày. Tuy thế, những phương pháp này cũng đã cho thấy tính hữu dụng lâm sàng. Việc chuyển và đưa các hình ảnh vào trong một không gian nổi đồng bộ cho phép các so sánh giữa các cá thể và so sánh nhóm (Herholz và cs. 2002; Minoshima và cs. 1995). Các phương pháp xử lý hình ảnh mới như vẽ bản đồ phản chiếu bề mặt nổi 3 chiều (3D-SSP) có thể cho phép giảm số lượng hình ảnh phải bận tâm thao tác để đọc kết quả (xem hình ảnh minh họa 5-5 và 5-6). Các giá trị ảnh điểm đỉnh cho mặt trong và mặt ngoài não được tạo bởi phương pháp 3D-SSP (Minoshima và cs. 1995). Các hình ảnh tổng hợp kết quả làm cho việc trình bày các lát cắt được đơn giản hóa, và có thể được sử dụng để trình bày các bản đồ thống kê, làm cho việc đọc kết quả nhanh hơn và chính xác hơn (Burdette và cs. 1996). Các phương pháp phân tích hình ảnh tiên tiến cũng có thể giúp nâng cao khả năng phát hiện các bất thường trong bệnh Alzheimer. Khả năng của phương pháp xử lý hình ảnh 3D-SSP cho phép thấy được mặt trong của não và có thể xác định sớm tổn thương của cuộn não thùy khuy sau, một dấu hiệu điển hình trong bệnh Alzheimer (Minoshima và cs. 1994).

Gộp các cơ sở dữ liệu của các hình ảnh thu được một cách đồng bộ có thể xây dựng nên các tập bản đồ hình ảnh qui chuẩn để so sánh thống kê với hình ảnh của bệnh nhân. Các cơ sở dữ liệu này có thể được điều chỉnh cho phù hợp với hình ảnh của mỗi bệnh nhân riêng lẻ. Các phương pháp so sánh thống kê có thể giúp phân biệt đâu là các biến đổi có ý nghĩa bệnh lý thực sự được nhận thấy bằng mắt và đâu là những thay đổi trong giới hạn bình thường. Não bộ người nhận biết được những sự bất cân xứng và các vùng tương phản nhau một cách dễ hơn là nhận biết tính chất lan tỏa hoặc sự sụt giảm từ từ về mức độ tín hiệu hình ảnh. Sử dụng thang màu có thể hữu ích cho thể hiện các hình ảnh nhưng cũng có thể gây nhầm lẫn. Các hình ảnh chụp não cung cấp một khối lượng nổi bật về thông tin định lượng; thậm chí một hình ảnh đơn lẻ cũng bao gồm hàng ngàn điểm dữ liệu. Các phương pháp thống kê mới ngày càng được phát triển để giải quyết vấn đề của hàng ngàn phép so sánh đồng thời của các giá trị không phụ thuộc. Các phương pháp tiếp cận, chẳng hạn như phép thử nghiệm hoán vị không tham số và phép thử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tỷ lệ phát hiện sai, giúp đảm bảo chắc chắn rằng những khác biệt thống kê trong các nghiên cứu hình ảnh là có cơ sở đáng tin cậy (Nichols và Hayasaka 2003; Nichols và Holmes 2002).

II. CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH VỀ DẪN TRUYỀN THẦN KINH

Nhiều thiết bị thăm dò ở mức phân tử đã được phát triển để đánh giá chức năng dẫn truyền thần kinh. Chức năng sinh cholin là một mối quan tâm đặc biệt trong bệnh Alzheimer. Bệnh Alzheimer làm tổn thương các tế bào thần kinh tiết cholin, do đó cơ sở để điều trị bệnh Alzheimer là sử dụng các yếu tố gây bất hoạt men chuyển hóa cholin. Với sự phát triển tạo ra các phức hợp có hoạt tính phóng xạ tương thích, chẩn đoán hình ảnh phân tử có thể phát hiện ra cách thức mất chức năng sinh cholin tiến triển qua thời gian, mối tương quan của chúng với các triệu chứng và các đặc trưng của bệnh nhân. Phức hợp IBVM tương tự như vesamicol được đánh dấu hoạt tính phóng xạ sẽ kết hợp với yếu tố vận chuyển acetylcholine tiền synap và có thể đóng vai trò như một chất đánh dấu trong cơ thể sống về giải phóng choline tiền synap (Kuhl và cs. 1996). Chẩn đoán hình ảnh phân tử sử dụng các thiết bị thăm dò cho thấy cũng giống như chuyển hóa glucose, sự phân bố của các tế bào thần kinh sinh choline ở những cá thể có chức năng nhận thức bình thường nhìn chung là đồng đều trên toàn bộ phần vỏ não mới. Trong bệnh Alzheimer, phức hợp IBVM bị giảm sút.

Vì những lý do kỹ thuật liên quan tới tính hiệu dụng của các chất đánh dấu phóng xạ sẵn có, việc đo đếm chính xác các thụ thể choline trở nên ngày càng khó khăn. Tuy nhiên, những thay đổi lớn trong các thụ thể muscarin không thấy xuất hiện trong bệnh Alzheimer (Zubieta và cs. 2001).

Có lẽ thú vị nhất là việc quan sát được quá trình tiến hành sử dụng hợp chất đánh dấu trong chụp PET như PMP gắn C11 kết hợp với men chuyển hóa choline. Mặc dù men chuyển hóa choline không phải là một chất chỉ thị chính xác của các tế bào thần kinh tiết choline, nhưng các nghiên cứu trên PET và trên mổ tử thi đều thấy sự suy giảm đặc trưng của men chuyển hóa choline trong bệnh Alzheimer (Kuhl và cs. 1999). Các phân tích phóng xạ hồng cầu ngoại vi điển hình đã được sử dụng để đánh giá tiềm năng của các thuốc ức chế men chuyển choline, mặc dù quá trình ức chế chủ yếu diễn ra ở hệ thần kinh trung ương. Các nghiên cứu chụp PET với PMP gắn các bon 11 cho thấy một khác biệt tương đối về bất hoạt men chuyển cholin giữa trung ương và ngoại vi xảy ra sau khi điều trị cấp bằng thuốc donepezil. Mặc dù tác dụng ức chế gần như hoàn toàn men chuyển choline được thấy ở các thử nghiệm phóng xạ hồng cầu ngoại vi, nhưng chẩn đoán hình ảnh phân tử đã cho thấy

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chỉ khoảng 27% quá trình ức chế men chuyển choline diễn ra ở não, từ đó cho thấy cần nghiên cứu phát triển những thuốc hữu hiệu hơn (Kuhl và cs. 2000).

Mặc dầu các nghiên cứu dầy hứa hẹn này mang lại nhiều thông tin, nhưng tiềm năng của hình ảnh chuyển hóa choline còn chưa được khai thác đủ và đúng mức để nâng cao khả năng chẩn đoán các bệnh sa sút trí tuệ hoặc hướng dẫn chọn lựa phương pháp điều trị.

III. HÌNH ẢNH CỘNG HƯỞNG TỪ CHỨC NĂNG

Hình ảnh cộng hưởng từ chức năng (fMRI) sử dụng nguyên lý sự tương phản phụ thuộc nồng độ oxy trong máu (BOLD), hay sự lệ thuộc mức ô xy hóa máu của tín hiệu cộng hưởng từ để đánh giá lưu lượng máu khu trú trong lúc thực hiện một yêu cầu hoặc khi ở trạng thái nghỉ ngơi. Nó khai thác đặc tính cận từ của deoxyhemoglobin làm thay đổi tín hiệu trên các hình ảnh cộng hưởng từ, quan sát thấy khi hoạt động của tế bào thần kinh tăng lên sẽ gây tăng lưu lượng máu một cách thoáng qua và gây giảm tạm thời nồng độ deoxyhemoglobin. Ở những điều kiện bình thường, mức tương phản BOLD trong não phản ánh tình trạng của máu vi mạch hoặc máu tĩnh mạch.

Một số chương trình chụp cho các số đo gián tiếp về lưu lượng máu dựa trên BOLD, bao gồm chương trình chụp các chuỗi xung hình ảnh chênh âm vang epiplanar và âm vang xoay (spin echo), như là EPISTAR (hình ảnh chênh âm vang epiplanar và tín hiệu đích với biến thiên tần số radio) (Edelman và cs. 1994; Ogawa và cs. 1990). Chưa thống nhất trong việc xác định kỹ thuật nào trong số các kỹ thuật này được ưu tiên lựa chọn. Các kỹ thuật âm vang xoay (Spin Echo) được lựa chọn nhiều hơn để đánh giá lưu lượng mao mạch. Kỹ thuật chụp thu dữ liệu mặt phẳng nhánh nhanh (fast epiplanar data acquisition) tuy tốn kém hơn nhưng lại ít bị ảnh hưởng bởi lưu lượng máu và sự cử động của bệnh nhân, có thể nâng cao độ phân giải vùng thái dương và tỷ số độ ồn-tín hiệu.

Mặc dù ban đầu hình ảnh cộng hưởng từ chức năng được sử dụng để đánh giá các tương quan giải phẫu của chức năng nhận thức ở những người có nhận thức bình thường, nhưng sau đó đã tăng dần số lượng các nghiên cứu về sự khác biệt giữa những người lớn tuổi không bị sa sút trí tuệ với những người lớn tuổi có rối loạn trí nhớ nhẹ, và những người bị sa sút trí tuệ (Bookheimer và cs. 2000; Dickerson và cs. 2004; Lustig và Buckner 2004).

Hạn chế chính của nhiều kiểu mẫu cộng hưởng từ chức năng đó là những chủ thể khó thực hiện các thao tác nhận thức được yêu cầu, từ đó làm cho thăm khám không khả thi đối với những trường hợp sa sút trí tuệ nặng. Việc so sánh các chủ thể là khó khăn và đòi hỏi hoặc thay đổi độ khó của yêu cầu hoặc thay đổi đánh giá đối với thực hiện yêu cầu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Gần đây sự phát triển phương pháp tiếp cận linh hoạt sử dụng hình ảnh cộng hưởng từ chức năng giữa các yêu cầu đã cho phép đánh giá "thức hoạt hóa mặc định" (Buckner và cs. 2005). Thay vì tập trung vào nghiên cứu các đáp ứng với kích thích nhận thức, chiến lược mới này tập trung khảo sát tính liêt kết của các đáp ứng giữa các lần kích thích. Cách tiếp cận này tránh được các vấn đề gây ra do sự khác nhau về biểu đạt giữa các chủ thể và của mỗi chủ thể riêng lẻ trong các thử nghiệm khác nhau, đồng thời cũng là một phương pháp đầy hứa hẹn đối với các bệnh nhân sa sút trí tuệ. Sự chấp nhận rộng rãi mô hình nhận thức đơn và những nghiên cứu đa trung tâm đã cho thấy độ tin cậy và độ chẩn đoán chính xác đã được kỳ vọng trước khi cộng hưởng từ chức năng được đưa vào sử dụng trên lâm sàng trong các đánh giá sa sút trí tuệ.

IV. HÌNH ẢNH TENSOR KHUẾCH TÁN

Hình ảnh tensor khuếch tán (DTI: diffusion tensor imaging) áp dụng công nghệ xử lý tiên tiến đối với các hình ảnh chụp cộng hưởng từ khuếch tán nhằm cung cấp thước đo tính toàn vẹn của chất trắng. Sự khuếch tán của các proton trong chất trắng bị hạn chế bởi hướng của các đường thần kinh. Bằng việc tính toán các véc tơ của khuếch tán, có thể tính toán được và hiển thị khuynh hướng về hướng khuếch tán của các proton. Những mô có hiển thị khuếch tán proton một cách tùy tiện thì được gọi là đẳng hướng, mô có khuếch tán proton bị hạn chế hoặc bị giới hạn thì được gọi là bất đẳng hướng. Trong DTI, vùng có sự định hướng chặt chẽ thường được đo đạc bằng việc tính phân số bất đẳng hướng (FA), có dải giá trị từ 0 (cho thấy khuếch tán proton một cách tùy tiện) đến 1 (tương ứng với khuếch tán dạng dải và mức độ giới hạn tập hợp cao). Các vùng như thể trai có liên quan chặt chẽ với các đường đi của chất trắng thường chỉ có một hướng khuếch tán, biểu hiện trên hình ảnh dưới dạng tăng tín hiệu (FA cao). Tổn thương mất myelin dẫn tới mất tính đẳng hướng và do đó gây mất tín hiệu. Bằng cách sử dụng phương pháp này, DTI có thể xác định được đứt gãy khu trú của các đường sợi trục. Chấn thương, nhồi máu và mất sợi trục từ quá trình thoái hóa thần kinh đều có thể dẫn tới đứt gãy sợi trục, nhưng DTI có thể phân biệt được các tổn thương này bằng việc sử dụng các kỹ thuật hiện nay. Dữ liệu DTI cũng có thể được dùng trong chụp đường đi của sợi trục. Bằng cách dùng các thuật toán vẽ đường đi, DTI biểu thị bằng đồ thị các vùng của não với cùng một hướng, việc hiển thị các đường sợi trục đã biết và vị trí của các đứt gãy không mong muốn là khả thi.

Việc áp dụng DTI trong bệnh Alzheimer còn hạn chế. Các nghiên cứu hiện có đã phát hiện ra rằng các đường chất trắng liên kết các cấu trúc viền và phần chất trắng được bọc myelin sau đó trong quá trình phát triển của não bộ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

là những vùng dễ bị tổn thương trong bệnh Alzheimer và biểu lộ phân số FA thấp hơn so với ở người có nhận thức bình thường. Cả các đường viền và các đường được bọc myelin sau này đều dễ bị tổn thương đứt gãy nhất trong bệnh Alzheimer (Medina và cs. 2006). Những biến đổi này có thể xảy ra sớm, như là đã được Ringman và cs. (2007) mô tả đã phát hiện thấy các bất thường trước khi biểu hiện bệnh sa sút trí tuệ ở những người bệnh Alzheimer gia đình do đột biến.

V. GHI PHỔ CỘNG HƯỞNG TỪ

Ghi phổ cộng hưởng từ (MRS: magnetic resonance spectroscopy) sử dụng máy chụp cộng hưởng từ nhưng không cho thông tin về cấu trúc. Thay vào đó, các phổ được thu nhận từ các đơn vị thể tích não đích bằng cách đo ít một từng xen-ti-mét khối não bao gồm cả chất trắng và chất xám. Phổ cộng hưởng từ được phát ra từ quá trình hoạt động một cách tự nhiên của các nguyên tố quan trọng về mặt sinh học như H1, P31 và các nguyên tố khác (Sanders 1995). Nguyên tố được lựa chọn tùy thuộc vào tần số radio được áp dụng. Các dữ liệu cộng hưởng từ phổ được biểu thị bằng các đỉnh tương ứng với tín hiệu tạo ra bởi các phức hợp khác nhau, phân bố dọc một thang bảng có đường hiển thị tần số cộng hưởng từ nguyên tố gốc dưới dạng các đơn vị phần triệu. Cộng hưởng từ phổ không cho biết nồng độ hóa học. Thay vào đó, các kết quả được diễn giải bằng tỷ lệ của một đỉnh này với một đỉnh khác, đòi hỏi giả định rằng nồng độ các hợp chất so sánh là tương đối ổn định.

Phổ của H1 là hay được nghiên cứu nhất. Phổ được phát ra từ các đơn vị thể tích não đích và độ cao của các đỉnh được dùng để đo khối lượng tương đối của N-Achetylaspartate (NAA, một chất đánh dấu thần kinh được tận dụng), phosphocreatine (một chất đánh dấu chuyển hóa), choline và myoinositol (các chất đáng dấu tổ chức đệm được tận dụng), và lactate trong một số tình trạng bệnh lý. Đỉnh tạo bởi creatine thường được dùng để so sánh.

Sử dụng các tần số khác nhau, phổ cộng hưởng từ phổ của P31 có thể được tạo ra và được dùng để xác định lượng dư tương đối của phosphor vô cơ, adenosine triphosphate (một chất đánh dấu chuyển hóa), phosphocreatine, các phosphoester đơn và đôi. Cũng có hy vọng đo được phổ của hợp chất gắn C13 như là glucose và acetate để suy ra tỷ lệ chuyển hóa dựa trên đo đếm các chất chuyển hóa trong các phổ này (Ross và cs. 2003).

Cộng hưởng từ phổ không thể phân biệt được các tín hiệu bắt nguồn từ các tế bào (hay còn gọi là các tín hiệu liên quan tới chuyển hóa tích cực) với các tín hiệu bắt nguồn từ các khoảng ngoài tế bào. Thường là hữu ích khi so sánh phổ ở các vùng não khác nhau, việc chọn lựa thông qua so sánh các vùng được kỳ vọng là sẽ phát hiện ra vùng bị thay đổi nhiều nhất, tương ứng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

với vùng bệnh lý, còn các vùng khác sẽ là tương đối không bị bệnh. Các kết quả cộng hưởng từ phổ trong sa sút trí tuệ chỉ nên được coi là sơ bộ bước đầu. Có bằng chứng hạn chế chỉ ra rằng bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ trán thái dương gây giảm tỷ lệ NAA/Creatine và làm tăng tỷ lệ Myoinositol/Creatine, những biến đổi trong bệnh Alzheimer đặc biệt rõ rệt ở các bó khuy đỉnh và bó khuy sau (Kantarci và cs. 2004; Zhu và cs. 2006). Các loại tế bào khác nhau có các dấu hiệu cộng hưởng từ phổ khác nhau. Gần đây, một đỉnh đặc trưng đã được xác định trong các tế bào nguồn gốc của thần não, gợi cho thấy rằng cộng hưởng từ phổ có thể trở thành hữu ích trong theo dõi các thay đổi về thành phần cấu tạo tế bào ở trong các vùng não đặc biệt (Manganas và cs. 2007).

F. CÁC ỨNG DỤNG MỚI TRONG CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH THẦN KINH

I. THEO DÕI DIỄN TIẾN CỦA BỆNH VÀ PHÁT TRIỂN NGHIÊN CỨU THUỐC

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh có tiềm năng được sử dụng để theo dõi diễn tiến của bệnh và theo dõi đáp ứng với điều trị. Teo não và giảm dẫn truyền sẽ tăng lên khi sa sút trí tuệ tiến triển trong bệnh thoái hóa thần kinh, và có thể được quan sát thấy bằng cộng hưởng từ và PET-FDG. Các bất thường hình ảnh cũng tăng lên trong các bệnh sa sút trí tuệ nguồn gốc mạch máu khi triệu chứng bệnh nặng lên. Tuy nhiên, còn một vài trở ngại làm hạn chế độ hữu dụng của chẩn đoán hình ảnh trên lâm sàng để theo dõi diễn tiến của bệnh. Những kết quả đo đạc bệnh lý chính xác thường không được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng. Việc đếm chính xác số lượng các nhồi máu nhỏ của não thậm chí có thể gặp khó khăn. Qua thời gian, tính biến thiên từ thử nghiệm đến tái thử nghiệm của nhiều phép đo hình ảnh vẫn còn chưa được chắc chắn. Phần cứng và phần mềm của các hệ thống máy chụp thường xuyên bị thay đổi. Nếu dựa trên đọc kết quả bằng mắt nhìn thì những thay đổi về hình ảnh cần phải đủ lớn, chất lượng hình và sự thu nhận hình ảnh phải đồng bộ để có thể mang lại bằng chứng thuyết phục về diễn tiến của bệnh. Hơn nữa, chi phí chẩn đoán hình ảnh còn quá tốn kém để có thể thay thế được cho các phương pháp đánh giá nhận thức trong chăm sóc điều trị các bệnh nhân.

Những hạn chế này không đến mức làm nản chí như khi cân nhắc sử dụng chẩn đoán hình ảnh trong các thử nghiệm thuốc trên lâm sàng. Các thử nghiệm thuốc tiến hành so sánh giữa các nhóm bệnh nhân hơn là nghiên cứu đưa ra quyết định điều trị đối với từng cá thể người bệnh. Sự thực về mặt kinh tế cũng khác nhau. Để phát triển một loại thuốc mới cần một chi phí khổng lồ, và bất kể cái gì giúp thúc đẩy nhanh quá trình đánh giá cũng có thể giúp tiết

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

kiệm được một khoản kếch xù. Chẩn đoán hình ảnh có thể giúp phát triển các thuốc mới ở nhiều mức độ. Các thuốc có thể được gắn phóng xạ để nghiên cứu sự phân bố thuốc và dược động học của thuốc. Chẩn đoán hình ảnh có thể được sử dụng để đánh giá các tác dụng của thuốc lên chức năng dẫn truyền thần kinh. Sử dụng hình ảnh để nâng cao độ chính xác chẩn đoán trong các thử nghiệm lâm sàng có thể được mở rộng từ hình ảnh cộng hưởng từ đơn thuần tới kết hợp cộng hưởng từ với PET-FDG và chẩn đoán hình ảnh nhiễm bột. Chẩn đoán hình ảnh có thể giúp phát hiện bằng chứng sớm nhất của bệnh và xác định các chủ thể cho điều trị sớm. Mặc dầu có nhiều cơ hội nhưng tiềm năng của chẩn đoán hình ảnh vẫn chưa được nhìn thấy một cách đầy đủ trong công cuộc đẩy nhanh tốc độ nghiên cứu phát triển thuốc.

Chẩn đoán hình ảnh sử dụng các chất đánh dấu sinh học cần được chính thức công nhận như là một phương pháp thay thế đánh giá tiến triển của bệnh (Mueller và cs. 2005). Các phương pháp hình ảnh tỏ ra khách quan hơn và dường như cho thấy ít biến thiên hơn các phương pháp lâm sàng và thần kinh tâm lý mang tính truyền thống vốn vẫn được sử dụng để đánh giá kết quả đầu ra của các thử nghiệm thuốc điều trị sa sút trí tuệ.

Gần đây cộng hưởng từ đã được tích hợp như là một trong những phương pháp đánh giá kết quả của đáp ứng điều trị trong các thử nghiệm thuốc trên lâm sàng (Grundman và cs. 2001). Chỉ mới có một số ít các nghiên cứu cắt dọc về bệnh Alzheimer là sử dụng PET-FDG (Alexander và cs. 2002), các nghiên cứu khác đang được tiến hành.

Các thử nghiệm thuốc trên lâm sàng sẽ được hưởng lợi từ việc sử dụng phương pháp hình ảnh hợp lý nhất cho theo dõi diễn tiến của bệnh, cho phép phát hiện được sự thay đổi chỉ qua một quãng thời gian ngắn là vài tháng thay vì cần cả một quãng thời gian dài như hiện nay. Nếu thực hiện được điều này, sẽ chỉ phải cần dùng đến ít bệnh nhân hơn để đánh giá những điều trị mới, sẽ có nhiều thuốc hơn có thể được thử nghiệm, và các nghiên cứu cũng sẽ bớt tốn kém hơn. Hiển nhiên, đây là mục tiêu rất đáng để phấn đấu thực hiện.

II. Y HỌC CÁ THỂ HÓA, NGUY CƠ VÀ TIÊN LƯỢNG

Các bệnh sa sút trí tuệ gây tổn hại từng người bệnh theo những cách khá là khác biệt. Một bệnh nhân bị bệnh Alzheimer có thể ở trong thái kích động trong khi bệnh nhân khác với cùng mức độ nặng sa sút trí tuệ thì lại biểu hiện trầm cảm. Trong y học cá thể hóa, thầy thuốc sớm xác định nguyên chân chính xác của bệnh và lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu nhất, thu thập các thông tin về chức năng sinh lý và đáp ứng điều trị bệnh của bệnh nhân.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chẩn đoán hình ảnh cung cấp cơ hội để tiến lên đạt được những mục tiêu của cách tiếp cận cá nhân hóa này cho công tác chăm sóc điều trị. Các nghiên cứu sơ bộ ban đầu gợi ý rằng PET-FDG và chẩn đoán hình ảnh nhiễm amyloid có thể phát hiện bệnh sa sút trí tuệ tiềm tàng ở những người có yếu tố nguy cơ di truyền và dự đoán chính xác ở những người có suy giảm trí nhớ (Chételat và cs. 2003; Drzezga và cs. 2003; Reiman và cs. 1996; Small và cs. 2000). Chẩn đoán hình ảnh phân tử có thể được dùng để xác định sự biến thiên cá thể trong phân bố bệnh lý và sử dụng thông tin này để điều chỉnh các phương pháp điều trị đối với mỗi cá thể.

Bệnh Alzheimer có thể gây các hội chứng lâm sàng khu trú và bất cân xứng (Caselli và cs. 2000). Như vậy, những cá thể bị bệnh Alzheimer được chụp PET-FDG có thể có những biểu hiện hình ảnh rất khác biệt nhau từ người này sang người khác trong khi vẫn tồn tại những biến đổi có thể nhận thấy được trên một vùng giảm chuyển hóa đặc trưng. Nguyên nhân của sự biến thiên chuyển hóa này chưa được biết nhưng có thể ảnh hưởng tới tiên lượng và đáp ứng điều trị. Việc khó xác định thời điểm sự bất cân xứng về chuyển hóa trở thành đáng kể là một rào cản lớn để hiểu biết về những hiện tượng này. Rất may là, các phương pháp phân tích số liệu hình ảnh mới nhằm khắc phục vấn đề này đang được nghiên cứu phát triển và có thể đã thu được những thành tựu đáng kể (Fletcher và cs. 2007). Khi các thầy thuốc chuyên khoa tìm hiểu nhiều hơn về các bệnh sa sút trí tuệ, sẽ thấy một điều ngày càng sáng tỏ rằng sự dập khuôn đang dẫn đến sai lầm. Tiềm năng của các phương pháp điều trị sẽ không được nhận thấy cho đến khi chúng được hiệu chỉnh sao pho phù hợp với mức biến thiên của bệnh ở từng người bệnh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adlam AL, Patterson K, Rogers TT, et al: Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin? Brain 129:3066–3080, 2006
2. Alexander GE, Chen K, Pietrini P, et al: Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies. Am J Psychiatry 159:738–745, 2002
3. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, et al: Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. Arch Neurol 62:1728–1733, 2005
4. Becker JT, Boller F, Lopez OL, et al: The natural history of Alzheimer's disease. Description of study cohort and accuracy of diagnosis. Arch Neurol 51:585–594, 1994
5. Berent S, Giordani B, Foster N, et al: Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. J Psychiatr Res 33:7–16, 1999
6. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, et al: Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. Arch Neurol 51:1198–1204, 1994
7. Boccardi M, Pennanen C, Laakso MP, et al: Amygdaloid atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Neurosci Lett 335:139–143, 2002
8. Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, et al: The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. Neurobiol Aging 24:95–103, 2003
9. Bocti C, Swartz RH, Gao F-Q, et al: A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. Stroke 36:2126–2131, 2005
10. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al: Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. N Engl J Med 343:450–456, 2000

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

11. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 82:239–259, 1991

12. Brenner DJ, Hall EJ: Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 357:2277–2284, 2007

13. Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, et al: Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease. Exp Neurol 184 (suppl 1):S68–S79, 2003

14. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al: Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. J Neurosci 25:7709–7717, 2005

15. Burdette JH, Minoshima S, Vander Borght T, et al: Alzheimer's disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. Radiology 198:837–843, 1996

16. Caselli RJ: Focal and asymmetric cortical degenerative syndromes. Adv Neurol 82:35–51, 2000

17. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, et al: Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? Neurology 60:1374–1377, 2003

18. Chételat G, Desgranges B, De La Sayette V, et al: Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. Neuroreport 13:1939–1943, 2002

19. Chui H, Zhang Q: Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. Neurology 49:925–935, 1997

20. Cosottini M, Ceravolo R, Faggioni L, et al: Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. Acta Neurol Scand 116:37–42, 2007

21. DeKosky ST, Scheff SW: Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol 27:457–464, 1990

22. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, et al: Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. Ann Neurol 56:27–35, 2004

23. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, et al: Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Alzheimer's disease: a PET follow-up study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30:1104–1113, 2003

24. Du AT, Schuff N, Kramer JH, et al: Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Brain 130:1159–1166, 2007

25. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, et al: Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echoplanar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. Radiology 192:513–520, 1994

26. Eidelberg D, Dhawan V, Moeller JR, et al: The metabolic landscape of cortico-basal ganglionic degeneration: regional asymmetries studied with positron emission tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54:856–862, 1991

27. Engler H, Santillo AF, Wang SX, et al: In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:100–106, 2008

28. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al: Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 43:1683–1689, 1993

29. Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, et al: Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. Neurology 55:1626–1635, 2000

30. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al: MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. Radiology 199:793–798, 1996

31. Fletcher PT, Powell S, Foster NL, et al: Quantifying metabolic asymmetry modulo structure in Alzheimer's disease. Inf Process Med Imaging 20:446–457, 2007

32. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al: PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging 29:1456–1465, 2008

33. Foster NL, Gilman S, Berent S, et al: Cerebral hypometabolism in progressive supranuclear palsy studied with positron emission tomography. Ann Neurol 24:399–406, 1988

34. Foster NL, Koeppe RE, Giordani BJ, et al: Variations of the phenotype in frontotemporal dementias, in Genotype-Proteotype-Phenotype

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Relationships in Neurodegenerative Diseases. Edited by Cummings J, Hardy J, Poncet M, et al. Berlin: Springer-Verlag, 2005, pp 139–152

35. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al: FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain 130:2616–2635, 2007

36. Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, et al: Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73:657–664, 2002

37. Gado M, Hughes CP, Danziger W, et al: Volumetric measurements of the cerebrospinal fluid spaces in demented subjects and controls. Radiology 144:535–538, 1982

38. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, et al: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD), part X: neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology 45:461–466, 1995

39. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al: Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol 55:335–346, 2004

40. Grundman M, Sencakova D, Jack CR, et al: Use of brain MRI volumetric analysis in a mild cognitive impairment trial to delay the diagnosis of Alzheimer's disease, in Drug Discovery and Development for Alzheimer's Disease 2000. Edited by Fillet H, O'Connell A. New York, Springer, 2001, pp 24–32

41. Haacke EM, DelProposto ZS, Chaturvedi S, et al: Imaging cerebral amyloid angiopathy with susceptibility-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol 28:316–317, 2007

42. Herholz K, Salmon E, Perani D, et al: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. Neuroimage 17:302–316, 2002

43. Hodges JR, Patterson K: Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. Lancet Neurol 6:1004–1014, 2007

44. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, et al: FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. J Nucl Med 41:1920–1928, 2000

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

45. Ishii K, Imamura T, Sasaki M, et al: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Neurology 51:125–130, 1998

46. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al: 1H MR spectroscopy in common dementias. Neurology 63:1393–1398, 2004

47. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol 55:306–319, 2004

48. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1143–1153, 2001

49. Koeppe RA, Gilman S, Joshi A, et al: 11C-DTBZ and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. J Nucl Med 46:936–944, 2005

50. Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, et al: The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 56:55–61, 1999

51. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al: In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Ann Neurol 40:399–410, 1996

52. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, et al: In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease. Neurology 52:691–699, 1999

53. Kuhl DE, Minoshima S, Frey KA, et al: Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. Ann Neurol 48:391–395, 2000

54. Kwan LT, Reed BR, Eberling JL, et al: Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. Arch Neurol 56:809–814, 1999

55. Langa KM, Foster NL, Larson EB: Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. JAMA 292:2901–2908, 2004

56. Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al: Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. J Am Geriatr Soc 47:564–569, 1999

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

57. Longstreth WT, Bernick C, Manolio TA, et al: Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol 55:1217–1225, 1998

58. Lustig C, Buckner RL: Preserved neural correlates of priming in old age and dementia. Neuron 42: 865–875, 2004

59. Luxenberg JS, Haxby JV, Creasey H, et al: Rate of ventricular enlargement in dementia of the Alzheimer type correlates with rate of neuropsychological deterioration. Neurology 37:1135–1140, 1987

60. Manganas LN, Zhang X, Li Y, et al: Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. Science 318:980–985, 2007

61. Mata M, Fink DJ, Gainer H, et al: Activity-dependent energy metabolism in rat posterior pituitary primarily reflects sodium pump activity. J Neurochem 34:213–215, 1980

62. Mathis CA, Bacskai BJ, Kajdasz ST, et al: A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography (PET) imaging of amyloid in brain. Bioorg Med Chem Lett 12:295–298, 2002

63. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al: Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. Lancet Neurol 6:305–313, 2007

64. Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, et al: White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. Neurobiol Aging 27:663–672, 2006

65. Meguro K, Blaizot X, Kondoh Y, et al: Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the nonhuman primate as shown by PET: implications for Alzheimer's disease. Brain 122:1519–1531, 1999

66. Meguro K, LeMestric C, Landeau B, et al: Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:315–321, 2001

67. Mendez MF, Mastri AR, Sung JH, et al: Clinically diagnosed Alzheimer disease: neuropathologic findings in 650 cases. Alzheimer Dis Assoc Disord 6:35–43, 1992

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

68. Messa C, Perani D, Lucignani G, et al: High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: comparison with fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 35:210–216, 1994

69. Miller BL, Chang L, Mena I, et al: Progressive right frontotemporal degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. Dementia 4:204–213, 1993

70. Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE: Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. Lancet 344:895, 1994

71. Minoshima S, Frey KA, Foster NL, et al: Preserved pontine glucose metabolism in Alzheimer's disease: a reference region for functional brain analysis. J Comput Assist Tomogr 19:541–547, 1995

72. Minoshima S, Giordani BJ, Berent S, et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol 42:85–94, 1997

73. Minoshima S, Cross DJ, Foster NL, et al: Discordance between traditional pathologic and energy metabolic changes in very early Alzheimer's disease: pathophysiological implications. Ann N Y Acad Sci 893:350–352, 1999

74. Minoshima S, Foster NL, Sima AAF, et al: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. Ann Neurol 50:358–365, 2001

75. Mittal S, Farmer P, Kalina P, et al: Correlation of diffusionweighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 59:128–134, 2002

76. Moretti P, Lieberman AP, Wilde EA, et al: Novel insertional presenilin 1 mutation causing Alzheimer disease with spastic paraparesis. Neurology 62:1865–1868, 2004

77. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuroimaging Clin N Am 15:869–877, 2005

78. Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, et al: MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. Neurology 57:2229–2235, 2001

79. Murrell JR, Miravalle L, Foster NL, et al: Early onset familial Alzheimer disease from the first American report: a presenilin- 1 (PS1) mutation found in descendents. J Neuropathol Exp Neurol 60:543, 2001

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

80. Na DL, Suh CK, Choi SH, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical-anatomic correlation. Arch Neurol 56:951–957, 1999

81. Neary D, Snowden J, Mann D: Frontotemporal dementia. Lancet Neurol 4:771–780, 2005

82. Nichols T, Hayasaka S: Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. Stat Methods Med Res 12:419–446, 2003

83. Nichols TE, Holmes AP: Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. Hum Brain Mapp 15:1–25, 2002

84. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A 87:9868–9872, 1990

85. Pappata S, Mazoyer B, Tran DS, et al: Effects of capsular or thalamic stroke on metabolism in the cortex and cerebellum: a positron tomography study. Stroke 21:519–524, 1990

86. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. J Cereb Blood Flow Metab 25:1528–1547, 2005

87. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, et al: Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. Stroke 28:1158–1164, 1997

88. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al: 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. Neurology 68:1205–1212, 2007

89. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, et al: The role of radiotracer imaging in Parkinson's disease. Neurology 64:208–215, 2005

90. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, et al: Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. N Engl J Med 334:752–758, 1996

91. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, et al: Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 57(suppl):S4–S16, 2005

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

92. Ringman JM, O'Neill J, Geschwind D, et al: Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. Brain 130:1767–1776, 2007

93. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 43:250–260, 1993

94. Ross B, Lin A, Harris K, et al: Clinical experience with 13C MRS in vivo. NMR Biomed 16:358–369, 2003

95. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. Neurology 68:1718–1725, 2007

96. Sanders JA: Magnetic resonance spectroscopy, in Functional Brain Imaging. Edited by Orrison WW, Lewine JD, Sanders JA, et al. St. Louis, MO, Mosby, 1995, pp 419–467

97. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al: Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. Lancet Neurol 1:13–21, 2002

98. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al: Mixed brain pathologies account for most dementia cases in communitydwelling older persons. Neurology 69:2197–2204, 2007

99. Schroter A, Zerr I, Henkel K, et al: Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 57:1751–1757, 2000

100. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, et al: Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. Brain 121:2249–2257, 1998

101. Selkoe DJ: Alzheimer's disease is a synaptic failure. Science 298:789–791, 2002

102. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al: Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 286:2120–2127, 2001

103. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, et al: Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 97:6037–6042, 2000

104. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. N Engl J Med 355:2652–2663, 2006

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

105. van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, et al: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages—3rd–6th decades. Radiology 229:683–690, 2003

106. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, et al: Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:184–188, 1999

107. Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, et al: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [11C]SB-13 PET. Am J Geriatr Psychiatry 12:584–595, 2004

108. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al: Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke 33:21–25, 2002

109. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al: Incidental findings on brain MRI in the general population. N Engl J Med 357:1821–1828, 2007

110. Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, et al: Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72:491–497, 2002

111. Viswanathan A, Chabriat H: Cerebral microhemorrhages. Stroke 37:550–55, 2006

112. Weiner MF, Hynan LS, Parikh B, et al: Can Alzheimer's disease and dementias with Lewy bodies be distinguished clinically? J Geriatr Psychiatry Neurol 16:245–250, 2003

113. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al: The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 355:1412–1418, 2000

114. 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 20:77–85, 2006

115. Zubieta JK, Koeppe RA, Frey KA, et al: Assessment of muscarinic receptor concentrations in aging and Alzheimer's disease with [11C]NMPB and PET. Synapse 39:275–287, 2001

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 6

BỆNH ALZHEIMER

PGS.TS. Phạm Thắng

1. DỊCH TỄ HỌC

Hơn 5 triệu người Mỹ mắc bệnh Alzheimer. Đây là nguyên nhân thường gặp nhất của SSTT. Gánh nặng kinh tế cho việc chăm sóc bệnh nhân Alzheimer tại Hoa Kỳ được đánh giá là hơn 100 tỷ USD mỗi năm, cao hơn chi phí của các bệnh thường gặp khác như đái tháo đường và thoái khớp. Số người mắc bệnh Alzheimer tại Hoa Kỳ được dự báo là hơn 13 triệu người vào năm 2050, chủ yếu là do sự già hoá dân số (Hebert và cs. 2003).

Tỷ lệ hiện mắc SSTT tăng theo hàm số mũ với tuổi, cứ mỗi 5 năm, tỷ lệ này lại tăng xấp xỉ gấp đôi bắt đầu từ 1% ở độ tuổi 60, đạt đỉnh cao trên 30% ở độ tuổi 85. Tỷ lệ mắc mới cũng tăng rõ rệt theo tuổi, từ 0,6% ở độ tuổi 60-69, lên 2% ở độ tuổi 70-79, và tới 8,4% ở độ tuổi ≥ 85 (Hebert và cs. 1995).

Bệnh Alzheimer được chẩn đoán trên lâm sàng, đơn độc hay phối hợp với các thể khác, chiếm tới 90% các trường hợp SSTT được báo cáo. Tới hai phần ba các trường hợp này có các bệnh lý phối hợp, đặc biệt là tổn thương mạch não và thể Lewy, góp phần vào các triệu chứng của SSTT (Lim và cs. 1999).

Nhiều yếu tố nguy cơ đã được báo cáo. Mối tương quan mạnh nhất là với tuổi, tiền sử gia đình, và kiểu di truyền apolipoprotein E. Alen ε4 của apolipoprotein E phối hợp với tăng nguy cơ tổng thể và tuổi khởi phát sớm hơn. Khoảng 12 vị trí gen khác phối hợp với tăng nhẹ nguy cơ mắc bệnh Alzheimer tản phát, nhưng những bất thường đặc hiệu và cơ chế làm tăng nguy cơ vẫn chưa rõ (Bertram và cs. 2007).

Các yếu tố nguy cơ giả định khác của bệnh Alzheimer khởi phát muộn và tản phát bao gồm trầm cảm, bệnh tim mạch (kể cả tăng huyết áp), đái tháo đường, tăng LDL-C, tăng homocysteine máu, học vấn thấp, ít lao động trí óc, ít vận động, ít giao tiếp xã hội, ít hoạt động giải trí, đáp ức quá mức với stress, nồng độ cortisol máu tăng cao. Các dữ kiện trái ngược nhau đã được báo cáo về hiệu quả của

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

điều trị thay thế hormone ở phụ nữ mạn kinh. Một số nghiên cứu dịch tễ gợi ý điều trị thay thế hormone làm giảm nguy cơ, nhưng bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng khác lại cho thấy điều trị thay thế hormone làm nặng thêm nguy cơ suy giảm nhận thức và SSTT ở phụ nữ (Shumaker và cs. 2004).

2. TIỀN SỬ LÂM SÀNG VÀ TIẾN TRIỂN CỦA BỆNH

Các biểu hiện chính của bênh Alzheimer bao gồm suy giảm dần trí nhớ và các khía cạnh nhận thức khác. Do sự thiếu hụt này làm giảm khả năng hoạt động chức năng hàng ngày, hầu hết bệnh nhân Alzheimer sẽ trở nên hoàn toàn phụ thuộc vào người khác trừ khi họ chết trước do các nguyên nhân khác. Sự suy giảm nhận thức này là do rối loạn hoạt động của synap và mất các tế bào thần kinh ở những vùng có thể dự đoán được trong não. Rối loạn hoạt động của hồi cá ngựa, vỏ não hệ viền, và vỏ não phối hợp đa hình thái, gây những biểu hiện lâm sàng đặc trưng của bệnh Alzheimer và giúp chẩn đoán phân biệt các thể SSTT khác nhau, vì mỗi thể có tổn thương về mặt giải phẫu khác nhau.

Giảm các lĩnh vực như trí nhớ, dùng động tác, xử lý thị giác, và chức năng điều hành sẽ được trình bày theo từng mục riêng trong chương này, điều quan trọng cần nhớ là chức năng nhận thức ở người là một tổng thể thống nhất của nhiều lĩnh vực phụ thuộc lẫn nhau. Việc phân tích chức năng nhận thức theo từng lĩnh vực là để thuận tiện hơn cho việc phân loại và đánh giá.

2.1. Các triệu chứng nhận thức

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer của DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000) đòi hỏi bằng chứng về giảm trí nhớ và một lĩnh vực nhận thức khác, như ngôn ngữ, dùng động tác, xử lý hình ảnh, hoặc chức năng điều hành (xem Bảng 6-1). Phân tích các trắc nghiệm nhận thức trên 663 bệnh nhân Alzheimer cho thấy thiếu hụt nhận thức chính xảy ra ở các lĩnh vực trí nhớ, ngôn ngữ và chức năng điều hành (Talwalker 1996), nhưng nghiên cứu này không đánh giá kỹ về chức năng điều hành. Một nghiên cứu gần đây cho thấy rối loạn chức năng điều hành gặp ở đa số bệnh nhân (Stokholm và cs. 2006). Các thiếu hụt nhận thức khu trú khác phối hợp với các tổn thương thuỳ trán thái dương, như rối loạn định hướng không gian, giảm khả năng tính toán, rối loạn định hướng phải-trái cũng gặp ở nhiều bệnh nhân. Bảng 6-2 trình bày các lĩnh vực nhận thức bị suy giảm trong bệnh Alzheimer.

2.1.1. Trí nhớ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 6–1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer theo DSM-IV-TR

A. Suy giảm nhiều lĩnh vực nhận thức, biểu hiện bằng hai tiêu chí sau:

1. *Giảm trí nhớ* (giảm khả năng học thông tin mới và nhớ lại các thông tin đã được học từ trước)
2. Có một (hoặc nhiều) rối loạn nhận thức sau đây:
   a. *Mất ngôn* (rối loạn ngôn ngữ)
   b. *Mất dùng động tác* (không thực hiện được các động tác mặc dù chức năng vận động bình thường)
   c. *Mất nhận biết* (không có khả năng nhận ra và xác định được đồ vật mặc dù chức năng giác quan bình thường).
   d. *Rối loạn chức năng điều hành* (ví dụ, lên kế hoạch, tổ chức, sắp xếp các hành động theo thứ tự, trừu tượng hoá...)

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

C. Suy giảm nhận thức khởi phát từ từ và nặng dần

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

1. Các bệnh thần kinh trung ương khác gây suy giảm dần trí nhớ và nhận thức (ví dụ bệnh mạch não, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, máu tụ dưới màng cứng, não úng thuỷ áp lực bình thường, u não)
2. Các bệnh toàn thân gây SSTT (ví dụ suy giáp, thiếu vitamin B12 hoặc axít folic, thiếu niacin, tăng can xi máu, giang mai thần kinh, nhiễm HIV)
3. Tác dụng phụ của các thuốc.

E. Những thiếu hụt này không xảy ra trong cơn sảng

F. Những rối loạn này không phù hợp với các trẩn đoán khác như trầm cảm hay tâm thần phân liệt

Nguồn. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental* Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000. Copyright 2000, American Psychiatric Association.

Giảm trí nhớ thường là triệu chứng đầu tiên được ghi nhận. Có thể phát hiện giảm trí nhớ bằng các trắc nghiệm thần kinh tâm lý ngay cả ở giai đoạn tiền lâm sàng (Jacobs và cs. 1995). Giảm trí nhớ điển hình khi khởi phát bao gồm khó học thông tin mới, nhưng thông tin cũ ít bị ảnh hưởng. Giảm trí nhớ trong bệnh Alzheimer thường được mô tả là giảm trí nhớ gần. Trí nhớ gần bị suy giảm do thông tin mới không được lưu trữ một cách đầy đủ để sau đó có thể nhớ lại. Hậu quả là bệnh nhân lúc đầu khó nhớ các sự kiện mới xảy ra. Trí nhớ tường thuật (declarative memory) - hệ thống trí nhớ định hướng thực tại cho phép lưu trữ và nhớ lại các thông tin hoặc trải nghiệm đặc biệt – bị suy giảm nhiều nhất trong bệnh Alzheimer. Trí nhớ thủ thục (Procedural memory) –

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

liên quan đến cách thực hiện một nhiệm vụ - thường ít bị ảnh hưởng – làm cho bệnh nhân bị bệnh Alzheimer nhẹ có biểu hiện gần như bình thường. Trí nhớ liên quan đến cảm xúc cũng ít bị ảnh hưởng. Với nhiều người, giảm nhẹ khả năng học xảy ra trước khi có các biểu hiện rõ về trí nhớ, nhưng do trong một môi trường quen thuộc, với các thói quen cũ và các kỹ năng xã hội còn giữ lại, sự suy giảm này không được bộc lô ra.

Suy giảm trí nhớ điển hình thay đổi theo thời gian. Ở giai đoạn nhẹ và trung bình, khả năng nhớ lại các thông tin học được trước khi khởi phát suy giảm trí nhớ, thường ít bị thay đổi. Đánh giá chi tiết bệnh nhân cho thấy thường có suy giảm nhẹ về trí nhớ xa, nhất là với ngày tháng và trình tự của sự kiện (Storandt và cs. 1998). Trong giai đoạn muộn, bệnh nhân không thể nhớ được các thông tin mà trước đó họ rất nhớ, như tên vợ con.

BẢNG 6-2. Các lĩnh vực suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer

Trí nhớ
- Giảm khả năng học
- Giảm khả năng hiểu ngữ nghĩa
- Lặp đi lặp lại một chi tiết
Đinh hướng
- Cảm giác về thời gian bị rối loạn
Ngôn ngữ
- Mất định danh (anomia) và khó tìm từ
- Nội dung câu nói nghèo nàn
- Giảm vần luật
Dùng động tác
- Mất dùng động tác ý-vận
- Mất dùng động tác chi-động
Xử lý hình ảnh
- Mất nhận biết đồ vật hoặc người
- Nhầm lẫn về không gian
- Giảm sự chú ý định hướng
Chức năng điều hành
- Giảm khả năng lên kế hoạch
- Giảm suy luận
- Không thực hiện được các nhiệm vụ phức tạp
- Mất kiềm chế

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1.2. Định hướng

Mặc dù định hướng thường được coi là một lĩnh vực nhận thức tách biệt khỏi trí nhớ, thực ra định hướng về thời gian và không gian là một loại trí nhớ đặc biệt. Tuy nhiên định hướng về người thì không phải. Quá trình liên tục cập nhật các hệ thống trí nhớ với các thông tin về sự thay đổi thời gian và địa điểm rất cần thiết để duy trì sự định hướng.

Định hướng về thời gian dễ bị tổn thương nhất trong bệnh Alzheimer, nhưng bệnh nhân thường phủ nhận điều này, viện cớ là họ không quan tâm đến ngày tháng hoặc không xem tin tức. Một người già khoẻ mạnh sẽ không cần thường xuyên cập nhật thông tin từ bên ngoài để duy trì định hướng về ngày giờ. Các khái niệm tương đối về thời gian cũng có thể bị rối loạn, chẳng hạn bệnh nhân Alzheimer có thể không biết hiện tại là mấy giờ hoặc kỳ nghỉ trước cách đây mấy hôm.

Khi bệnh tiến triển, định hướng về địa điểm bị rối loạn nhiều hơn, nên bệnh nhân có thể bị lạc ở những nơi quen thuộc khi lái xe hoặc đi bộ. Về sau, rối loạn định hướng không gian xảy ra ngay trong môi trường nhỏ hơn, và bệnh nhân có thể lạc ngay trong nhà của mình. Người nhà thường mô tả sự rối loạn định hướng này như nhầm hoặc khó tìm phòng. Rối loạn định hướng không gian thường nặng hơn trong điều kiện không đủ ánh sáng và có thể gây phiền toái cho gia đình nếu bệnh nhân không tìm được nhà vệ sinh. Mất định hướng về bản thân không phải là điển hình trừ khi ở giai đoạn nặng.

2.1.3. Ngôn ngữ

Giảm ngôn ngữ là triệu chứng nổi bật trong bệnh cảnh lâm sàng của bệnh Alzheimer. Ban đầu, bệnh nhân thường khó tìm từ trong khi nói, sau đó, các câu bị gián đoạn, nói không lưu loát. Bệnh nhân có thể nói ngập ngừng trong khi cố gắng tìm từ, về sau thường nói vòng vo. Vì một số người già khoẻ mạnh có thể có cách nói tương tự, nên cần hỏi người nhà xem kiểu diễn đạt rắc rối như vậy có phải mới xuất hiện gần đây không.

Ngôn ngữ trở nên không rõ ràng; mất chính xác do bệnh nhân thay các từ rõ nghĩa bằng các từ chung chung hoặc có nghĩa rộng. Thường sử dụng các đại từ thay cho danh từ riêng. Bệnh nhân cũng thường dùng các câu nói sáo, rập khuôn, tự phát, đặc biệt khi diễn đạt thông tin chi tiết. Vần luật – nhịp, giai điệu và ngữ điệu xúc cảm của giọng nói - bị ảnh hưởng ở nhiều bệnh nhân, đặc biệt là ở giai đoạn nặng. Các kỹ năng đọc và hiểu lời kém đi khi bệnh tiến triển. Trong giai đoạn muộn, thường có mất ngôn ngữ tổng quát hoặc hoàn toàn không nói gì. Mất giao tiếp hoàn toàn gây khó khăn rất lớn cho mối quan hệ giữa bệnh nhân và người chăm sóc.

2.1.4. Mất dùng động tác

Gần như tất cả bệnh nhân Alzheimer ở giai đoạn nặng đều có mất dùng động tác (apraxia). Hay gặp nhất là mất dùng động tác ý-vận (ideomotor

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

apraxia), bệnh nhân không có khả năng chuyển một ý định thành động tác có định hướng không gian chính xác. Điều này làm bệnh nhân khó thực hiện các động tác như cài khuy áo hay sử dụng dụng cụ ăn uống.

Một số bệnh nhân mất cả cơ sở khái niệm sử dụng công cụ; điều này liên quan đến mất hiểu ngữ nghĩa do các rối loạn về ngôn ngữ và trí nhớ (Chainay và cs. 2006). Một số biểu hiện thường gặp khác của mất dùng động tác gặp ở giai đoạn muộn là không có khả năng đặt các bộ phận cơ thể ở một vị trí trong không gian. Kiểu mất dùng động tác động–chi (limb-kinetic apraxia) này có thể gây khó khăn cho bệnh nhân khi mặc quần áo hay ngồi vào ô tô.

2.1.5. Chức năng thị giác cao cấp

Thường gặp rối loạn xử lý hình ảnh cao cấp (higher visual processing). Có thể gặp triệu chứng này trong một biến thể của bệnh Alzheimer gọi là *teo vỏ não phía sau* (posterior cortical atrophy). Rối loạn chức năng, rõ nhất ở mức độ xử lý hình ảnh cơ bản, bao gồm giảm nhạy cảm với các hình ảnh chuyển động và tương phản, cũng như thiếu hụt về cảm nhận độ sâu. Các rối loạn về xử lý hình ảnh có thể chia làm ba loại chính: giảm nhận biết, giảm khả năng xử lý trong không gian (impaired spatial processing) và giảm sự chú ý thị giác (impaired visual directed attention). Những lĩnh vực này bị ảnh hưởng ở các mức độ khác nhau tuỳ bệnh nhân.

Mất nhận biết (agnosia) là không có khả năng nhận biết các vật quen thuộc. Điều này khác với *mất định danh* (anomia), bệnh nhân nhận biết được đồ vật nhưng không thể nói tên vật đó. *Không nhận biết được mặt người* (prosopagnosia), cũng có thể gặp, nhất là trong các thể nặng. Các vấn đề về *xử lý trong không gian* (spatial processing) góp phần gây rối loạn định hướng không gian, và bệnh nhân có thể lạc ở những nơi quen thuộc. Giảm khả năng chú ý có định hướng trở nên rõ ràng khi giảm khả năng thăm dò hình ảnh. Điều này có ý nghĩa quan trọng với các hoạt động chức năng ví dụ như lái xe, đòi hỏi phải quan sát kỹ môi trường. Khi các thiếu hụt về xử lý không gian và chú ý có định hướng trở nên nặng sẽ dẫn đến rối loạn thị giác, gọi là hội chứng Balint, bệnh nhân không có khả năng kết hợp các chi tiết của môi trường không gian trong một tổng thể thống nhất. Hậu quả là bệnh nhân khó tập trung hướng nhìn của họ vào các vật đáng quan tâm hoặc khó hướng dẫn một cách chính xác các động tác của tay và bàn tay.

2.1.6. Chức năng điều hành

Chức năng điều hành, bao gồm khả năng suy luận, giải quyết vấn đề, lên kế hoạch, và tổng hợp ý nghĩ, gặp ở đa số bệnh nhân trong giai đoạn sớm của bệnh Alzheimer (Stokholm và cs. 2006). Những hành vi này đòi hỏi người ta

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phải chọn các nhiệm vụ một cách hợp lý, sắp xếp chúng theo trình tự, và theo dõi việc thực hiện để đạt mục tiêu. Chức năng điều hành nguyên vẹn cũng đòi hỏi biết loại bỏ những đáp ứng không phù hợp.

Suy giảm chức năng điều hành biểu hiện bằng không có khả năng quản lý các nhiệm vụ phức tạp như chi tiêu trong gia đình hoặc chuẩn bị bữa ăn. Các hành vi không thích hợp về mặt xã hội, mất kiềm chế, mất kiên nhẫn khi thực hiện nhiệm vụ cũng có thể gặp, làm nặng thêm rối loạn chức năng điều hành. Sự xuất hiện của rối loạn chức năng điều hành dự đoán sự chuyển từ suy giảm nhận thức lành tính do tuổi già sang giai đoạn sớm của SSTT. Rối loạn chức năng điều hành có thể gây nên các triệu chứng dương tính như hành vi bộc phát bất thường, lẫn các triệu chứng âm tính như giảm đáp ứng với những tình huống bình thường.

2.2. Các triệu chứng về hành vi và triệu chứng ngoài nhận thức

Mặc dù không bao gồm một cách cụ thể trong tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer, *các triệu chứng về hành vi* là những biểu hiện lâm sàng quan trọng và đôi khi bệnh nhân đến khám vì những triệu chứng này (xem Bảng 6-3). Khi bệnh tiến triển nặng, những vấn đề này thường chiếm một tỷ trọng lớn về gánh nặng chăm sóc hơn là rối loạn chức năng nhận thức.

BẢNG 6-3. Các biểu hiện hành vi, không thuộc về nhận thức trong bệnh Alzheimer

Không thừa nhận bệnh

Thờ ơ

- Mất sáng kiến
- Mất kiên trì

Rối loạn tâm thần

- Hoang tưởng (kiểu paranoia và nhận định sai)
- Ảo giác

Rối loạn cảm xúc

- Trầm cảm
- Lo âu

Kích động

- Các hành vi về vận động không đặc hiệu (đi lang thang...)
- Kích động về lời nói
- Kích động về thể lực, có hành vi đe doạ người khác

Hiện tượng hoàng hôn

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2.1. Không thừa nhận bệnh

Một vấn đề không thuộc nhận thức thường gặp khác là *không thừa nhận bệnh* (anosognosia), xảy ra ở trên 50% bệnh nhân. Bệnh nhân thừa nhận mình hay quên nhưng không thừa nhận bất cứ hậu quả chức năng nào của sự suy giảm này. Trong hầu hết mọi trường hợp, không thừa nhận bệnh là do thiếu hụt về theo dõi bản thân, có nguồn gốc thực thể, không nên coi đó là vấn đề có tính chất tâm lý đơn thuần. Không chấp nhận bệnh là một trở ngại chính cho việc chẩn đoán sớm và thực hiện một cách có hiệu quả các chiến lược điều trị. Không thừa nhận bệnh cũng làm tăng nguy cơ về các hành vi nguy hiểm ở bệnh nhân Alzheimer (Starkstein và cs. 2007)

2.2.2. Thờ ơ

Mặc dù nhiều thầy thuốc cho rằng kích động là triệu chứng hành vi điển hình trong bệnh Alzheimer, nhưng thực tế những thay đổi về tính cách như thụ động và thờ ơ thường gặp hơn trong giai đoạn đầu của bệnh. Sự thờ ơ, có thể tách khỏi trầm cảm, thể hiện sự mất động lực, xảy ra ở 25-50% bệnh nhân. Sự thờ ơ bao gồm triệu chứng như giảm sáng kiến, cảm xúc, và yêu thích. Xa lánh mọi người, thay đổi tính tình, hoặc trầm cảm gặp ở hơn 70% bệnh nhân Alzheimer, và xảy ra sớm, trung bình là 2 năm trước khi được bệnh được chẩn đoán (Jost và Grossberg 1996).

2.2.4. Rối loạn tâm thần

Trái với không thừa nhận bệnh và thờ ơ, rối loạn tâm thần và kích động thường xảy ra trong giai đoạn muộn của bệnh. Bệnh nhân có các rối loạn tâm thần thường suy sụp nhanh hơn. Tỷ lệ có biểu hiện rối loạn tâm thần thay đổi tuỳ nghiên cứu. Các nghiên cứu dựa vào quần thể gợi ý tỷ lệ có hoang tưởng là khoảng 20% và ảo giác là 15% (Bassiony và Lyketsos 2003). Hoang tưởng thường là kiểu paranoid và có thể dẫn đến việc buộc tội người khác ăn cắp, không chung thuỷ, và ngược đãi bệnh nhân. Bệnh nhân cho rằng mình bị người chăm sóc hoặc người nhà lừa và ngôi nhà đang ở không phải là nhà thật của họ; đây là những yếu tố khởi phát thường gặp dẫn đến việc họ bỏ đi lang thang hoặc có hành vi hung hãn. Ảo giác trong bệnh Alzheimer thường là ảo giác về thị giác, nhưng đôi khi cũng có ảo giác về thính giác. Các ảo giác thường gặp là nhìn thấy bố mẹ hoặc anh chị đã chết, những người lạ hoặc động vật.

2.2.5. Rối loạn tính khí

Tỷ lệ trầm cảm ở bệnh nhân SSTT khác nhau rất nhiều và có vẻ tăng theo mức độ nặng của bệnh. Trầm cảm nặng chiếm khoảng 20% bệnh nhân Alzheimer có điểm MMSE trung bình là 18 (Zubenko và cs. 2003). Bệnh nhân

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

có tiền sử trầm cảm từ trước khi bị suy giảm nhận thức, dễ bị trầm cảm nặng trong quá trình tiến triển của bệnh. Lo âu cũng gặp ở khoảng 25% bệnh nhân, từ lúc khởi phát đến khi suy giảm nhận thức mức độ trung bình (Porter 2003). Lo âu thường nổi bật hơn trong giai đoạn cuối của bệnh, tuy nhiên một số bệnh nhân Alzheimer có triệu chứng lo âu xuất hiện khá sớm. Các phản ứng kịch liệt, hoặc các cơn bùng nổ cảm xúc dữ dội trong một thời gian ngắn, thường phối hợp với lo âu và bệnh nhân có thể khóc đột ngột, nói hoặc phản ứng hung hăng, và các hành vi trái ngược. Bệnh nhân thường có phản ứng lại với các yếu tố gây stress từ môi trường xung quanh, các yêu cầu hoặc cố gắng chăm sóc cá nhân.

2.2.6. Kích động

Kích động gặp ở 50%-60% bệnh nhân Alzheimer. Kích động là một triệu chứng không đặc hiệu; có thể chia thành ba nhóm hành vi, bao gồm kích động về mặt thể lực, có hành vi đe dọa người khác, kích động về lời nói, và hành động không đe doa người khác (Cohen-Mansfield và Deutsch 1996). Các hành vi kích động rõ ràng có liên quan đến hoang tưởng và nhận định sai do hoang tưởng. Kích động bằng lời nói thường gặp hơn là hành động đe doạ người khác. Bệnh nhân nam giới và những bệnh nhân có suy giảm chức năng nặng thường dễ bị kích động hơn. Hành vi kích động thường diễn ra theo kiểu leo thang, với các cơn bùng phát bằng lời nói xuất hiện trước khi hành động. Nhiều tình huống kích động xuất hiện khi người chăm sóc cố gắng giúp đỡ họ chăm sóc cá nhân, nhất là khi tắm rửa.

Các hành vi không đe dọa người khác bao gồm đi lang thang hoặc, lặp đi lặp lại các động tác không mục đích. Đi lang thang đôi khi phối hợp với việc nhận định sai do hoang tưởng gây nên. Bệnh nhân cố gắng đi tìm lại ngôi nhà "thật sự" của họ, hoặc đi tìm một người thân đã mất. Đi lang thang đôi khi cũng phối hợp với giảm khả năng thị giác không gian, có lẽ phản ánh những khó khăn trong việc đưa thông tin về hình ảnh vào một bản đồ không gian thống nhất. Không đủ ánh sáng và ban đêm là các yếu tố góp phần làm cho bệnh nhân đi lang thang. Nguy cơ của việc đi lang thang là bị lạc ở bên ngoài nhà và bị ngã gây chấn thương. Thường xuyên đi lang thang sẽ gây sút cân nhanh, mà các biện pháp dinh dưỡng cũng không có tác dụng, trừ khi giảm hoạt động đi lại. Một dạng hành vi không kích động vô hại hơn là lục lọi tủ hoặc nhà kho. Bệnh nhân có vẻ như tìm một thứ gì đấy, nhưng không thể mô tả là cái gì. Việc bới tung tài sản cá nhân như vậy cũng gặp trong hoang tưởng mất cắp.

2.2.7. Hiện tượng hoàng hôn

Hiện tượng hoàng hôn được sử dụng rộng rãi để mô tả tình trạng gia tăng có thể dự đoán trước tình trạng lú lẫn và các hành vi kích động vào lúc chiều

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tối. Hiện tượng này gặp trong 25% bệnh nhân Alzheimer, nhất là ở giai đoạn nặng (Little và cs. 1995). Không có một triệu chứng nhất định nào và thường do sự giao động theo nhịp ngày đêm của các triệu chứng khác nhau hơn là một đặc điểm sinh lý bệnh đặc hiệu.

2.3. Tiến triển của bệnh

Hầu hết bệnh nhân đều trải qua một giai đoạn không phát hiện được của *suy giảm nhận thức nhẹ* (mild cognitive impairment - MCI) trước khi được chẩn đoán. Trong suy giảm nhận thức nhẹ, có thể phát hiện được các suy giảm nhận thức, đặc biệt là lĩnh vực trí nhớ, nhưng sự suy giảm này không gây cản trở nghề nghiệp và hoạt động hàng ngày của bệnh nhân.

Thời gian sống trung bình của bệnh nhân Alzheimer khoảng 4-6 năm kể từ khi được chẩn đoán (Larson và cs. 2004). Nhiều bệnh nhân có các triệu chứng nổi bật xuất hiện nhiều năm trước khi được chẩn đoán. Khoảng một nửa số bệnh nhân chết do các biến chứng của rối loạn chức năng thần kinh tổng quát, như tình trạng bất động và suy dinh dưỡng; số còn lại chết do các bệnh liên quan đến tuổi già như đột quỵ, ung thư. Hy vọng sống giảm tới 50% (Larson và cs. 2004).

Điển hình, bệnh Alzheimer tiến triển một cách liên tục nặng dần, mặc dù có thể có những giai đoạn triệu chứng tương đối ổn định. Các triệu chứng có xu hướng tiến triển chậm hơn ở giai đoạn sớm và giai đoạn muộn. Giai đoạn trung gian tiến triển nhanh nhất, đặc biệt là mất nhanh khả năng thực hiện các hoạt động hàng ngày. Bệnh Alzheimer thường được chia theo các "giai đoạn" để tiện cho các nhà cung cấp dịch vụ, các công cụ chia giai đoạn hiếm khi được sử dụng trên lâm sàng. Do biểu hiện bệnh lý của bệnh tiến triển theo kiểu tuyến tính, những giai đoạn như vậy không có tương quan rõ về mặt sinh học. Bảng 6-4 trình bày các triệu chứng điển hình theo giai đoạn nhẹ, vừa, và nặng.

3. ĐÁNH GIÁ TRẠNG THÁI TÂM THẦN

Đặc điểm triệu chứng cũng như phân bố tổn thương bệnh học của bệnh Alzheimer đòi hỏi phải tập trung vào đánh giá nhận thức. Một đánh giá tình trạng tâm thần tốt phải cung cấp đủ thông tin đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh chuẩn. Để chẩn đoán phân biệt các thể SSTT khác nhau có thể cần đánh giá nhận thức kỹ hơn. MMSE (Folstein và cs. 1975) đã trở thành công cụ chuẩn để đánh giá nhận thức trên thực hành lâm sàng, đặc biệt là để xác định mức độ nặng của SSTT. Các giá trị bình thường đã được hiệu chỉnh theo tuổi và trình độ học vấn cho trắc nghiệm MMSE phải được sử dụng thay cho các giá trị bình thường được công bố trước kia hoặc các giá trị bình thường áp đặt

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khác (Crum và cs. 1993). Ngoài ra, do MMSE không được thiết kế để đánh giá toàn diện các suy giảm nhận thức gặp trong bệnh Alzheimer, không được sử dụng nó thay thế cho việc đánh giá kỹ lưỡng nhận thức, tập trung vào những lĩnh vực thường gặp nhất.

BẢNG 6-4. Biểu hiện lâm sàng điển hình của bệnh Alzheimer, phân loại theo mức độ nặng

Nhẹ

- Trí nhớ giảm, có thể không rõ với những người thường xuyên tiếp xúc với bệnh nhân
- Không thực hiện được các hoạt động phức tạp hơn (ví dụ chuẩn bị bữa ăn, chi tiêu)
- Tự chăm sóc được bản thân
- Tính tình trở nên thụ động
- Ít hoặc không có các biểu hiện về hành vi

Trung bình

- Trí nhớ giảm rõ
- Không thực hiện được các hoạt động thông thường (ví dụ sử dụng bếp, gọi điện thoại)
- Không tự chăm sóc được bản thân (ví dụ tắm rửa, trang điểm)
- Có rối loạn hành vi (hội chứng hoàng hôn, paranoia)
- Kỹ năng giao tiếp xã hội thay đổi
- Cần người giám sát

Nặng

- Trí nhớ giảm nhiều, chỉ còn những mảnh vụn
- Không nhận biết được người thân
- Không thực hiện được mọi hoạt động phức tạp
- Giảm vận động
- Cần người giúp chăm sóc

3.1. Đánh giá tổng quát

Đánh giá tình trạng tâm thần ở các bệnh nhân có các phàn nàn về nhận thức, nghi do bệnh Alzheimer đòi hỏi phải đánh giá tổng quát như mức độ ý thức và qua đó xác định xem bệnh nhân có đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán hay không. Theo định nghĩa, chỉ có thể chẩn đoán SSTT chính xác nếu hệ thống giác quan còn tốt. Tình trạng lơ mơ gợi ý một bệnh lý nội khoa kèm theo cơn sảng. Có thể nghi ngờ bệnh nhân có suy nghĩ lộn xộn, nhưng phải đánh giá một cách cẩn thận để loại trừ cách nói vòng vo do khó tìm từ. Mất sự phối hợp là không điển hình.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Rối loạn tâm thần chỉ xảy ra ở một số ít bệnh nhân, thường là ở giai đoạn vừa và nặng của bệnh. Thường gặp hoang tưởng kiểu paranoid, đặc biệt là hoang tưởng mất đồ vật cá nhân. Trong nhiều trường hợp, sự hoang tưởng này được phóng đại bởi suy giảm nhận thức. Điển hình nhất là bệnh nhân quên không biết mình đã để đồ vật ở đâu và nghi ngờ người khác lấy trộm; sau đó bệnh nhân lại càng cất dấu kỹ đồ vật cá nhân ở những chỗ bí mật, mà sau đó họ quên mất. Ảo giác thường rất ít được ghi nhận trong khi khám, và thường xảy ra trong điều kiện không đủ ánh sáng và ở những trường hợp SSTT nặng. Khả năng suy luận giảm dần khi bệnh tiến triển nặng. Hơn một nửa số bệnh nhân Alzheimer có quên những kỹ năng hoạt động hàng ngày. Tới 50% bệnh nhân có trầm cảm nặng hoặc nhẹ (Lyketsos và cs. 1997); hiếm gặp tình trạng mất sảng khoái và hưng cảm nhẹ. Trong quá trình làm trắc nghiệm và trong môi trường lạ, bệnh nhân có thể lo âu.

3.2. Đánh giá từng lĩnh vực nhận thức

3.2.1. Khả năng học và trí nhớ

Để đánh giá khả năng học và trí nhớ, người khám yêu cầu bệnh nhân nhắc lại và ghi nhớ ba từ không liên quan. Không nên dùng các từ có liên quan về mặt ngữ nghĩa, ví dụ *đỏ*, *xanh dương* và *xanh lá cây*, hoặc *bơ*, *trứng* và *cà phê*, vì trí nhớ của bệnh nhân có thể được trợ giúp bằng cách nhớ lại chủ đề của các từ. Có thể nhắc lại cho đến khi bệnh nhân có thể nhớ đủ cả ba từ. Sau một thời gian (≥ 5 phút) làm trắc nghiệm khác, yêu cầu bệnh nhân nhắc lại ba từ. Người bình thường có thể học và nhắc lại đúng cả ba từ chỉ sau một lần. Đối với những từ mà bệnh nhân không thể nhớ được, có thể cần các bước tiếp theo để làm rõ bản chất của suy giảm trí nhớ. Có thể gợi ý cho bệnh nhân về nghĩa của từ, ví dụ "*một trong các từ là một loại hoa*". Với bệnh nhân Alzheimer thì gợi ý như vậy cũng không giúp họ nhớ lại được, trong khi với các vấn đề trí nhớ khác, chẳng hạn giảm trí nhớ ở người già khoẻ mạnh, thì sau khi gợi ý họ thường nhớ ra. Trí nhớ nhận biết có thể được đánh giá bằng cách yêu cầu bệnh nhân chọn ra từ đã được nhớ lại trong một danh sách các từ có liên quan về mặt ngữ nghĩa.

Có thể kiểm tra trí nhớ xa bằng cách đề nghị bệnh nhân nêu tên năm chủ tịch nước gần đây. Nếu có người nhà đi kèm để kiểm chứng thông tin, thì có thể hỏi bệnh nhân về ngày cưới, có bao nhiêu cháu, làm gì trong thời gian đi nghĩa vụ quân sự hoặc nghề nghiệp cũ.

Để đánh giá khía cạch không lời của trí nhớ, yêu cầu bệnh nhân quan sát, trong khi người khám lấy một đồ vật và giấu trong phòng khám, ví dụ đưa cho bệnh nhân xem đồng hồ hoặc ống nghe sau đó cất vào ngăn kéo. Sau một vài

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phút khám hoặc làm trắc nghiệm khác, yêu cầu bệnh nhân nhớ lại xem cái gì được giấu (nhớ đồ vật) và giấu ở đâu (nhớ không gian).

Vì các chi tiết bị mất trong trí nhớ xa, yêu cầu bệnh nhân nói các chi tiết của các sự kiện lịch sử qua trọng, ví dụ sự kiện 30 tháng 4 năm 1975. Không thể biết điều bệnh nhân nhớ lại chính xác đến đâu, nhưng một người có trí nhớ bình thường sẽ nhắc lại nhiều chi tiết một cách rõ ràng như họ nhận được tin như thế nào, phản ứng của họ lúc đó ra sao, lúc đó họ đang ngồi với ai...Những người bị giảm trí nhớ sẽ trả lời rất mù mờ hoặc không hợp lý, ví dụ họ nói nghe tin về sự kiện giải phóng Sài Gòn trong lúc đang ăn cơm chiều hoặc đang xem TV.

3.2.2. Định hướng

Mất định hướng về thời gian, đặc biệt là ngày, xuất hiện từ giai đoạn sớm của bệnh Alzheimer. Nhiều bệnh nhân SSTT cố gắng che dấu các khía cạnh của rối loạn định hướng. Họ thường viện cớ là hiện tại họ không có nhu cầu để ý đến ngày giờ. Điều đó có thể gợi ý bệnh nhân có rối loạn định hướng đáng kể. Trong trắc nghiệm MMSE đã có đánh giá chung về định hướng. Có thể hỏi thêm các câu hỏi về thời gian tương đối trong ngày, bữa ăn tới, hoặc tên của ngày nghỉ trước. Rối loạn định hướng bản thân chỉ xảy ra trong giai đoạn nặng của bệnh. Nếu xuất hiện trong bối cảnh SSTT giai đoạn nhẹ hoặc trung bình, cần nghĩ đến cơn sảng hoặc rối loạn tâm thần tiên phát.

3.2.3. Ngôn ngữ

Đánh giá ngôn ngữ bao gồm khả năng định danh, hiểu, nói lưu loát và nỗ lực trong lời nói, nhắc lại câu, đọc và viết. Đánh giá suy giảm về ngôn ngữ rất quan trọng trong SSTT vì hầu hết người già khoẻ mạnh có ngôn ngữ tự phát bình thường trừ những sai sót thoáng qua trong việc tìm từ, đặc biệt là tên riêng.

Giảm khả năng định danh có liên quan với việc khó tìm từ khi nói tự phát ở bệnh nhân Alzheimer. Có thể đánh giá khả năng định danh bằng các đồ vật hàng ngày sẵn có như áo khoác, giầy, hoặc đồng hồ. Các phần của đồ vật khó định danh hơn toàn bộ đồ vật. Do vậy ngoài việc nói tên áo khoác như một tổng thể, có thể yêu cầu bệnh nhân nói tên của cổ áo, ve áo, tay áo, túi áo và cổ tay áo. Coi là trả lời đúng nếu bệnh nhân nói được đúng tên của đồ vật. Mô tả hình dạng bên ngoài hoặc chức năng của đồ vật được coi như trả lời không đúng. Các yếu tố kinh tế xã hội và văn hoá có thể ảnh hưởng đến việc định danh một số đồ vật, nhưng hầu hết mọi người có thể nói tên đồ vật một cách dễ dàng.

Bệnh nhân Alzheimer điển hình nói lưu loát nhưng sáo rỗng, ít nội dung có nghĩa. Trừ trong giai đoạn muộn, bệnh nhân thường không hiểu những câu hội

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thoại cơ bản và các yêu cầu đơn giản liên quan đến khám bệnh. Bệnh nhân thường không hiểu những lời chỉ dẫn phức tạp về mặt cú pháp. Có thể kiểm tra điều này bằng cách yêu cầu bệnh nhân thực hiện một nhiệm vụ gồm hai bước, trong đó thứ tự của từ không theo thứ tự của hành động (ví dụ, "trước khi chỉ tay vào cửa, hãy chỉ tay lên trần nhà"). Trắc nghiệm này chuyên về ngôn ngữ nhiều hơn và ít phụ thuộc vào trí nhớ như yêu cầu bệnh nhân thực hiện hành động ba bước, tương đối dễ về mặt cú pháp của MMSE.

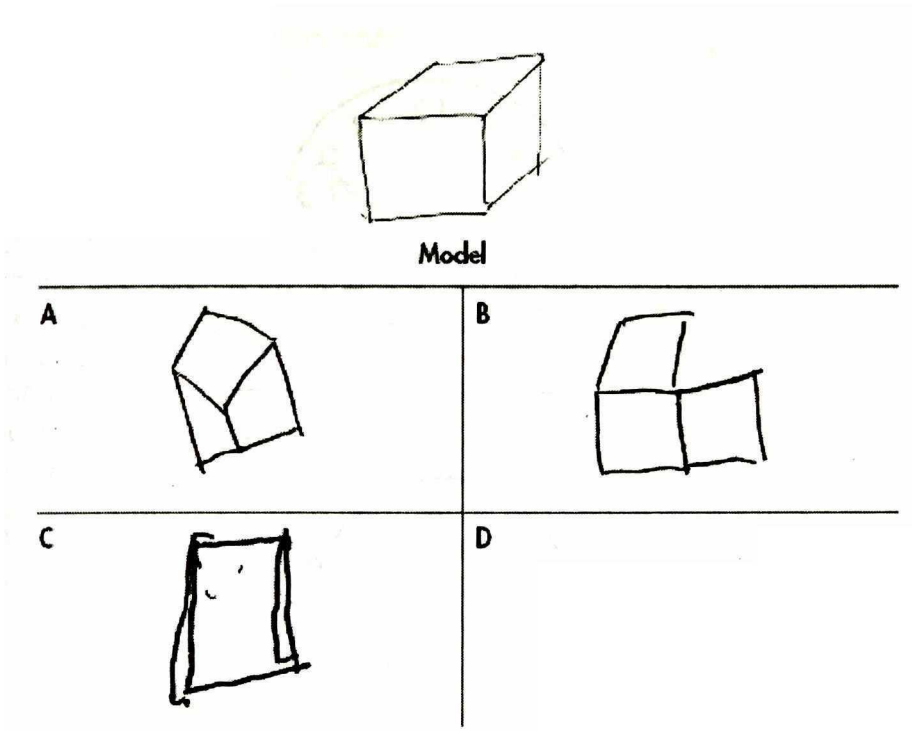
3.2.4. Dùng động tác và chức năng thuỳ trán-thái dương

Một chuỗi yêu cầu ngắn gọn có thể đánh giá đồng thời khả năng hiểu, dùng động tác ý-động, và định hướng phải-trái. Đề nghị bệnh nhân thực hiện động tác tưởng tượng, khác nhau giữa hai tay (ví dụ tay trái làm động tác đóng đinh, tay phải mở khoá). Một động tác sử dụng lần lượt hai tay, ví dụ cắt bánh mỳ, cho phép kiểm tra khả năng phối hợp các hoạt động của cả hai bán cầu đại não trong một động tác cụ thể trong không gian. Tiếp theo yêu cầu bệnh nhân xác định tay phải tay trái của bản thân (ví dụ lấy tay phải sờ lên tai trái) và của người khám (lấy tay trái chỉ vào tay trái của người khám) . Hầu hết người trưởng thành có nhận thức bình thường sẽ dễ dàng thực hiện các nhiệm vụ này. Bệnh nhân bị SSTT nhẹ thường khó thực hiện các trắc nghiệm dùng hai tay như vậy.

3.2.5. Xử lý hình ảnh và không gian

Nhiều bệnh nhân Alzheimer có các vấn đề về xử lý không gian và độ sâu. Có thể đánh giá khả năng xử lý này bằng cách yêu cầu bệnh nhân vẽ lại hình lập phương hoặc các hình vẽ đơn giản theo không gian ba chiều. Ngay cả bệnh nhân SSTT nhẹ có thể vẽ cả ba bề mặt đều nhìn thấy chứ không theo tương quan ba chiều (xem Hình 6-1).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



HÌNH 6-1. Ví dụ về vẽ hình khối bất thường ở bệnh nhân Alzheimer. Hình mẫu là hình khối "liền". A) Mất hình ảnh ba chiều, với ba mặt nhìn thấy (MMSE=22); B) Phối cảnh không chính xác (MMSE=20); Mất phối cảnh và chiều sâu (MMSE=14); và D) sự kiên trì, các nét mờ chứng tỏ bệnh nhân không chắc chắn (MMSE=12)

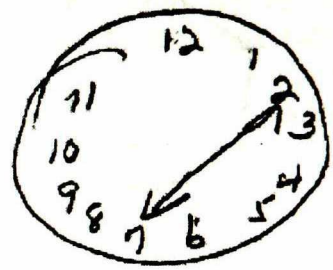
Sự hợp nhất động tác trong không gian được kiểm tra bằng trắc nghiệm vẽ đồng hồ. Trắc nghiệm này đánh giá nhiều lĩnh vực nhận thức bao gồm chức năng điều hành (lên kế hoạch), mối tương quan trong không gian, và hiểu biết về ngữ nghĩa. Chức năng được coi là bình thường khi bệnh nhân vẽ tất cả các số và kim đồng hồ đúng vị trí (xem Hình 6-2). Trắc nghiệm thần kinh tâm lý phổ biến này có thể được rút gọn để sử dụng trên lâm sàng. Người khám đề nghị bệnh nhân nói tên, càng nhiều từ càng tốt, theo loại ngữ nghĩa, ví dụ tên các con vật hoặc các loại quả.

3.2.6. Chức năng điều hành

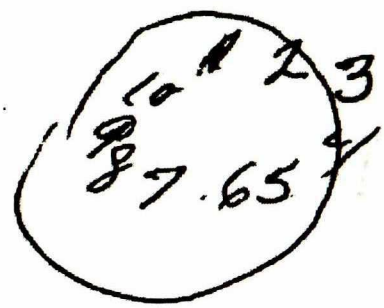
Nói lưu loát danh sách từ có thể cung cấp thông tin hữu ích về chức năng điều hành. Trắc nghiệm thần kinh tâm lý phổ biến này có thể được rút gọn để sử dụng trên lâm sàng. Người khám đề nghị bệnh nhân nói tên, càng nhiều từ càng tốt, theo loại ngữ nghĩa, ví dụ tên các con vật hoặc các loại quả. Bệnh nhân nói được ít hơn 15 tên con vật trong một phút rất có khả năng bị SSTT (Duff Canning và cs. 2004).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

A



B



HÌNH 6-2. Vẽ mặt đồng hồ. A) Tổ chức không gian còn tốt nhưng kim đồng hồ vẽ không đúng, chỉ ở 2h35 (MMSE=24) và B) rối loạn nặng về tổ chức không gian (MMSE=14)

3.2.7. Tư duy trừu tượng

Có thể đánh giá khả năng suy luận trừu tượng bằng cách yêu cầu bệnh nhân tìm ra sự giống nhau trừu tượng trong các cặp từ, ví dụ "ghế giống bàn ở điểm nào?' hoặc "táo giống chuối ở điểm nào?". Bệnh nhân SSTT thường chú ý đến sự khác nhau hơn là giống nhau. Bệnh nhân thường xác định sự khác nhau cụ thể hơn là trừu tượng, ví dụ bàn và ghế "đi cùng nhau" hoặc táo và chuối "đều có vỏ". Việc phân tích các câu tục ngữ cũng hữu ích, nhưng ít được sử dụng, do phụ thuộc nhiều vào văn hoá, giáo dục và thế hệ.

3.2.8. Sự chú ý, tập trung, và trí nhớ làm việc

Để đánh giá sự tập trung, chú ý, và trí nhớ làm việc, liên quan đến nhiều lĩnh vực nhận thức, yêu cầu bệnh nhân cộng các đồng xu, nhất là các đồng *penny*, *dime*, *nickel*, và *quarter*. Khi làm trắc nghiệm này, điều quan trọng là sử dụng tên của đồng xu, bởi vì hệ thống trí nhớ làm việc tham gia vào một quá trình khá phức tạp, chuyển từ tên sang giá trị số. Người không bị SSTT có thể dễ dàng thực hiện nhiệm vụ này vì đổi tiền lẻ là việc làm thường ngày và họ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chỉ cần tính nhẩm. Nếu bệnh nhân hỏi xin giấy bút để tính, hoặc từ chối làm, viện cớ phải viết ra mới tính được thì có thể họ bị suy giảm chức năng này. Trắc nghiệm cộng tiền lẻ này có thể là một trắc nghiệm sàng lọc nhận thức hữu ích, vì đồng thời đánh giá khả năng tính toán và trí nhớ làm việc của bệnh nhân.

Có thể sử dụng các trắc nghiệm khác đánh giá trí nhớ làm việc và các khía cạnh khác liên quan đến sự chú ý, nếu như trắc nghiệm cộng tiền lẻ như trên không phù hợp, ví dụ với người không quen tên thông thường của các đồng xu Mỹ. Các trắc nghiệm thay thế bao gồm yêu cầu bệnh nhân nói theo thứ tự ngược các tháng của năm hoặc các ngày của tuần. Tuy nhiên, nhiệm vụ này không kết hợp sự rắc rối của chuyển và cộng 4 đồng xu. Đọc dãy số là trắc nghiệm phổ biến đánh giá trí nhớ tiên phát. Trí nhớ này cũng phụ thuộc vào sự chú ý. Yêu cầu bệnh nhân nhắc lại một dãy các số bất kỳ theo thứ tự mà họ nghe được. Coi là bình thường nếu họ nhắc lại đúng từ 5 số trở lên. Có thể dễ phát hiện sự thiếu hụt hơn khi yêu cầu bệnh nhân nhắc lại các số theo thứ tự ngược lại (đọc ngược dãy số). Coi là bình thường nếu bệnh nhân nói được ít nhất là 2 số ít hơn so với đọc xuôi dãy số.

3.3. Khám thực thể và thần kinh

Khám thực thể và thần kinh, nói chung không phát hiện gì đặc biệt trong gần suốt quá trình tiến triển của bệnh Alzheimer. Trong giai đoạn muộn, các dấu hiệu ngoại tháp (ví dụ, tăng trương lực cơ) và rối loạn tư thế có thể nổi bật. Tỷ lệ có giật rung cơ ở bệnh nhân Alzheimer là khoảng 5%; điển hình, các triệu chứng này nặng lên, cả về tần xuất cũng như cường độ, theo mức độ nặng của bệnh. Giật rung cơ nhiều ổ có thể khó phân biệt với co giật trong giai đoạn muộn. Tỷ lệ co giật do động kinh gặp trong 10-20% bệnh nhân Alzheimer trong giai đoạn muộn (Mendez và cs. 1994)

3.4. Các xét nghiệm và chụp hình não

Không có xét nghiệm labo hoặc chụp hình não đặc hiệu nào cho phép chẩn đoán chắc chắn bệnh Alzheimer. Viện hàn lâm thần kinh Hoa Kỳ (Knopman và cs. 2001) khuyến cáo các xét nghiệm máu để loại bỏ các bệnh toàn thân có thể gây SSTT (xem Bảng 6-5). Các xét nghiệm này đánh giá các tình trạng chuyển hoá và huyết học chung, cũng như chức năng tuyến giáp và nồng độ vitamin B12. Huyết thanh giang mai không còn được coi là xét nghiệm sàng lọc thường quy nữa. Một số tác giả gợi ý định lượng Apolipoprotein E làm giảm tỷ lệ dương tính giả khi sử dụng phối hợp với tiêu chuẩn lâm sàng, nhưng xét nghiệm này không được bảo hiểm chi trả và giá trị của nó trên lâm sàng vẫn còn nghi ngờ.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 6-5. Các xét nghiệm cơ bản được khuyến cáo trong sàng lọc SSTT

Xét nghiệm máu

- Xét nghiệm toàn diện sinh hoá máu, kể cả chức năng gan, thận
- Công thức máu
- Xét nghiệm chức năng tuyến giáp
- Định lượng vitamin B12

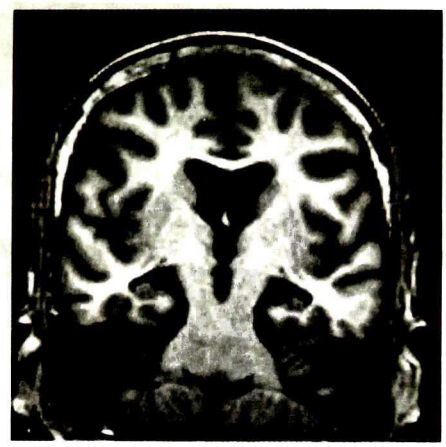
Chụp hình não

- Chụp CT sọ não (nói chung đủ để sàng lọc)

Chụp hình não được khuyến cáo như thăm dò thường quy để đánh giá những bệnh nhân có hội chứng SSTT. Chụp CT hoặc cộng hưởng từ sọ não hữu ích để loại bỏ các tổn thương cấu trúc có thể gây SSTT như nhồi máu não, u não, ứ dịch ngoài não và não úng thuỷ. Các bằng chứng hiện nay gợi ý rằng teo mặt trong thuỳ thái dương trên MRI là dấu hiệu đáng tin cậy của bệnh Alzheimer, nếu có các biểu hiện lâm sàng phù hợp (xem Hình 6-3) (Wahlund và cs. 2005). Chụp cắt lớp positron (PET) thấy giảm chuyển hoá ở vùng thái dương đỉnh ở bệnh nhân Alzheimer (Hoffman và cs. 2000). Tại Hoa Kỳ, Medicare chấp nhận chi trả chụp PET cho các chỉ định đặc biệt để phân biệt bệnh Alzheimer với thoái hoá thuỳ trán-thái dương. Xét nghiệm dịch não tuỷ không phải xét nghiệm thường quy trong đánh giá SSTT.

Các xét nghiệm dịch não tuỷ chuẩn ít khi giúp ích cho chẩn đoán ở hầu hết bệnh nhân SSTT. Xét nghiệm dịch não tuỷ hữu ích hơn trong trường hợp có huyết thanh dương tính với giang mai cũ, cũng như ở các bệnh nhân có suy giảm miễn dịch hoặc ở những bệnh nhân trẻ, bệnh khởi phát và tiến triển nhanh. Trên thị trường đã có các xét nghiệm định lượng beta amyloid hoà tan và tau trong dịch não tuỷ. Một số bác sỹ thấy xét nghiệm này hữu ích trong các trường hợp khó chẩn đoán phân biệt giữa bệnh Alzheimer và các thể SSTT không Alzheimer khác, nhưng việc sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng là chưa rõ ràng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



HÌNH 6-3. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ, chuỗi T1 ngang qua vùng cá ngựa ở một bệnh nhân Alzheimer giai đoạn nhẹ (MMSE=20). Bể não giãn rộng giữa vùng cá ngựa và cuống não, nhưng không giãn ở sừng thái dương của não thất bên

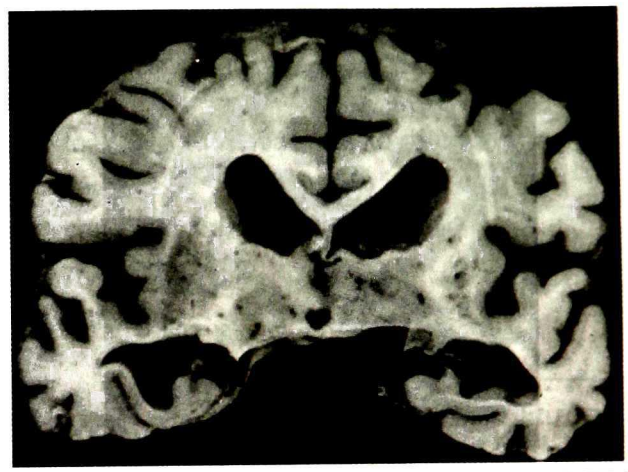
Điện não đồ cũng không được khuyến cáo như xét nghiệm thường quy đánh giá SSTT (Knopman và cs. 2001). Kết quả điện não đồ không đặc hiệu. Trong giai đoạn sớm thường bình thường và tiến tới sóng chậm lan toả.

Chỉ có thể chẩn đoán chắc chắn bệnh Alzheimer qua mổ tử thi (hoặc sinh thiết) bằng cách xác định số lượng thích hợp các *mảng viêm thần kinh* và *đám rối tơ thần kinh* trong những vùng đặc biệt của não. Chẩn đoán bệnh học đòi hỏi phải có bệnh cảnh lâm sàng phù hợp với SSTT, bởi vì một số bệnh nhân có các tổn thương bệnh học điển hình của bệnh Alzheimer, nhưng chức năng nhận thức vẫn bình thường (Snowden 2003). Nói chung, sinh thiết không được khuyến cáo để chẩn đoán, với khả năng điều trị SSTT hiện tại, sinh thiết thường không làm thay đổi gì kế hoạch điều trị. Do sự phân bố các mảng viêm thần kinh và đám rối tơ thần kinh khác nhau tuỳ từng người, nên một kết quả âm tính cũng không loại trừ được bệnh Alzheimer, dù kết quả dương tính có thể khẳng định bệnh. Mặc dù không có một xét nghiệm đáng tin cậy nào để chẩn đoán xác định bệnh Alzheimer, chẩn đoán lâm sàng có độ chính xác >90%, với sự phù hợp cao giữa thầy thuốc ở cộng đồng và các chuyên gia (Mok và cs. 2004).

4. MÔ BỆNH HỌC

Khám đại thể khi mổ tử thi thường thấy hình ảnh teo não với các não thất và rãnh não rộng (xem Hình 6-4). Trọng lượng toàn bộ não giảm, nhưng có sự chồng chéo đáng kể với giới hạn của cân nặng não ở người già có nhận thức bình thường. Hình ảnh bệnh học cơ bản của bệnh vẫn là mảng viêm thần kinh và đám rối tơ thần kinh, được Alzheimer mô tả lần đầu.

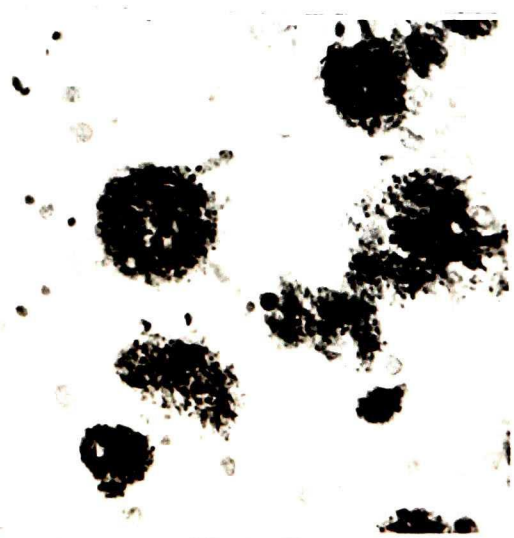
THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



HÌNH 6-4. Hình ảnh giải phẫu bệnh ở một bệnh nhân đã được chẩn đoán chắc chắn là bệnh Alzheimer, với teo rõ vùng cá ngựa và giãn sừng thái dương của não thất bên.

4.1. Mảng viêm thần kinh

Mảng viêm thần kinh (neuritic plaque) nằm ngoài tế bào, chủ yếu chứa amyloid, một chất liệu chứa protein, và các yếu tố tế bào. Dạng amyloid lắng đọng trong não bệnh nhân Alzheimer là amyloid beta (Aβ). Aβ là một peptid chứa các đoạn gồm 39-43 axít amin, được phân giải từ một protein xuyên màng là protein tiền thân amyloid (APP).



HÌNH 6-5. Hình ảnh vi thể của mảng viêm thần kinh ở vỏ não một bệnh nhân Alzheimer. Tiêu bản được nhuộm miễn dịch beta amyloid, xuất hiện dưới dạng chất liệu mầu tối xung quanh tế bào.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Soi trên kính hiển vi, các mảng có đường kính thay đổi từ 15μ đến 100μ, và phân bố ở vỏ não và các nhân ở vùng viền (xem Hình 6–5). Tập trung nhiều nhất ở vùng cá ngựa. Các mảng có tỷ lệ cao các yếu tố thần kinh tiền sy-náp bị biến dạng – viêm thần kinh loạn dưỡng – được gọi là mảng viêm thần kinh. Các tế bào thần kinh viêm bao gồm các yếu tố nội bào như các chuỗi xoắn kép, các tiêu thể và ti lạp thể. Các tế bào thần kinh đệm được hoạt hoá, điển hình thấy ở trong và xung quanh một nhân đặc chứa amyloid ngoài tế bào, trong khi các tế bào hình sao có thể thấy ở ngoại vi (Wisniewski và Wegiel 1991). Các mảng khác không có nhân đặc peptid amyloid gọi là các mảng lan toả. Các mảng này không chứa nhiều các tế bào thần kinh viêm loạn dưỡng và không phối hợp rõ rệt với mất tế bào thần kinh và suy giảm chức năng nhận thức. Amyloid cũng có thể tích luỹ trong các mạch máu não, một tình trạng được gọi là bệnh mạch amyloid; điều này làm tăng nguy cơ xuất huyết trong não.



HÌNH 6-6. Hình ảnh vi thể các đám rối tơ thần kinh ở vỏ não của một bệnh nhân Alzheimer. Các đám rối nằm ngoài tế bào thần kinh và chứa các yếu tố khung tế bào bị xẹp, bao gồm các sợi xoắn kép đặc trưng.

4.2. Đám rối tơ thần kinh

Đám rối tơ thần kinh (neurofibrillary tangles) là hình ảnh bệnh học cổ điển thứ hai của bệnh Alzheimer (xem Hình 6-6). Đám rối tơ thần kinh là những tập hợp các sợi tơ bất thường trong tế bào, có cấu trúc xoắn ốc đặc trưng. Mặc dù các bệnh thoái hóa khác, như liệt trên nhân tuần tiến cũng có bệnh lý đám rối tơ thần kinh, nhưng chuỗi xoắn kép là duy nhất thấy trong bệnh Alzheimer. Đám rối tơ thần kinh ở khắp vỏ não mới và các nhân ở vùng liềm. Đậm độ của nó tương ứng với mức độ mất tế bào thần kinh. Đám rối tơ thần kinh cũng thấy nhiều ở nền não trước, liềm đen, nhân raphe, và liềm xanh. Đám rối tơ thần

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

kinh chiếm những vùng lớn trong thân của các tế bào thần kinh thuộc bó tháp bị ảnh hưởng. Loại tế bào thần kinh này chịu trách nhiệm cho các phóng chiếu của sợi trục dài tạo điều thuận lợi cho việc truyền thông tin giữa và trong các bán cầu đại não và có vẻ đặc biệt dễ bị tổn thương trong bệnh Alzheimer (Mann và cs. 1985).

Các sợi neuropil là một biểu hiện bệnh học thần kinh khác trong bệnh Alzheimer, liên quan đến đám rối tơ thần kinh. Các sợi neuropil nằm rải rác trong chất nền ngoại bào của vỏ não. Giống như đám rối tơ thần kinh, chúng bao gồm các cấu trúc sợi xoắn kép và cũng tạo thành từng đám rối trong các tế bào thần kinh viêm loạn dưỡng của các mảng già.

4.3. Mất sy-náp

Trong bệnh Alzheimer, có sự mất sy-náp lan toả ở vỏ não và là yếu tố chính gây tàn phế về mặt nhận thức. Có khả năng oligomer of Aβ là chất trực tiếp gây độc cho sy-náp (Lacor và cs. 2004).

Các lớp sâu của vỏ não thuỳ thái dương và cá ngựa bị mất sy-náp nhiều nhất. Ngoài ra, thông tin từ sy-náp lên vỏ não giảm tới 40% tại thời điểm bệnh nhân tử vong. Số lượng mất synáp tại vỏ não thuỳ trán tương quan rõ rệt với suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer (DeKosky và Scheff 1990). Mất sy-náp cũng xảy ra trong các nhân thuộc vùng nền của não trước, như nhân nền Meynert, nơi sản xuất ra chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine. Số lượng các đám rối tơ thần kinh ở các nhân cholinergic vùng nền của não trước liên quan chặt chẽ với suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer (Masliah và Terry 1993). Một tỷ lệ lớn sy-náp và tế bào thần kinh cũng bị mất tại nhân xanh và nhân raphe. Các tế bào thần kinh ở các nhân xám tại cuống não sản xuất các chất dẫn truyền thần kinh monoamin và phân bố chúng trong vỏ não thông qua các sợi trục đi lên. Mất các tín hiệu acetylcholine, serotonin, và norepinephrine lên vỏ não góp phần gây các triệu chứng về nhận thức và hành vi.

5. DI TRUYỀN

Một tỷ lệ rất nhỏ các trường hợp Alzheimer (<5%) có kiểu di truyền trội qua nhiễm sắc thể. Điển hình, các bệnh nhân này phát triển các triệu chứng trước tuổi 55, một số có biểu hiện ở độ tuổi 40. Tới 75% các trường hợp SSTT có tính chất gia đình khởi phát sớm, có đột biến các nhiễm sắc thể trên nhiễm sắc thể 1,14, và 21 (Janssen và cs. 2003). Tất cả các đột biến gen đã biết gây sản xuất quá mức Aβ. Một thể bệnh Alzheimer liên quan đến nhiễm sắc thể 21 được thấy ở những người có 3 nhiễm sắc thể 21 (Hội chứng Down) và đôi khi ở người nhà của họ (Schupf và cs. 2001). Thay vì có một gen bị đột biến,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

những bệnh nhân có ba nhiễm sắc thể 21 có ba bản sao gen APP, gây sản xuất quá mức Aβ, vượt quá khả năng thanh thải bình thường và làm tăng sự lắng đọng Aβ.

Dịch tễ học di truyền gợi ý rằng bệnh Alzheimer tản phát khởi phát muộn có thể được coi là một bệnh di truyền phức tạp, trong đó có sự góp phần của cả di truyền lẫn tác động của môi trường. Nghiên cứu các trường hợp sinh đôi cho thấy tỷ lệ phù hợp chỉ là 20% ở những cặp sinh đôi cùng trứng (Breitner và cs. 1995). Allele ε4 của apolipoprotein E (APOE) là yếu tố di truyền rõ nhất phối hợp với tăng nguy cơ bệnh Alzheimer khởi phát muộn tản phát (Bertram và cs. 2007). APOE là một protein vận chuyển lipid được mã hoá trên nhiễm sắc thể 19, mà nó cũng gắn với Aβ lưu hành trong máu. Các alen khác của gen APOE, ít gây nguy cơ bị bệnh Alzheimer và thậm chí có thể có tác dụng bảo vệ khỏi bệnh này. Nhiều vị trí yếu tố nguy cơ giả định khác đã được xác định trên nhiễm sắc thể 2, 9, 10, 12, và 15, nhưng những thiếu sót về gen đặc hiệu này và cơ chế tác dụng của chúng vẫn chưa được xác minh (Bertram và cs. 2007).

5.1. Sinh lý bệnh

Cả APP và Aβ đều là các sản phẩm protein thần kinh bình thường. Aβ được sản xuất nhờ sự phân giải protein liên tiếp bởi γ-secretase và β-secretase. β-secretase được coi là enzyme tách β-amyloid (Stockley và O'Neill 2007). Về mặt chức năng, hoạt tính của γ-secretase có vẻ do phức hợp protein xuyên màng hơn là một enzyme đơn độc (Verdile và cs. 2007). Sau khi chuỗi APP được cắt bởi β-secretase, hoạt động của γ-secretase sẽ sản xuất ra peptide Aβ, bình thường có chiều dài 38 đến 43 a xít amin. Một enzyme thứ ba, là α-secretase cũng liên quan đến quá trình phân tách APP. Vị trí cắt của α-secretase nằm trong chuỗi Aβ và tạo ra các sản phẩm không amyloid.

Trong bệnh Alzheimer, hoặc có tăng sản xuất Aβ, hoặc giảm thanh thải Aβ, hoặc phối hợp cả hai yếu tố. Trong các thể bệnh di truyền trội qua nhiễm sắc thể, đột biến trong hoặc xung quanh chuỗi APP hoặc các chuỗi phối hợp với thành phần presenilin của γ-secretase gây tăng sản xuất pepide Aβ. Các chuỗi Aβ 42 axít amin rất dễ kết hợp vào trong các sợi nhỏ, là tiền thân hình thành các mảng viêm thần kinh. Các sợi nhỏ kết hợp lại và lắng đọng ngoài tế bào dưới dạng các mảng không hoà tan. Trước đây, lắng đọng của Aβ trong nhu mô được coi là bước quyết định trong sinh lý bệnh của bệnh Alzheimer. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy tiền sợi nhỏ (prefibrillar), sự tập hợp oligomeric lan toả của Aβ, gây độc cho tế bào thần kinh và synap, gợi ý rằng quá trình phát triển bệnh xảy ra trước khi hình thành mảng (Lacor

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và cs. 2004). Khái niệm này rất quan trọng vì nó đòi hỏi phải định nghĩa lại ranh giới của bệnh từ khía cạnh bệnh học cũng như điều trị.

Người ta chưa rõ cơ chế chính xác gây rối loạn và chết của các tế bào thần kinh trong bệnh Alzheimer. Các glycoprotein tương tự APP phối hợp với các tương tác trên bề mặt tế bào, và truyền tín hiệu vào nhân, gợi ý rằng APP hoặc dẫn xuất bình thường của nó có thể đóng một vai trò trong việc duy trì chức năng synap và sự khoẻ mạnh của tế bào thần kinh (Kamenetz và cs. 2003).

Aβ cũng hoạt động như yếu tố khởi phát hoạt hoá của các tế bào đệm nhỏ, gây sản xuất ra nhiều cytokine gây viêm, như yếu tố hoại tử u -α, gây độc cho tế bào. Sự hoạt hoá các tế bào đệm nhỏ có thể góp phần vào chu kỳ tự lan rộng của tình trạng viêm khu trú và rối loạn hoạt động của tế bào thần kinh (Block và cs. 2007). Mặc dù hầu hết các mô hình sinh lý bệnh của bệnh Alzheimer coi Aβ là nguyên nhân gây bệnh, các cách tiếp cận khác gợi ý stress oxy hoá hoặc suy giảm năng lượng sinh học có thể là yếu tố khởi phát thác amyloid (Swerdlow và Khan 2004). Trên thực tế, bệnh Alzheimer có thể là bệnh có nguồn gốc không đồng nhất, với những cơ chế khác nhau, gây nên suy giảm tế bào thần kinh và biểu hiện bệnh lý ở những cá nhân khác nhau.

5.2. Những bất thường hoá-thần kinh

5.2.1. Acetylcholine

Acetylcholine rất quan trọng với các chức năng nhận thức như chú ý và trí nhớ. Mức độ nặng của bệnh trên lâm sàng tương ứng với sự giảm của các marker chuyển hoá acetylcholine ở vỏ não (Bierer và cs. 1995). Choline acetyltransferase, chịu trách nhiệm tổng hợp acetylcholine, và acetylcholinesterase, chịu trách nhiệm giáng hoá acetylcholine, cả hai đều cạn kiệt. Mức độ giảm cholinergic ở vỏ não liên quan chặt chẽ với số lượng tế bào thần kinh bị mất trong các nhân xám ở nền não trước, là nơi sản xuất nhiều acetylcholine vỏ não.

5.2.2. Monoamine

Thiếu hụt norepinephrine và serotonin cũng góp phần gây các triệu chứng về nhận thức cũng như không nhận thức, đặc biệt là các triệu chứng về khí sắc và lo âu. Norepinephrine rất quan trọng với thức tỉnh, học tập và trí nhớ. Vị trí chính sản xuất norepinephrine là liềm xanh trong cuống não, bị mất tế bào rất nhiều trong bệnh Alzheimer. Bệnh Alzheimer cũng phối hợp với giảm các marker về hoạt tính của serotonin ở vỏ não và mất các tế bào sản xuất serotonin trong nhân raphe ở cuống não (Lyness và cs. 2003).

Trong quá trình tiến triển của bệnh Alzheimer, các chất dẫn truyền thần kinh nội sinh, như axít γ-aminobutyric (GABA), bị suy giảm, cũng như các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

peptide thần kinh ở vỏ não như somatostatin và yếu tố giải phóng corticotropin (Ellison và cs. 1986; Panchal và cs. 2004). Vai trò của những thay đổi này trong hội chứng lâm sàng chưa rõ.

5.2.3. Glutamate và các chất dẫn truyền khác

Còn tranh cãi về các bằng chứng liên quan đến tình trạng glutamate ở não bệnh nhân Alzheimer. Glutamate là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính của vỏ não, và các marker về hoạt tính của glutamate nói chung là giảm, đặc biệt ở vỏ não thuỳ thái dương (Ellison và cs. 1986). Tuy nhiên, một số tác giả nhận thấy có sự giảm thanh thải glutamate tại synap trong giai đoạn nặng của bệnh Alzheimer. Họ cho rằng glutamate còn lại tại synap gây kích thích quá mức và rối loạn chức năng của các tế bào thần kinh hậu synap, phối hợp với dòng can xi vào tế bào quá mức (Butterfield và Pocernich 2003). Còn rất ít các dữ kiện về giả thuyết này trên người. Chưa rõ vai trò của những thay đổi này trong hội chứng lâm sàng.

6. ĐIỀU TRỊ

Điều trị tối ưu bao gồm các biện pháp dùng thuốc và không dùng thuốc (Doody và cs. 2001). Các thuốc điều trị được chấp nhận hiện nay bao gồm nhóm thuốc ức chế acetylcholinesterase và nhóm thuốc đối kháng thụ thể axít *N*-methyl-D-aspartic. Nói chung, những thuốc này được coi là các thuốc điều trị triệu chứng. Các nghiên cứu cho thấy các thuốc này không làm thay đổi quá trình bệnh học cơ bản của bệnh Alzheimer. Các thuốc điều trị triệu chứng về hành vi cũng chỉ là thuốc điều trị triệu chứng (xem Chương 12 "*Điều trị các triệu chứng tâm thần trong SSTT*"), và không có thuốc nào được chứng minh là đặc hiệu cho chỉ định này. Chi tiết về các biện pháp điều trị được trình bày trong Chương 13 "*Điều trị bệnh Alzheimer và suy giảm nhận thức nhẹ*".

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alzheimer A: Über eine eigenartige Erkankung der Himrinde. Allgemaine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin 64:146–148, 1907. English translation in Arch Neurol 21:109–110, 1967 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
2. Bassiony MM, Lyketsos CG: Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: review of the brain decade. Psychosomatics 44:388–401, 2003
3. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al: Systematic meta-analyses of Alzheimer's disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet 39:17–23, 2007
4. Bierer LM, Haroutunian V, Gabriel S, et al: Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits. J Neurochem 64:749–760, 1995
5. Block ML, Zecca L, Hong JS: Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. Nat Rev Neurosci 8:57–69, 2007
6. Breitner JC, Welsh KA, Gau BA, et al: Alzheimer's disease in the National Academy of Sciences—National Research Council Registry of Aging Twin Veterans, III: detection of cases, longitudinal results, and observations on twin concordance. Arch Neurol 52:763–771, 1995
7. Butterfield DA, Pocernich CB: The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications. CNS Drugs 17:641–652, 2003
8. Chainay H, Louarn C, Humphreys GW: Ideational action impairments in Alzheimer's disease. Brain Cogn 62:198–205, 2006
9. Cohen-Mansfield J, Deutsch L: Agitation: subtypes and their mechanisms. Semin Clin Neuropsychiatry 1:325–339, 1996
10. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al: Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and education level. JAMA 269:2386–2391, 1993

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

11. DeKosky ST, Scheff SW: Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol 27:457–464, 1990

12. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al: Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1154–1166, 2001

13. Duff Canning SE, Leach L, Stuss D, et al: Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurology 62:556–562, 2004

14. Ellison DW, Beal MF, Mazurek MF, et al: A postmortem study of amino acid neurotransmitters in Alzheimer's disease. Ann Neurol 20:616–621, 1986

15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state": a practical method of grading cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198, 1975

16. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al: Age specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. JAMA 273:1354–1359, 1995

17. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al: Alzheimer disease in the U.S. population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol 60:1119–1122, 2003

18. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, et al: FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. J Nucl Med 41:1920–1928, 2000

19. Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, et al: Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. Neurology 45:957–962, 1995

20. Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, et al: Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families. Neurology 60:235–239, 2003

21. Jost BC, Grossberg GT: The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. J Am Geriatr Soc 44:1078–1081, 1996

22. Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, et al: APP processing and synaptic function. Neuron 37:925–937, 2003

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

23. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1143–1153, 2001

24. Lacor PN, Buniel MC, Chang L, et al: Synaptic targeting by Alzheimer's related amyloid-β oligomers. J Neurosci 24:191–200, 2004

25. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, et al: Survival after initial diagnosis of Alzheimer's disease. Ann Intern Med 140:501–509, 2004

26. Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al: Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. J Am Geriatr Soc 47:564–569, 1999

27. Little JT, Satlin A, Sunderland T, et al: Sundown syndrome in severely demented patients with probable Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 8:103–106, 1995

28. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, et al: Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 9:556–561, 1997

29. Lyness SA, Zarow C, Chui HC: Neuron loss in key cholinergic and aminergic nuclei in Alzheimer's disease: a meta-analysis. Neurobiol Aging 24:1–23, 2003

30. Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B: Correlation between senile plaque and neurofibrillary tangle counts in cerebral cortex and neuronal counts in cortex and subcortical structures in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 56:51–55, 1985

31. Masliah E, Terry RD: Role of synaptic pathology in the mechanisms of dementia of the Alzheimer's type. Clin Neurosci 1:192–198, 1993

32. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. N Engl J Med 338:506–511, 1998

33. Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, et al: Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. J Geriatr Psychiatry Neurol 7:230–233, 1994

34. Mok W, Chow TW, Zheng L, et al: Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. Am J Alzheimers Dis Other Demen 19:161–165, 2004

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

35. Panchal M, Rholam M, Brakch N: Abnormalities of peptide metabolism in Alzheimer's disease. Curr Neurovasc Res 1:317–323, 2004

36. Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA, et al: Frequency and

37. characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 15:180–186, 2003

38. Schupf N, Kapell D, Nightingale B, et al: Specificity of the fivefold increase in AD in mothers of adults with Down syndrome. Neurology 57:979–984, 2001

39. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 291:2947–2958, 2004

40. Snowden DA: Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. Ann Intern Med 139:450–454, 2003

41. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, et al: Insight and danger in Alzheimer's disease. Eur J Neurol 14:455–460, 2007

42. Stockley JH, O'Neill C: The proteins BACE1 and BACE2 and β-secretase activity in normal and Alzheimer's disease brain. Biochem Soc Trans 35:574–576, 2007

43. Stokholm J, Vogel A, Gade A, et al: Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 22:54–59, 2006

44. Storandt M, Kaskie B, Von Dras DD, et al: Temporal memory for remote events in healthy aging and dementia. Psychol Aging 13:4–7, 1998

45. Swerdlow RH, Khan SM: A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. Med Hypotheses 63:8–20, 2004

46. Talwalker S: The cardinal features of cognitive and noncognitive dysfunction and the differential efficacy of tacrine in Alzheimer's disease patients. J Biopharm Stat 6:443–456, 1996

47. Verdile G, Gandy SE, Martins RN: The role of presenilin and its interacting proteins in the biogenesis of Alzheimer's beta amyloid. Neurochem Res 32:609–623, 2007

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

48. Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, et al: Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. Top Magn Reson Imaging 16:427–437, 2005

49. Wisniewski HM, Wegiel J: Spatial relationships between astrocytes and classical plaque components. Neurobiol Aging 12:593–600, 1991

50. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, et al: A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 160:857–866, 2003

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 7

SUY GIẢM NHẬN THỨC NHẸ

PGS.TS. Phạm Thắng

Sa sút trí tuệ là một trong các vấn đề về sức khoẻ hàng đầu trên toàn thế giới (Chong và Sahadevan 2005). Theo ước tính, tới năm 2050, Hoa Kỳ có 14 triệu người mắc bệnh Alzheimer (Brookmeyer và cs. 1998). Hậu quả kinh tế của bệnh Alzheimer vô cùng lớn; năm 1993, chi phí trung bình cho chăm sóc một bệnh nhân Alzheimer ở California vào khoảng hơn 40.000 USD một năm (Rice và cs. 1993). Vì vậy, việc tìm ra các biện pháp làm chậm sự khởi phát bệnh là cấp thiết đối với y tế cộng đồng. Việc dự phòng phụ thuộc nhiều vào việc xác định được nhóm nguy cơ cao để áp dụng các biện pháp can thiệp phù hợp. Một trong các nhóm như vậy là những người bị *suy giảm nhận thức nhẹ* (Mild Cognitive Imperment - MCI) (Petersen và cs. 1999).

Có thể định nghĩa MCI như một vùng ranh giới giữa lão hoá nhận thức bình thường và giai đoạn sớm của SSTT. Bệnh nhân MCI có giảm trí nhớ hơn so với người cùng tuổi, nhưng hoạt động chức năng một cách độc lập và không đáp ứng các tiêu chuẩn thông thường về SSTT (Petersen và cs. 2005).

1. LỊCH SỬ

Có lẽ Reisberg và cộng sự (1988) và Flicker (1991), là những người đầu tiên sử dụng thuật ngữ suy giảm nhận thức nhẹ (Reisberg và cs. 2008). Sử dụng thang điểm *Global Deterioration Scale* (Reisberg và cs. 1982), tác giả coi MCI là 3 điểm trong thang 7 điểm (1=bình thường, 7=SSTT nặng). Kral (1962) là người đầu tiên cố gắng mô tả những vấn đề trí nhớ liên quan đến tuổi già với thuật ngữ *senescent forgetfulness* (quên tuổi già). Năm 1986, thuật ngữ *age-associated memory impairment* (giảm trí nhớ tuổi già) được một hội đồng đề xuất (Crook và cs. 1986). Thuật ngữ này có một số hạn chế, ví dụ suy giảm trí nhớ tuổi già chỉ đề cập đến trí nhớ; khái niệm được dùng để xác định những người có điểm trí nhớ thấp hơn một độ lệch chuẩn so với giá trị bình thường ở người trẻ. Sử dụng tiêu chuẩn này và tuỳ theo trắc nghiệm trí nhớ được sử dụng, một tỷ lệ khá lớn người già sẽ bị coi là suy giảm (Smith và cs. 1991).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Hội tâm thần lão khoa quốc tế đã giải quyết vấn đề này bằng cách đưa ra thuật ngữ *age-associated cognitive decline* (suy giảm nhận thức tuổi già) (Levy 1994). Trong tiêu chuẩn đề cập đến nhiều lĩnh vực nhận thức được giả sử là suy giảm trong quá trình lão hoá bình thường và đưa ra các giá trị bình thường chuẩn hoá theo tuổi và trình độ học vấn. Ngoài thuật ngữ *giảm trí nhớ tuổi già* và *giảm nhận thức tuổi già*, một số thuật ngữ khác đã được gợi ý (Blackford và LaRue 1989; Graham và cs.1997). Ví dụ, dựa vào thang điểm *Clinical Dementia Rating Scale* (Morris 1993), những người có điểm bằng 0,5 được xếp vào loại "*questionable dementia*" ("nghi ngờ SSTT"). Tuy nhiên, nhiều người với điểm *Global Deterioration Scale* bằng 3 và *Clinical Dementia Rating Scale* bằng 0;5, có thể đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer.

Tiêu chuẩn của Mayo Clinic được sử dụng rộng rãi để định nghĩa MCI. Petersen và cs. (1999) đã đưa nhóm MCI trí nhớ vào một nghiên cứu tiến cứu. Tiêu chuẩn của Mayo Clinic cũng được viện hàn lâm thần kinh Hoa Kỳ chấp thuận. Nghiên cứu MCI rất quan trọng vì quần thể bệnh nhân này có tỷ lệ chuyển thành SSTT là 10%-15% một năm, so với 1%-2% một năm ở quần thể chung (Petersen và cs. 2001b).

2. DỊCH TỄ HỌC

Còn ít các số liệu về tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ hiện mắc của MCI ở người già. Một số tác giả ước tính tỷ lệ mắc mới MCI từ 1% đến 6% một năm và tỷ lệ hiện mắc là từ 3% đến 22% (Bennett và cs. 2002; DeCarli 2003; Ganguli và cs. 2004; Hanninen và cs. 2002; Larrieu và cs. 2002; Lopez và cs. 2003).

Nghiên cứu dựa vào quần thể đầu tiên về tỷ lệ hiện mắc MCI và các dưới nhóm (subtype) của nó là *Cardiovascular Health Study* (Nghiên cứu Sức khoẻ Tim mạch) (Fried và cs. 1991), trong đó các nhà nghiên cứu đã sử dụng tiêu chuẩn MCI trí nhớ (amnestic) và MCI nhiều lĩnh vực (multidomain) và công bố tỷ lệ hiện mắc của MCI là 22%, với MCI trí nhớ là 6% và MCI nhiều lĩnh vực là 16%, ở những người từ 65 tuổi trở lên (Lopez và cs. 2003). Gần đây, một nhóm nghiên cứu của Australia công bố tỷ lệ hiện mắc ở nhóm người 60-64 tuổi thấp hơn nhiều: tỷ lệ hiện mắc của MCI là 3,8% và suy giảm nhận thức tuổi già là 3,1% (Kumar và cs. 2005). Mặc dù thiết kế nghiên cứu rất chặt chẽ, nhưng do chọn đối tượng tương đối trẻ, tỷ lệ hiện mắc MCI trong nghiên cứu này nhiều khả năng thấp hơn thực tế.

Nhiều nghiên cứu đã đánh giá tỷ lệ chuyển từ MCI sang SSTT (Daly và cs. 2000; Petersen và cs. 1999, 2005; Tierney và cs. 1996). Kết quả rất khác nhau, tuỳ theo thiết kế nghiên cứu và công cụ đo lường được áp dụng (Dawe và cs. 1992). Ví dụ một nghiên cứu tiến cứu trên một quần thể người cho thấy tỷ lệ chuyển từ MCI sang SSTT là 6% một năm (Daly và cs. 2000). Ngược lại,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

một thử nghiệm lâm sang công bố tỷ lệ chuyển là 16% một năm (Petersen và cs. 2005). Các nghiên cứu trước đó có tỷ lệ chuyển từ 10% đến 16%. Mặc dù có sự khác nhau giữa các nghiên cứu, nhưng tất cả đều thống nhất tỷ lệ những người bị MCI phát triển thành SSTT cao hơn so với quần thể chung. Do vậy, bệnh nhân MCI được coi là nhóm có nguy cơ cao và là mục tiêu tối ưu cho các thử nghiệm lâm sang.

Một vấn đề còn đang thảo luận và tranh cãi là "tính không ổn định" của MCI (Larrieu và cs. 2002; Ritchie và cs. 2001). Các nhà nghiên cứu Pháp báo cáo tỷ lệ chuyển từ MCI sang bình thường rất cao, tới 40% trong 2-3 năm; tuy nhiên, tiêu chuẩn MCI trong nghiên cứu này dựa vào khả năng thực hiện trắc nghiệm *Benton Visual Retention Test* (Benton và cs. 1983). Một hội đồng quốc tế về MCI đã khuyến cáo rằng việc dựa vào kết quả của một trắc nghiệm tâm thần duy nhất có thể dẫn đến một kết luận sai về tính không ổn định của MCI. Hội đồng cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của sự suy giảm dần hơn là kết quả của một trắc nghiệm được làm tại một thời điểm duy nhất (Winblad và cs. 2004).

3. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Người già thường than phiền về trí nhớ. Mặc dù điều này có thể do trầm cảm hoặc những thay đổi lão hoá bình thường, nhưng nó cũng có thể là dấu hiệu sớm của SSTT. Kịch bản điển hình là như sau.

Trường hợp 1

Bệnh nhân nam giới 72 tuổi, thuận tay phải, trình độ văn hoá tốt nghiệp phổ thông, lo lắng vì hay quên các sự kiện mới xảy ra và quên các cuộc hẹn. Người nhà và bạn bè thân của bệnh nhân cũng có nhận xét như vậy. Bệnh nhân không nhớ chính xác các triệu chứng trên xuất hiện từ khi nào, chỉ biết là bắt đầu và tiến triển từ từ trong vòng 2-3 năm. Bệnh nhân sống độc lập, không gặp khó khăn gì trong các hoạt động hàng ngày như tự quản lý chi tiêu, nấu nướng và lái xe. Bệnh nhân không có trầm cảm, stesss hoặc bệnh tật gì đặc biệt.

Khám lâm sàng , bao gồm hỏi tiền sử, khám thực thể, và kiểm tra sàng lọc về nhận thức, gợi ý bệnh nhân có suy giảm nhận thức, nhưng không đủ nặng để chẩn đoán là SSTT; vì vậy, bác sỹ nghi ngờ bệnh nhân bị suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) và cho làm các thăm dò kỹ hơn bao gồm các trắc nghiệm thần kinh tâm lý và chụp MRI sọ não. Trắc nghiệm thần kinh tâm lý cho thấy có suy giảm trí nhớ, đặc biệt là khả năng học và nhớ có trì hoãn, nhiều hơn người bình thường cùng độ tuổi; các lĩnh vực nhận thức khác như ngôn ngữ và kỹ năng thị giác không gian còn tương đối nguyên vẹn. Chụp MRI thấy có teo nhẹ vùng cá ngựa.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Các dữ kiện chính ở bệnh nhân này bao gồm: hay quên, khởi phát mù mờ, tiến triển nặng dần trong khoảng hơn 1 năm. Các thăm dò cho thấy có suy giảm trí nhớ, các lĩnh vực khác như ngôn ngữ, chức năng điều hành, và không gian thị giác không bị ảnh hưởng. Không có suy giảm hoạt động hàng ngày. Nhiều khả năng bệnh nhân ở giai đoạn sớm của một quá trình bệnh lý, liên quan đến khả năng xử lý thông tin ở thuỳ thái dương trong; và chẩn đoán hợp lý nhất là MCI trí nhớ.

4. CÁC DƯỚI NHÓM MCI

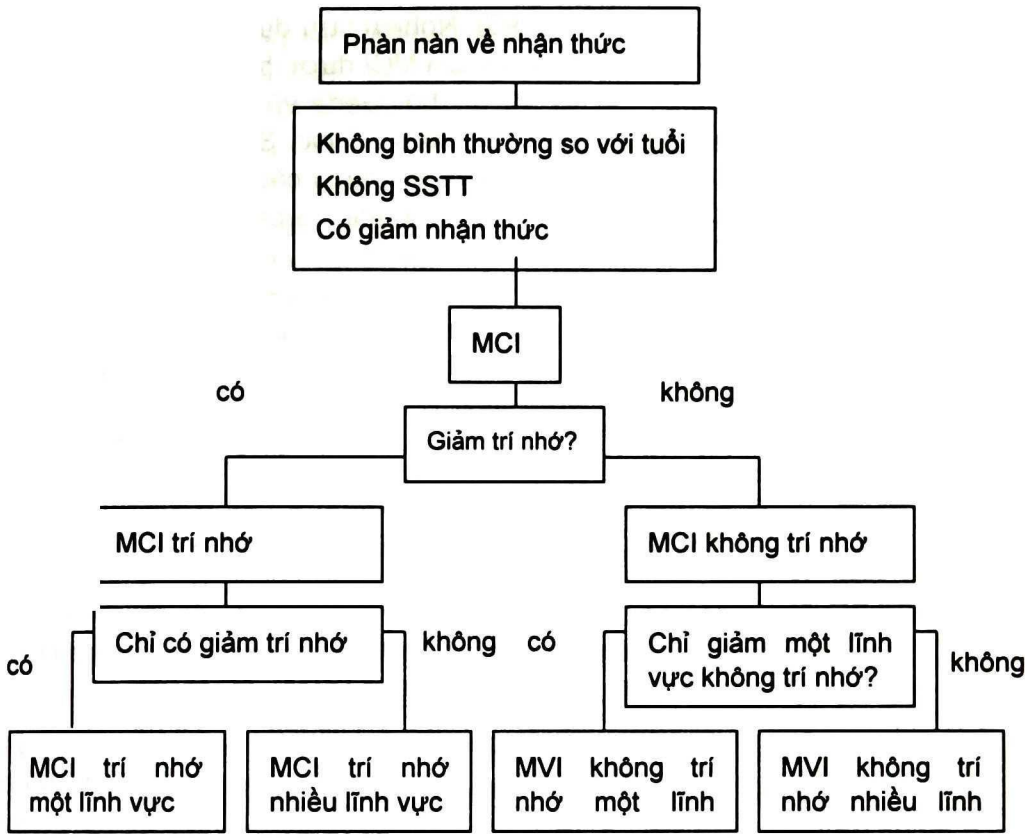
Tiêu chuẩn ban đầu của Mayo cho MCI trí nhớ bao gồm: 1) bệnh nhân phàn nàn về trí nhớ, nếu được người nhà khẳng định thì càng có ý nghĩa; 2) trắc nghiệm thần kinh tâm lý thấy có suy giảm trí nhớ so với người bình thường cùng độ tuổi; 3) chức năng nhận thức chung bình thường; 4) hoạt động hàng ngày không bị ảnh hưởng; và 5) không bị SSTT (Petersen và cs. 1999). Mặc dù MCI trí nhớ được nghiên cứu nhiều nhất, Uỷ ban đồng thuận quốc tế về MCI gợi ý thêm 3 dưới nhóm (subtype) nữa (Winblad và cs. 2004). Hình 7-1 là phác đồ chẩn đoán các dưới nhóm đặc biệt của MCI. Phác đồ bao gồm 2 bước: đầu tiên là thiết lập chẩn đoán MCI; sau đó xác định loại và số các lĩnh vực nhận thức.

Quá trình chẩn đoán bắt đầu bằng phàn nàn về nhận thức của bệnh nhân hoặc người nhà, ví dụ như hay quên các sự việc mới và các cuộc hẹn trong tương lai. Khám cho thấy bệnh nhân không bị SSTT, cũng không hoàn toàn bình thường. Bước tiếp theo là khai thác thông tin từ bệnh nhân và người nhà để khẳng định không có giảm đáng kể các hoạt động chức năng hàng ngày. Nếu sự suy giảm không đủ nặng để chẩn đoán SSTT, bác sỹ có thể nghĩ đến chẩn đoán MCI. Bước tiếp theo là xác định số lượng là loại của các lĩnh vực nhận thức bị suy giảm.

Các trắc nghiệm thần kinh tâ lý sẽ giúp phân loại các dưới nhóm MCI. Chẩn đoán là *MCI trí nhớ một lĩnh vực* (single-domain amnestic MCI) khi chỉ có suy giảm trí nhớ; *MCI trí nhớ nhiều lĩnh vực* (multiple-domain amnestic MCI) khi có suy giảm trí nhớ, kèm theo ít nhất một lĩnh vực nhận thức khác như ngôn ngữ, chức năng điều hành, hoặc thị giác không gian. Tương tự như vậy, chẩn đoán là *MCI không trí nhớ một lĩnh vực* (single-domain nonamnestic MCI) khi chỉ có suy giảm một lĩnh vực, không phải là trí nhớ; *MCI không trí nhớ nhiều lĩnh vực* (multiple-domain nonamnestic MCI) khi có suy giảm nhiều lĩnh vực không phải là trí nhớ.

Error!

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



HÌNH 7-1. Phác đồ chẩn đoán các dưới nhóm suy giảm nhận thức nhẹ (MCI). *Nguồn.* Ronald C. Petersen, Ph.D., M.D

Phác đồ chẩn đoán này cho phép hiểu rõ hơn các thể tiền lâm sàng của SSTT, để có biện pháp điều trị thích hợp. MCI trí nhớ một hoặc nhiều lĩnh vực được coi là tiền triệu của bệnh Alzheimer (Winblad và cs. 2004). Các dưới nhóm không trí nhớ thường tiến triển thành SSTT không do Alzheimer, ví dụ như SSTT thể Lewy. Do vậy, sự kết hợp giữa các dưới nhóm trên lâm sàng và các nguyên nhân giả định có thể giúp cho việc dự đoán các thể SSTT trọng tương lai.

5. CÁC BIỂU HIỆN THẦN KINH TÂM LÝ

Đã có nhiều nghiên cứu về triệu chứng thần kinh, tâm thần và hình ảnh học của MCI, nhưng có tương đối ít các công trình nghiên cứu về khía cạnh thần kinh tâm lý của MCI. Nghiên cứu các biểu hiện thần kinh tâm lý là hết sức logic bởi vì thuỳ thái dương trong và các đường nối của nó với vùng trước trán và các cấu trúc khác đóng vai trò rất quan trọng trong cả hai lĩnh vực nhận

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thức và hành vi xúc cảm (Mesulam 1998). Nghiên cứu dựa vào quần thể đầu tiên về các triệu chứng thần kinh tâm thần của MCI được báo cáo bởi Lyketsos và cs. (2002); nghiên cứu này được lập lại bởi Geda và cs, sử dụng nghiên cứu dựa vào quần thể về sự lão hoá của Mayo Clinic. Sau đó nhiều nghiên cứu tương tự về vấn đề này được thực hiện, sử dụng các mẫu lớn hơn rút ra từ các cơ sở chăm sóc cấp một và cấp ba (Feldman và cs. 2004; Geda và cs. 2004; Hwang và cs. 2004). Các triệu chứng tâm thần cũng được nghiên cứu trong bệnh Alzheimer giai đoạn tiền lâm sàng (Copeland và cs. 2003). Lyketsos và cs. (2002) đã đặt vấn đề rằng nếu MCI là giai đoạn tiền lâm sàng của bệnh Alzheimer, thì tỷ lệ có các triệu chứng thần kinh tâm thần của MCI phải nằm giữa sự lão hoá bình thường và SSTT. Thực vậy, một số dữ kiện đã chứng minh cho giả thuyết này (Geda và cs. 2004; Hwang và cs. 2004).

Các tác giả đã theo dõi tiến cứu một quần thể 840 người già không suy giảm nhận thức trong thời gian trung bình là 3,5 năm (từ 1 đến 15 năm) tới khi được chẩn đoán là MCI (Geda và cs. 2006). Kết quả cho thấy trầm cảm, đo bằng thang trầm cảm lão khoa rút gọn (Sheikh và Yesavage 1986), làm tăng gấp đôi tỷ lệ chuyển từ lão hoá bình thường thành MCI. Ngoài ra, cũng có mối tương quan thuận giữa trầm cảm và kiểu gen apolipoprotein E (APOE).

Tác giả đưa ra bốn giả thuyết giải thích sự phối hợp giữa trầm cảm và MCI. Thứ nhất là *con đường căn nguyên* (etiological pathway), theo đó trầm cảm dẫn đến MCI qua *con đường hoá sinh-thần kinh* (neurobiological pathway), trong đó có sự tăng tiết corticosteroid hoặc các yếu tố sinh học gây độc cho tế bào thần kinh khác, làm cho não bị tổn thương. Ngụ ý của giả thuyết này là điều trị trầm cảm có thể giúp dự phòng MCI.

Giả thuyết thứ hai là cả hai bệnh có chung một yếu tố nguy cơ, theo đó trầm cảm phối hợp với một yếu tố nguy cơ độc lập của MCI (Szklo và Nieto 2000). Yếu tố nguy cơ có thể là di truyền, môi trường hay cả hai. Giả thuyết này cho rằng một biến thể gen nhậy cảm hoặc một yếu tố nguy cơ khác không liên quan đến di truyền làm tăng nguy cơ bị trầm cảm và MCI một cách độc lập với nhau.

Giả thuyết thứ ba *là nhân-quả ngược* (reverse causality). Trong giả thuyết này, một bệnh nhân bị suy giảm nhận thức có thể xuất hiện triệu chứng trầm cảm như một phản ứng với các triệu chứng. Sau đó các triệu chứng trầm cảm lại làm "bộc lộ" ra MCI ở các bệnh nhân có dự trữ nhận thức hạn chế . Do đó trầm cảm có thể là một biểu hiện sớm của MCI tiền lâm sàng hoặc là một phản ứng đối với các triệu chứng đầu tiên của MCI.

Cuối cùng là giả thuyết *tương tác* theo đó trầm cảm là một yếu tố nguy cơ của MCI chỉ với điều kiện có mặt của một biến thể gien nhậy cảm hoặc một

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

yếu tố nguy cơ không liên quan đến di truyền khác. Ví dụ, trong nghiên cứu này, các tác giả phát hiện ra bằng chứng ủng hộ cho mối tương tác thuận chiều giữa kiểu gien APOE và trầm cảm. Các tác giả phân tích mối tương quan, sử dụng những người không mang cặp allele ε3/ε4 hoặc ε4/ε4 và không có trầm cảm làm nhóm chứng. So với nhóm chứng, những người có trầm cảm, nhưng không mang cặp allele ε3/ε4 hoặc ε4/ε4 có chỉ số nguy cơ (*hazard ratio, HR)* bị MCI bằng 1,9 (95% confidence interval [CI], 0,9–4,1); những người không bị trầm cảm và mang cặp allele ε3/ε4 hoặc ε4/ε4 có HR bằng 1,6 (95% CI, 0,8–3,4), và những người vừa có trầm cảm và mang allele ε3/ε4 hoặc ε4/ε4 có HR bằng 5,1 (95% CI, 1,9–13,6).

Dĩ nhiên, bốn cơ chế này (và có thể các cơ chế khác nữa) không loại trừ lẫn nhau. Các nghiên cứu trong tương lai, dựa vào các giả thuyết cơ chế này có thể chứng minh sự cần thiết nghiên cứu các biến số tâm thần trong MCI và thiết kế các thử nghiệm lâm sàng nhằm vào các triệu chứng tâm thần trong bối cảnh MCI.

6. HÌNH ẢNH HỌC THẦN KINH

Mặc dù, về cơ bản chẩn đoán MCI là dựa vào lâm sàng, hình ảnh học thần kinh có thể có vai trò quan trọng xác định chẩn đoán MCI trên thực hành lâm sàng. Ví dụ cộng hưởng từ sọ não với định tính bằng mắt và/hoặc đo hình thái dựa vào voxel tự động (automated voxel-based morphometry) có thể giúp dự đoán những bệnh nhân MCI nào sẽ tiến triển thành SSTT. Các nghiên cứu về MRI trước đây chủ yếu chỉ đo thể tích vùng hồi cá ngựa, nhưng với những tiến bộ về chẩn đoán hình ảnh, teo vùng vỏ não mũi (entorhenal cortex) thuộc hệ viền được xác định là một marker sớm của MCI trí nhớ và là một yếu tố dự báo phát triển bệnh Alzheimer trong tương lai. Một thách thức quan trọng đối với MRI là sự khác nhau trong các phương pháp đo thể tích của hồi cá ngựa, nhưng một nghiên cứu mới đây gợi ý rằng việc đánh giá chủ quan bằng mắt thường có thể hữu ích (DeCarli và cs. 2007). Chụp hình lan toả và chụp phổ cộng hưởng từ đã được báo cáo là những kỹ thuật hữu ích trong hình ảnh học thần kinh của MCI (Kantarci và cs. 2004, 2005).

Các nghiên cứu sử dụng cộng hưởng từ chức năng (fMRI) cho thấy có mối tương quan dương tính giữa chức năng trí nhớ với hoạt hoá ở thuỳ thái dương trong hoặc hồi cá ngựa (Dickerson và cs. 2004). Tăng hoạt động của cuộn não xung quanh hồi cá ngựa bên phải, phối hợp với suy giảm trên lâm sàng, được phân tích như tăng hoạt động của các mạng lưới và cấu trúc phụ nhằm bù trừ cho sự suy giảm trí nhớ ở những bệnh nhân này. Các nghiên cứu sử dụng fMRI ở bệnh nhân MCI cho thấy có tăng hoạt động của nhiều cấu trúc khác như thuỳ trán, thái dương, hồi khuy trước, và hồi thoi. Một số nhà nghiên

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cứu cho đây là các mạng lưới bù trừ. Tuy nhiên, cũng thấy có sự suy giảm hoạt động tại vùng trán trước, hồi chêm trước, hồi khuy sau. Tuy nhiên, fMRI cũng có những hạn chế nhất định về mặt phương pháp cũng như kỹ thuật. Khi sử dụng fMRI để so sánh người bình thường và bệnh nhân MCI, không thể đánh giá trí nhớ và mã hoá thông tin bằng các trắc nghiệm có sử dụng lời nói, vì các hình ảnh nhiễu do vận động. Do vậy người ta phải thay bằng các trắc nghiệm nhớ hình, mặc dù các trắc nghiệm nhớ lời có độ nhạy cao hơn với những thay đổi sớm trong MCI. Biết được những thay đổi bình thường và bệnh lý trên fMRI giúp các nhà nghiên cứu sử dụng tốt hơn kỹ thuật này trong đánh giá sự gián đoạn của hệ thống thần kinh trong MCI.

Giảm tưới máu não và chuyển hoá glucose (đo bằng phương pháp chụp cắt lớp điện toán photon đơn [SPECT] và giảm chuyển hoá glucose (đo bằng chụp cắt lớp positron [PET]), trong vùng thái dương đỉnh, hồi khuy sau, và vùng cá ngựa, phối hợp với suy giảm nhận thức nặng dần trong MCI; tuy nhiên, những thay đổi này có độ nhạy và đặc hiệu thấp (Chételat và cs. 2003). Một công trình nghiên cứu hoạt động chuyển hoá tại vùng cá ngựa ở các bệnh nhân MCI, sử dụng cả hai kỹ thuật vùng và phân tích dựa vào voxel nhận thấy có sự giảm chuyển hoá trong vùng cá ngựa, tuy nhiên chỉ rõ với kỹ thuật vùng, chứ không thấy trên kỹ thuật phân tích dựa và voxel (Mosconi và cs. 2005). Các hạn chế về giải pháp không gian của PET và sự biến dạng của các vùng não khi phân tích dựa vào voxel có thể là nguyên nhân gây nên các kết quả khác nhau trong nghiên cứu này cũng như trong một số nghiên cứu khác.

Tại trường đại học Pittsburgh, Klunk và cs. Đã phát triển một marker gọi là Pittsburgh Compound B (PIB), có khả năng chụp hình amyloid trong não của cơ thể sống (Klunk và cs. 2003, 2004). Các nhà nghiên cứu rất quan tâm đến khả năng phát hiện bệnh Alzheimer giai đoạn sớm và tiền lâm sàng của marker này. Klunk và cs. Sử dụng PIB để đánh giá 5 người khoẻ mạnh về mặt nhận thức, 5 bệnh nhân MCI và 5 bệnh nhân Alzheimer. Kỹ thuật này cho phép phân biệt nhóm bệnh nhân Alzheimer với nhóm chứng; tuy nhiên, với các bệnh nhân MCI, hình ảnh hoặc giống bệnh Alzheimer, hoặc giống người bình thường. Kết quả này gợi ý MCI là một tình trạng không đồng nhất. Các trường hợp MCI tiềm tàng, hình ảnh giống như người bình thường, trong khi MCI tiến triển, có thể giống như bệnh Alzheimer.

7. GIẢI PHẪU BỆNH

Một câu hỏi thường được đặt ra là liệu bệnh nhân MCI, thực tế đã có bệnh Alzheimer tại thời điểm chẩn đoán MCI hay không? Đây là một câu hỏi hợp lý, bởi vì nhiều marker sinh học và hình ảnh học thần kinh chỉ ra rằng bệnh Alzheimer có thể tiến triển ngay cả ở giai đoạn lâm sàng của MCI. Gần đây,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hai nghiên cứu ở Mayo Clinic đã đề cập đến vấn đề này. Một nghiên cứu trên các bệnh nhân tử vong trong giai đoạn MCI trí nhớ, cho thấy không đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán về giải phẫu bệnh lý của bệnh Alzheimer (Jicha và cs. 2006). Hơn nữa, hầu hết bệnh nhân có hình ảnh chuyển tiếp, ngụ ý rằng nếu bệnh nhân sống lâu hơn, sẽ xuất hiện đầy đủ hình ảnh giải phẫu bệnh lý điển hình của bệnh Alzheimer. Tuy nhiên tại thời điểm tử vong, chưa có đủ dữ kiện để kết luận họ bị bệnh Alzheimer. Đặc điểm chung nhất của các bệnh nhân này là bệnh lý đám rối tơ thần kinh ở thuỳ thái dương trong và lắng đọng amyloid lan toả tại vỏ não mới.

Hầu hết bệnh nhân không có đủ số lượng các mảng viêm thần kinh để có thể chẩn đoán là bệnh Alzheimer về mặt giải phẫu bệnh lý thần kinh.

Một nghiên cứu khác theo dõi dọc các bệnh nhân đã được chẩn đoán trước đó là MCI và sau đó tiến triển thành SSTT (Petersen và cs. 2006). Nghiên cứu này cho thấy mặc dù hầu hết bệnh nhân MCI trí nhớ đều tiến triển thành bệnh Alzheimer trên lâm sàng và giải phẫu bệnh lý, vẫn có 20% không tiến triển thành Alzheimer. Kết quả này cho thấy mặc dù tiêu chuẩn chẩn đoán MCI trí nhớ tương đối đặc hiệu nhưng chưa đủ đặc hiệu để có thể chẩn đoán chắc chắn bệnh Alzheimer ở giai đoạn lâm sàng này. Một số bệnh nhân tiến triển thành các thể SSTT khác, như SSTT thể Lewy, SSTT thuỳ trán-thái dương, hoặc SSTT do mạch máu. Hậu quả là, do các bác sỹ cần phải chẩn đoán càng chính xác càng tốt để không chẩn đoán nhầm bệnh nhân bị bệnh Alzheimer, nên họ thường giữ lại chẩn đoán MCI và theo dõi thêm.

8. ĐIỀU TRỊ

Không có điều trị chuẩn cho MCI, nhưng nhiều thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành nhằm làm chậm sự khởi phát SSTT (Chertkow 2002). Các thử nghiệm lâm sàng này, đã được Geda và Petersen (2001) tổng hợp lại rất đầy đủ, bao gồm các thuốc ức chế acetylcholinesterase, vitamin E, piracetam và các thuốc chống viêm không steroid khác trong các nghiên cứu kéo dài từ 6 tháng đến 3 năm. Một thử nghiệm lâm sàng, lớn liên quan đến 70 trung tâm y tế ở Bắc Mỹ mới được báo cáo gần đây (Petersen và cs. 2005). Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng để đánh giá hiệu quả và an toàn của vitamin E (2,000 IU/ngày) và donepezil (10 mg /ngày) và đánh giá hiệu quả giảm tỷ lệ chuyển từ MCI thành bệnh Alzheimer, từ 45% theo dự kiến xuống 30% trong thời gian 3 năm. Trong số 769 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, tỷ lệ chuyển từ MCI sang bệnh Alzheimer hàng năm là 16% (48% trong 3 năm). Donepezil làm giảm nguy cơ tiến triển thành bệnh Alzheimer trong 18 tháng đầu của thử nghiệm. Vitamin E không có hiệu quả điều trị.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al: Natural history of mild cognitive impairment in older persons. Neurology 59:198–205, 2002
2. Benton A, Hamsher K, Varney NR, et al: Contributions to Neuropsychological Assessment. New York, Oxford University Press, 1983
3. Blackford R, LaRue A: Criteria for diagnosing age-associated memory impairment. Dev Neuropsychol 5:295–306, 1989
4. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C: Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delayingdisease onset. Am J Public Health 88:1337–1342, 1998
5. Chertkow H: Mild cognitive impairment. Curr Opin Neurol 15:401–407, 2002
6. Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, et al: Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? Neurology 60:1374–1377, 2003
7. Chong MS, Sahadevan S: Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. Lancet 4:576–579, 2005
8. Copeland MP, Daly E, Hines V, et al: Psychiatric symptomatology and prodromal Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 17:1–8, 2003
9. Crook T, Bartus R, Ferris S, et al: Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change—Report of a National Institute of Mental Health work group. Dev Neuropsychol 2:261–276, 1986
10. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, et al: Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. Arch Neurol 57:675–680, 2000
11. Dawe B, Procter A, Philpot M: Concepts of mild memory impairment in the elderly and their relationship to dementia: a review. Int J Geriatr Psychiatry 7:473–479, 1992
12. DeCarli C: Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. Lancet Neurol 2:15–21, 2003
13. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, et al: Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. Arch Neurol 64:108–115, 2007

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

14. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, et al: Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. Ann Neurol 56:27–35, 2004

15. Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, et al: Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. Neurology 62:1199–1201, 2004

16. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B: Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. Neurology 41:1006–1009, 1991

17. Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al: The Cardiovascular Health Study: design and rationale. Ann Epidemiol 1:263–276, 1991

18. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al: Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study. Neurology 63:115–121, 2004

19. Geda YE, Petersen RC: Clinical trials in mild cognitive impairment, in Alzheimer's Disease and Related Disorders. Edited by Gauthier S, Cummings J. London, Martin Dunitz, 2001, pp 69–83

20. Geda YE, Smith GE, Knopman DS, et al: De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment (MCI). Int Psychogeriatr 16:51–60, 2004

21. Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, et al: Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. Arch Neurol 63:435–440, 2006

22. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al: The prevalence of neuropsychiatric symptoms in normal cognitive aging andmild cognitive impairment: a population-based study. Arch Gen Psychiatry (in press)

23. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al: Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 349:1793–1796, 1997

24. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, et al: Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. Acta Neurol Scand 106:148–154, 2002

25. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, et al: Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. Alzheimer Dis Assoc Disord 18:17–21, 2004

26. Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, et al: Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. Arch Neurol 63:674–681, 2006

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

27. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al: 1H MR spectroscopy in common dementias. Neurology 63:1393–1398, 2004

28. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al: DWI predicts future progression to Alzheimer's disease in amnestic mild cognitive impairment. Neurology 64:902–904, 2005

29. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging the pathology of Alzheimer's disease: amyloid imaging with positronemission tomography. Neuroimaging Clin N Am 13:781–789, 2003

30. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease using Pittsburgh Compound B. Ann Neurol 55:306–319, 2004

31. Kral V: Senescent forgetfulness: benign and malignant. Can Med Assoc J 86:257–260, 1962

32. Kumar R, Dear KB, Christensen H, et al: Prevalence of mild cognitive impairment in 60- to 64-year-old community-dwelling individuals: the Personality and Total Health Through Life 60+ Study. Dement Geriatr Cogn Disord 19:67–74, 2005

33. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al: Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology 59:1594–1599, 2002

34. Levy R: Aging-associated cognitive decline. Int Psychogeriatr 6:63–68, 1994

35. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al: Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. Arch Neurol 60:1385–1389, 2003

36. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al: Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. JAMA 288:1475–1483, 2002

37. Mesulam M-M: From sensation to cognition. Brain 121:1013–1052, 1998

38. Morris J: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology 43:2412–2414, 1993

39. Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, et al: Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. Neurology 64:1860–1867, 2005

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

40. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56:303–308, 1999

41. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al: Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1133–1142, 2001

42. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 352:2379–2388, 2005

43. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al: Neuropathologic features of amnestic mild cognitive impairment. Arch Neurol 63:665–672, 2006

44. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al: The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia.Am J Psychiatry 139:1136–1139, 1982

45. Reisberg B, Ferris SH, Kluger A, et al: Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. Int Psychogeriatr 20:18–31, 2008

46. Rice DP, Fox PJ, Max W, et al: The economic burden of Alzheimer's disease care. Health Aff (Millwood) 12:164–176, 1993

47. Ritchie K, Artero S, Touchon J: Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. Neurology 56:37–42, 2001

48. Sheikh JI, Yesavage JA: Geriatric Depression Scale (GDS) recent findings and development of a short version. Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention. Edited by Sheikh JI, Yesavage JA. New York, Haworth Press, 1986, pp 165–173

49. Smith G, Ivnik RJ, Petersen RC, et al: Age-associated memory impairment diagnoses: Problems of reliability and concerns for terminology. Psychol Aging 6:551–558, 1991

50. Szklo M, Nieto F: Epidemiology: Beyond the Basics. Gaithersburg, MD, Aspen, 2000

51. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al: Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. Neurology 46:661–665, 1996

52. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al: Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 256:240–246, 2004

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 8

RỐI LOẠN NHẬN THỨC DO MẠCH MÁU

PGS.TS. Phạm Thắng

Trong thế kỷ hai mươi, thuật ngữ được sử dụng phổ biến nhất để chỉ những thay đổi nhận thức do nguyên nhân mạch máu là *vascular dementia* (SSTT do mạch máu). Hạn chế chính của thuật ngữ này là loại bỏ những bệnh nhân có thiếu hụt nhận thức, nhưng không suy giảm trí nhớ). Tương tự, thuật ngữ *suy giảm nhận thức do mạch máu* (*vascular cognitive impairment*), trên thực tế có vẻ như loại bỏ những bệnh nhân đã bị SSTT do ý nghĩa mù mờ của từ suy giảm. Vì vậy trong bài này, chúng tôi sử dụng thuật ngữ *rối loạn nhận thức do mạch máu* (*vascular cognitive disorder*) để chỉ tất cả những thay đổi về mạch máu có thể dẫn đến suy giảm nhận thức hoặc SSTT.

Rối loạn nhận thức do mạch máu là một tập hợp các hội chứng liên quan đến các cơ chế mạch máu khác nhau. Yếu tố chính của loại suy giảm nhận thức này là những thay đổi về mạch máu, ở một mức độ nào đó là có thể dự phòng được. Do vậy, phát hiện sớm và chẩn đoán chính xác, cùng với các biện pháp điều trị và kiểm soát các yếu tố nguy cơ một cách phù hợp có ý nghĩa quan trọng.

1. LỊCH SỬ

Những tiến bộ trong hiểu biết căn nguyên và điều trị rối loạn nhận thức do mạch máu tương đối hạn chế do những khó khăn về thuật ngữ cũng như biểu hiện lâm sàng khác nhau. Chỉ mới gần đây người ta mới ý thức được mạch máu là một nguyên nhân quan trọng gây SSTT trong cộng đồng. Mặc dù những công trình đầu tiên về SSTT thường cho rằng thủ phạm gây suy giảm nhận thức là do *xơ cứng động mạch* (arteriosclerosis) và thiếu máu cục bộ não mạn tính, việc phát hiện ra bệnh Alzheimer đã làm thay đổi cách nhìn này và làm lu mờ các rối loạn nhận thức do mạch máu. Với việc coi bệnh Alzheimer là nguyên nhân chính gây SSTT, tiêu chuẩn để đánh giá bệnh này trở thành cơ sở cho các loại SSTT khác (American Psychiatric Association 1994; Mc-Khann và cs. 1984; World Health Organization 1992). Tiếp theo, việc coi suy giảm trí nhớ là một biểu hiện bắt buộc phải có, đã vô tình làm giảm ý nghĩa của những lĩnh vực nhận thức cũng quan trọng khác.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nhiều bệnh án trong lịch sử đã mô tả sự suy giảm nhận thức sau khi bị "ngập máu". SSTT sau đột quỵ được Thomas Willis mô tả từ thế kỷ mười bảy. Tổn thương mạch máu góp phần gây suy giảm nhận thức được mô tả từ những năm 1800. Năm 1899, xơ cứng động mạch và SSTT tuổi già (senile dementia) được mô tả như những hội chứng riêng; và SSTT ở những bệnh nhân già thường là týp mạch máu (Holstein 1997). Tuy nhiên, sau đó, những nghiên cứu tổ chức học ở bệnh nhân già bị SSTT cho thấy hình ảnh bệnh lý nổi bật của bệnh Alzheimer, đã tạm thời loại bỏ cách nhìn coi bệnh mạch máu đóng vai trò quan trọng trong nhóm bệnh này (Nolan và cs. 1998). Không phải đến khi có các kỹ thuật giải phẫu bệnh mới vào cuối thế kỳ mười chín, người ta mới phân biệt rõ căn nguyên mạch máu và thoái hoá của SSTT. Từ cuối những năm sáu mươi của thế kỷ trước, các nhà khoa học lại quan tâm đến căn nguyên mạch máu, khi nhận thấy có mối tương quan giữa tăng huyết áp, xơ cứng động mạch, và SSTT (Román 2003). Năm 1974, Hanchinsky mô tả SSTT do nhồi máu não đa ổ (multiinfarct dementia), hiện nay được coi là một dưới nhóm của SSTT do mạch máu. Gần đây hơn, sự phối hợp giữa bệnh mạch máu và các hình ảnh đặc trưng ở bệnh nhân Alzheimer được ghi nhận. Những hiểu biết gần đây về chuyển hoá, hoá học, và kiểm soát dòng máu và chuyển hoá não bằng cơ chế thần kinh (Edvinsson và cs. 1993), cũng như những tiến bộ hình ảnh học thần kinh đã dẫn đến sự hồi sinh của thuật ngữ rối loạn nhận thức do mạch máu.

2. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

Rối loạn nhận thức do mạch máu bao gồm SSTT do mạch, suy giảm nhận thức do mạch và SSTT hỗn hợp giữa bệnh Alzheimer và mạch não (Bowler 2002). Mặc dù rối loạn nhận thức do mạch máu được mô tả lần đầu từ năm 1985, thuật ngữ này chỉ gần đây mới được thừa nhận. Thuật ngữ suy giảm nhận thức do mạch máu cũng bị chỉ trích do ngụ ý loại bỏ SSTT, và do vậy *rối loạn nhận thức do mạch máu* (*vascular cognitive disorder*) có thể là thuật ngữ thích hợp nhất (Román và cs. 2004). Các khó khăn trong việc định nghĩa càng tăng do nhiều hội chứng lâm sàng có liên quan đến bệnh lý mạch máu. Ngay cả đột quỵ ở những vị trí khác nhau cũng gây nên các rối loạn nhận thức khác nhau. Một cơ chế giống nhau có thể gây nên suy giảm về nhiều lĩnh vực như nhận thức, hành vi và chức năng điều hành, và do vậy việc phân loại các hội chứng phù hợp có thể giúp ích cho việc điều trị.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1. Quá trình phát triển các tiêu chuẩn chẩn đoán

Mặc dù các tiêu chuẩn chẩn đoán trước kia không còn được sử dụng nữa, việc xem xét lại phân loại SSTT do mạch máu là cần thiết vì nhiều nghiên cứu đã sử dụng các tiêu chuẩn này. Nhiều thuật ngữ và thang điểm đã được sử dụng. Thuật ngữ *SSTT týp mạch máu não* (dementia of the cerebrovascular type) có hạn chế do loại bỏ các nguyên nhân tim và tụt huyết áp gây thiếu máu cục bộ não. Khái niệm *SSTT do nhồi máu não đa ổ* (multi-infarct dementia) kèm theo là thang điểm giúp cho chẩn đoán (Hachinski và cs. 1975). Thang điểm này cho phép phân biệt giữa bệnh Alzheimer và rối loạn nhận thức do nhồi máu não đa ổ, nhưng không bao gồm được những bệnh nhân có suy giảm nhận thức do một nhồi máu não duy nhất hoặc những tổn thương mạch máu nhỏ tiến triển từ từ gây các nhồi máu não nhỏ.

Tiêu chuẩn DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000) định nghĩa SSTT là một hội chứng thiếu hụt trí tuệ mắc phải, gây suy giảm đáng kể các hoạt động xã hội và nghề nghiệp. Các tiêu chuẩn DSM-IV, ICD-10 (World Health Organization 1992), và NINDS-AIREN (Román và cs. 1993) đòi hỏi phải có suy giảm trí nhớ. Mặc dù trong bệnh Alzheimer, tổn thương thuỳ thái dương trong gần như bao giờ cũng gây suy giảm trí nhớ sớm, còn trong bệnh mạch máu não, có thể chỉ có suy giảm trí nhớ nhẹ. Do vậy, mặc dù các bệnh nhân không có khả năng tự chăm sóc bản thân do suy giảm nặng các chức năng thị giác không gian và chức năng điều hành vẫn không được chẩn đoán là SSTT. Để chẩn đoán SSTT, tiêu chuẩn ICD-10 đòi hỏi có ít nhất là hai lĩnh vực nhận thức bị suy giảm, trong khi tiêu chuẩn DSM-IV cho phép bao gồm cả thể SSTT khu trú hơn.

Tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT do mạch máu được sử dụng rộng rãi nhất, đặc biệt trong các thử nghiệm lâm sàng là *tiêu chuẩn NINDS-AIREN* (Bảng 8-1). Tiêu chuẩn này, mặc dù dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT của ICD-10, nhưng có đề cập đến 1) những dưới nhóm bệnh học của các hội chứng SSTT do mạch máu và 2) sự giao động của tiến triển lâm sàng không nhất thiết lúc nào cũng theo kiểu bậc thang mà có thể ổn định, thoái lui hoặc tiến triển nặng dần. Tiêu chuẩn NINDS-AIREN cũng đề cập đến tầm quan trọng của các triệu chứng lâm sàng và trắc nghiệm thần kinh tâm lý đặc trưng để phân biệt SSTT do mạch máu với SSTT týp Alzheimer kinh điển, dựa vào suy giảm các lĩnh vực nhận thức khác ngoài trí nhớ. Tiêu chuẩn này cũng nhấn mạch tầm quan trọng của hình ảnh học não.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 8-1. Tiêu chuẩn NINDS-AIREN chẩn đoán SSTT do mạch máu

Tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng *SSTT do mạch máu- rất có thể* (probable vascular dementia) bao gồm tất cả các tiểu mục sau:

1. *SSTT* được định nghĩa là sự suy giảm nhận thức so với trước và biểu hiện bằng suy giảm trí nhớ và ít nhất hai lĩnh vực nhận thức khác (định hướng, chú ý, ngôn ngữ, chức năng thị giác không gian, chức năng điều hành, kiểm soát vận động, và dùng động tác), tốt nhất là được thiết lập qua khám lâm sàng và có bằng chứng khách quan của các trắc nghiệm thần kinh tâm lý; sự suy giảm phải đủ nặng để gây ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày của bệnh nhân, mà không phải do ảnh hưởng của thể lực và đột quỵ đơn thuần.
2. *Tiêu chuẩn loại trừ:* các trường hợp có rối loạn ý thức, sảng, loạn thần, thất ngôn nặng, hoặc có suy giảm nặng về giác quan vận động ngăn cản việc thực hiện các trắc nghiệm thần kinh tâm lý. Cũng loại trừ các rối loạn toàn thân và các bệnh não khác (như bệnh Alzheimer) có thể gây suy giảm trí nhớ và nhận thức.
3. *Bệnh mạch não*, được định nghĩa là có các dấu hiệu thần kinh khu trú như liệt nửa người, liệt mặt trung ương, dấu hiệu Babinski, thiết hụt cảm giác, bán manh, và loạn vận ngôn phù hợp với đột quỵ (có hoặc không tiền sử đột quỵ), và có bằng chứng của bệnh mạch não không liên quan trên hình ảnh học não (CT hoặc MRI), bao gồm nhiều ổ nhồi máu mạch máu lớn hoặc một ổ nhồi máu ở vị trí chiến lược (hồi góc, đồi thị, nền não trước, hoặc vùng cấp máu của động mạch thông sau hoặc thông trước), hoặc đa tổn thương ở hạch nền và khuyết não chất trắng, hoặc tổn thương chất trắng lan rộng quanh não thất, hoặc phối hợp.
4. *Mối liên quan giữa hai rối loạn trên*, được biểu hiện hoặc suy luận ra bởi sự có mặt của một hoặc nhiều biểu hiện sau: (a) Khởi phát SSTT trong vòng 3 tháng sau khi đột quỵ được ghi nhận; (b) suy giảm đột ngột các chức năng nhận thức; hoặc tiến triển của suy giảm nhận thức theo kiểu giao động, bậc thang.

Các biểu hiện lâm sàng không phù hợp với chẩn đoán *SSTT do mạch máu-rất có thể* (probable vascular dementia) bao gồm: (a) Xuất hiện sớm các rối loạn dáng đi (bước chân ngắn, khó nhấc chân, mất điều hoà-mất dùng động tác hoặc dáng đi Parkinson); (b) tiền sử đi loạng choạng, hay ngã tự nhiên; (c) xuất hiện sớm các dấu hiệu như tiểu dắt, tiểu gấp, và các triệu chứng tiểu tiện khác không phải do bệnh lý tiết niệu; (d) liệt hành giả; và (e) những thay đổi tính tình và cảm xúc, mất ý chí, trầm cảm, mất tự chủ về tình cảm, hoặc các thiếu hụt dưới vỏ khác như chậm tâm thần vận động và bất thường về chức năng điều hành.

Những biểu hiện làm cho chẩn đoán SSTT do mạch máu không chắc chắn hoặc ít khả năng bao gồm (a) Suy giảm trí nhớ khởi phát sớm và suy giảm nặng dần trí nhớ và các lĩnh vực nhận thức khác như ngôn ngữ, kỹ năng vận động (mất dùng động tác) và mất nhận biết đồ vật, trong trường hợp không có các tổn thương tương ứng trên hình ảnh học não; không có các dấu hiệu thần kinh khu trú, ngoài suy giảm nhận thức; và (c) không có các tổn thương mạch não trên phim chụp CT hoặc MRI sọ não.

Chẩn đoán lâm sàng là *SSTT do mạch máu-có thể* (possible vascular dementia) khi có SSTT với các dấu hiệu thần kinh khu trú nhưng hình ảnh não không khẳng định chắc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chắn bệnh mạch não; hoặc trong trường hợp không có sự liên quan rõ ràng về thời gian giữa SSTT và đột quỵ; hoặc ở các bệnh nhân có thiếu hụt nhận thức khởi phát mù mờ, tiến triển giao động (hình cao nguyên hoặc có cải thiện) và có bằng chứng của bệnh mạch não liên quan.

Tiêu chuẩn chẩn đoán là *SSTT do mạch máu-chắc chắn* (definite vascular dementia) bao gồm (a) tiêu chuẩn lâm sàng là *SSTT do mạch máu-rất có thể* (probable vascular dementia); có bằng chứng tổ chức học của bệnh mạch não khi sinh thiết não hoặc mổ tử thi; (c) không có các đám rối tơ thần kinh và mảng viêm thần kinh vượt quá mức độ mong đợi so với tuổi; và (d) không có các bệnh lý trên lâm sàng hoặc giải phẫu bệnh học có thể gây SSTT.

Có thể phân loại SSTT do mạch máu cho mục đích nghiên cứu, dựa vào các triệu chứng lâm sàng, hình ảnh não và giải phẫu bệnh học, thành các dưới nhóm hoặc các tình trạng đặc hiệu như *SSTT do mạch máu vỏ não* (cortical vascular dementia), *SSTT do mạch máu dưới vỏ não* (subcortical vascular dementia), *bệnh Binswanger*, và *SSTT đồi thị* (thalamic dementia). Thuật ngữ "bệnh Alzheimer kèm theo SSTT do mạch não" (AD *with* CVD) chỉ nên giành cho các bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lâm sàng của *bệnh Alzheimer-có thể* (possible AD) và có các bằng chứng lâm sàng và hình ảnh học não về bệnh mạch não có liên quan. Trước kia, trong các nghiên cứu dịch tễ học, những bệnh nhân này được xếp vào nhóm SSTT do mạch não. Không nên dùng thuật ngữ bấy lâu nay vẫn dùng là *SSTT hỗn hợp* ("mixed dementia")

Ghi chú. AD=Alzheimer disease; BD=Biswanger disease; CT=computed tomography; MRI=magnetic resonance imaging; VaD=vascular dementia. *Nguồn.* Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: "*Vascular Dementia: Diagnostic Criteria for Research Studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop.*" Neurology 43:250–260, 1993.

Có mối liên quan về mặt thời gian giữa đột quỵ vỏ não mới hoặc tiến triển của bệnh chất trắng và những thay đổi nhận thức. Liên quan đến hình ảnh học thần kinh, NINDS-AIREN là tiêu chuẩn đầu tiên có tiêu chuẩn đặc hiệu mô tả cả vị trí lẫn mức độ nặng của tổn thương (Román và cs. 1993) để đạt được chẩn đoán *SSTT do mạch máu-rất có thể* (*probable* vascular dementia) (suy giảm trí nhớ + lĩnh vực nhận thức khác + bằng chứng bệnh mạch não trên hình ảnh học, kết hợp rõ với suy giảm); hoặc *SSTT do mạch não-có thể* (possible vascular dementia) (giảm trí nhớ + lĩnh vực nhận thức khác + bệnh mạch não, nhưng không có bằng chứng trên hình ảnh não hoặc không phối hợp rõ với sự suy giảm. Tiêu chuẩn này, hiện tại được sử dụng rộng rãi vì có chuẩn rõ ràng với cơ sở sinh lý bệnh và độ đặc hiệu cao. Tuy nhiên, tiêu chuẩn này vẫn có những hạn chế là bắt buộc phải có suy giảm trí nhớ.

Hiện tại không có tiêu chuẩn SSTT do mạch máu nào cho những người không có suy giảm trí nhớ, nhưng có suy giảm chức năng điều hành đủ nặng để ảnh hưởng đến hoạt động chức năng hàng ngày. Cũng không có tiêu chuẩn nào cho những bệnh nhân có suy giảm nhận thức do mạch máu (vascular cognitive impairment) hoặc rối loạn nhận thức nhẹ do mạch máu

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(mild vascular cognitive disorder), mặc dù những bệnh nhân này có nguy cơ tiến triển nặng lên do các yếu tố nguy cơ về mạch máu và có thể được hưởng lợi từ việc phát hiện, can thiệp và điều trị sớm.

2.2. So sánh các thang điểm và tiêu chuẩn chẩn đoán

Từ khi tiêu chuẩn NINDS-AIREN được xuất bản lần đầu, có thêm nhiều nghiên cứu cho thấy tiêu chuẩn này có độ nhậy thấp (Chui và cs. 2006; Reed và cs. 2007). Thang điểm của Hachinski và cs. (1975), ban đầu được phát triển để nghiên cứu dòng máu não ở bệnh nhân SSTT, được thiết kế bằng cách liệt kê những triệu chứng điển hình của SSTT do mạch máu từ một textbook về thần kinh. Mặc dù không được phê chuẩn trước, thang điểm này là một công cụ đáng tin cậy để xác định các bệnh nhân SSTT do mạch máu. Thang điểm này có độ nhạy và độ đặc hiệu xấp xỉ 80% (Katzman và cs. 1988). Nhiều thử nghiệm đã được tiến hành để phát triển tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT do mạch máu. Những tiêu chuẩn này thường được phát triển cho các nghiên cứu lâm sàng, cần ưu tiên độ đặc hiệu cao, nhưng việc ứng dụng trên lâm sàng bị hạn chế do độ nhạy thấp.

Trong số các tiêu chuẩn hiện có, thang điểm Hachinski có độ tin cậy cao nhất, tiêu chuẩn DSM-IV-TR có độ nhạy tốt nhất (50%), và tiêu chuẩn NINDS-AIREN có độ đặc hiệu cao nhất (97%) (Chui và cs. 2000). Ngoài việc đánh giá khả năng áp dụng trên lâm sàng, nhiều tác giả còn tiến hành các nghiên cứu so sánh chẩn đoán lâm sàng với kết quả mổ tử thi. Gold và cs. (1997) nghiên cứu trên 113 trường hợp SSTT được khẳng định qua mổ tử thi. Kết quả cho thấy độ đặc hiệu của thang điểm Hachinski là 88% và tiêu chuẩn NINDS-AIREN là 80%. Độ nhậy cao nhất (63%) thuộc về tiêu chuẩn *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDTC) (Amar và cs. 1996). Tuy nhiên các nghiên cứu mổ tử thi bị hạn chế do những khó khăn trong việc xác định bệnh mạch máu nhỏ lan toả, không có nhồi máu ổ khuyết rõ, mặc dù sự phối hợp này ít gặp ở những bệnh nhân tử vong do SSTT mạch não. Một hạn chế khác là thiếu những tiêu chuẩn giải phẫu bệnh lý về SSTT do mạch não được chấp nhận. Do vậy, tiêu chuẩn được sử dụng trong nghiên cứu của Gold và cs. (1997) và Amar và cs. (1996) là không có hình ảnh điển hình của bệnh Alzheimer và có những thay đổi về mạch máu.

Mặc dù tiêu chuẩn NINDS-AIREN có độ đặc hiệu cao với SSTT do mạch não (93% với "rất có thể" và 84% với "có thể") và độ nhạy thấp (20% với "rất có thể" và 55% với "có thể") (Gold và cs. 2002), độ nhạy thấp này chứng tỏ một tỷ lệ lớn bệnh nhân SSTT do mạch máu đã không được phát hiện bởi hệ thống phân loại hiện tại. Một hạn chế khác của các tiêu chuẩn là khả năng ứng dụng trên lâm sàng. Khi sử dụng tất cả các tiêu chuẩn DSM-IV, NINDS-AIREN, và

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ADDTC để phân loại các dưới nhóm bệnh nhân SSTT mới phát hiện từ *nghiên cứu sức khoẻ tim mạch*, các tiêu chuẩn khác nhau đã xác định được những bệnh nhân hoàn toàn khác nhau (Lopez và cs. 2005). Người ta cũng thu được kết quả tương tự trong một nghiên cứu trên gần 1900 bệnh nhân, trong nghiên cứu *Canadian Study of Health and Aging*, trong đó tỷ lệ mắc mới SSTT do mạch máu khác nhau tới mười lần tuỳ theo sự phân loại được sử dụng (Erkinjuntti và cs. 2007).

Hạn chế lớn nhất của tiêu chuẩn NINDS-AIREN là dựa vào hình ảnh học. Áp dụng một cách chặt chẽ tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh ở các bệnh nhân sau đột quỵ, không thấy có sự khác nhau về hình ảnh giữa nhóm có và không có SSTT, ngoại từ nhóm SSTT có sự teo vùng hồi cá ngựa rõ rệt hơn (Ballard và cs. 2004). Do vậy, có khả năng, một số bệnh nhân SSTT sau đôt quỵ là do bộc lộ bệnh Alzheimer đã có sẵn.

Ngoài độ nhạy thấp, các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện tại cũng không phát hiện được các trường hợp SSTT do bệnh Alzheimer và SSTT do mạch máu hỗn hợp. Bởi vì có một vùng chồng chéo lên tới 40% giữa SSTT do mạch máu và SSTT do thoái hoá (Kalaria và Ballard 1999), thật đáng ngạc nhiên là không có tiêu chuẩn nào bao gồm nhóm SSTT hỗn hợp này. Gold và cs. (2002) ước tính rằng tới 50% các trường hợp SSTT hỗn hợp được phân loại là rối loạn nhận thức do mạch máu "thuần tuý". Thậm chí người ta cũng nghi ngờ cả độ tin cậy của các nghiên cứu mổ tử thi vì tỷ lệ mắc mới có thể thay đổi từ 0% đến 55% (Zekry và cs. 2002). Tính phực tạp của bệnh lý đa nguyên nhân tăng lên do thực tế là những tổn thương mạch máu ở những trung tâm liên quan đến trí nhớ (hạch nền, đồi thị, hoặc chất trắng) có khả năng làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh Alzheimer (Snowdon và cs. 1997).

2.3. Tổng hợp các phân loại và tiêu chuẩn chẩn đoán

Hạn chế lớn nhất của hệ thống phân loại hiện nay là có độ nhạy thấp. Sự khác nhau giữa các tiêu chuẩn dẫn đến tình trạng, cùng một bệnh nhân có thể được chẩn đoán khác nhau, tuỳ theo hệ thống được sử dụng. Điều này gây khó khăn trong nghiên cứu vì không thể so sánh kết quả giữa các quần thể, cũng như không thể nhận định đúng sự khác biệt nếu có. Một hệ thống phân loại lý tưởng cần sử dụng kết quả cộng hưởng từ, thậm chí chụp hình chức năng não, và không được coi suy giảm trí nhớ như điều kiện tiên quyết để chẩn đoán.

2.4. Rối loạn nhận thức do mạch máu

Chẩn đoán rối *loạn nhận thức do mạch máu* (vascular cognitive disorder) dựa vào các bằng chứng hình ảnh học, bệnh sử, hoặc khám lâm sàng về bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mạch não gây suy giảm nhận thức. Giảm trí nhớ, nếu có, thì thường thuộc loại không quên (nonamnestic type) (ví dụ giảm cả khả năng ghi nhận và nhớ lại thông tin; khả năng nhớ lại các thông tin đã được thiết lập cũng thường bị ảnh hưởng). Thuật ngữ *suy giảm nhận thức do mạch máu* (vascular cognitive impairment) được sử dụng khi có sự suy giảm nhận thức, nhưng hoạt động chức năng vẫn bình thường. Thuật ngữ *SSTT do mạch máu* (vascular dementia) được dùng khi có suy giảm nhận thức nặng, gây giảm khả năng sống độc lập của bệnh nhân. Các dưới nhóm SSTT được trình bày dưới đây có sự chồng chéo về mặt sinh lý bệnh và phân loại dựa theo nguyên nhân gốc. SSTT do mạch não gồm ba thành tố chính là nhồi máu não khu trú, bệnh mạch máu nhỏ, và teo não kèm theo. Phân loại chính xác sẽ làm tăng khả năng nghiên cứu các kiểu biểu hiện bệnh, cho phép hiểu rõ hơn cơ chế bệnh sinh, và xác định các biện pháp điều trị tốt nhất.

2.4.1. Rối loạn nhận thức do thiếu máu cục bộ não dưới vỏ

Thể rối loạn nhận thức do mạch máu hay gặp nhất là *tổn thương mạch máu dưới vỏ* (subcortical vascular damage). *Đột quỵ do ổ khuyết* (lacunar stroke) chiếm khoảng 20% đến 30% các trường hợp đột quỵ có triệu chứng. Loại này thường có tỷ lệ hiện mắc cao ở người già. Giả thuyết là các ổ khuyết nhỏ gây mất các tế bào thần kinh vùng dưới vỏ hoặc làm gián đoạn các tế bào thần kinh này với các đường thần kinh vỏ não, gây nên hội chứng mất điều hành, tốc độ xử lý nhận thức và vận động chậm, và suy giảm sự chú ý. Thiếu hụt nhận thức trong bệnh này, nói chung bao gồm giảm khả năng nhớ lại cả thông tin mới và cũ; *khả năng nhận biết* (recognition) còn tương đối nguyên vẹn. Hình ảnh học thần kinh thấy các nhồi máu ổ khuyết và thay đổi chất trắng ở sâu. Kiểu tổn thương não trong rối loạn nhận thức do thiếu máu cục bộ dưới vỏ là do bệnh mạch máu nhỏ lan toả gây nên. Biểu hiện lâm sàng, tuỳ thuộc vị trí của nhồi máu ổ khuyết, thường bao gồm các dấu hiệu của thuỳ trán (đặc biệt là giảm chức năng điều hành), giảm nhận thức tổng quát, và các triệu chứng về cảm xúc. Các biểu hiện lâm sàng này có liên quan đến những bất thường về dòng máu não trong các vùng của thuỳ trán và hạch nền (Yang và cs. 2002), và những bệnh nhân này có nhiều nguy cơ bị trầm cảm thứ phát.

2.4.2. Rối loạn nhận thức do nhồi máu não đa ổ

Ở những bệnh nhân rối loạn nhận thức do nhồi máu não đa ổ, chụp hình cấu trúc não thấy bằng chứng của đột quỵ hoặc nhồi máu chất trắng. Khám lâm sàng thấy các dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc bằng chứng của thiếu máu cục bộ não trên chụp hình não, phối hợp về mặt thời gian với sự suy giảm nhận thức. Loại này thường có tiến triển theo kiểu bậc thang.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.4.3. Rối loạn nhận thức do nhồi máu não vị trí chiến lược

Ở những bệnh nhân rối loạn nhận thức do nhồi máu não ở vị trí chiến lược, mức độ của suy giảm nhận thức vượt ra ngoài mức độ tổn thương mạch máu tổng thể. Vị trí chiến lược của nhồi máu gây cản trở tối đa trí nhớ và nhận thức, ví dụ như trong trường hợp nhồi máu động mạch não trước, thuỳ đỉnh, hồi viền, và đặc biệt là đồi thị.

2.4.4. Bệnh chất trắng lan toả

Một số bệnh nhân suy giảm nhận thức, có hình ảnh điển hình của *bệnh chất trắng lan toả* (leukoaraiosis) trên chụp hình não. Nhiều nghiên cứu lớn cho thấy có mối tương quan giữa bệnh chất trắng lan toả với suy giảm nhận thức (Longstreth và cs. 2005; Prins và cs. 2005; Schmidt và cs. 2004; van den Heuvel và cs. 2006). Hội chứng Binswanger là một dưới nhóm đặc hiệu của bệnh chất trắng lan toả dưới vỏ, do sự dầy thành của các động mạch nhỏ và hoại tử dạng tơ huyết của các mạch máu lớn trong não (Yao và Sadoshima 1992). Bệnh mạch máu phối hợp, các phình mạch, và hẹp các mạch máu của màng não tuỷ mềm và vỏ não gây tổn thương chất trắng dưới vỏ. Các dưới nhóm SSTT khác tương đối ít gặp.

2.4.5. Rối loạn nhận thức do xuất huyết não

Rối loạn nhận thức do xuất huyết não, hoặc bệnh mạch amyloid, liên quan đến việc lắng đọng amyloid trong thành mạch máu não. Điều này có thể gây chảy máu hoặc tắc mạch não. Bệnh này đôi khi do tình trạng di truyền gây nên. Ví dụ, bệnh nhân bị bệnh mạch amyloid cystatin-C di truyền thường có xuất huyết não tái phát nhiều lần, có thể gây SSTT, trước tuổi 40 (Harkness và cs. 2004).

2.4.6. Bệnh mạch do viêm

Bệnh lý mạch máu hiếm, có thể gây nhồi máu não đa ổ và rối loạn nhận thức. Bệnh có thể do viêm (ví dụ viêm nút quanh động mạch, viêm động mạch thái dương) hoặc không do viêm (ví dụ bệnh moyamoya, bệnh loạn sản xơ cơ)

2.4.7. Giảm tưới máu

Giảm tưới máu (hypoperfusion) do bệnh của các động mạch lớn hoặc tim có thể ảnh hưởng đến các vùng ranh giới cấp máu của não, dẫn đến rối loạn nhận thức do mạch máu. Tình trạng này có thể gặp trong các trường hợp cung lượng tim thấp do suy tim ứ huyết nặng hoặc giảm dòng máu não do bất cứ nguyên nhân nào khác.

2.4.8. SSTT do bệnh Alzheimer và mạch máu hỗn hợp

Chẩn đoán SSTT hỗn hợp dựa vào bệnh sử và các biểu hiện thần kinh tâm thần điển hình của bệnh Alzheimer và bằng chứng của bệnh mạch não,

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hoặc lâm sàng, hoặc chụp hình não thấy tổn thương thiếu máu cục bộ. SSTT hỗn hợp, gần đây được coi là dưới nhóm SSTT thường gặp nhất, và tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán SSTT hỗn hợp chứ không phải là dưới nhóm SSTT khác, có khả năng sẽ tăng lên (Schneider và cs. 2007).

3. DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mắc mới SSTT do mạch máu ở những người trên 65 tuổi là 1,3%/năm (Solfrizzi và cs. 2004). Trong khi bệnh Alzheimer được báo cáo là thường gặp hơn ở các nước phương Tây, SSTT do mạch não lại thường gặp hơn ở Nhật Bản, Trung Quốc và Nga (Jorm và Jolley 1998; Jorm và cs. 1987). Một nghiên cứu tại Thuỵ Điển cho thấy nguy cơ phát triển SSTT do mạch não trong suốt cuộc đời là 34,5% với nam và 19,4% với nữ (Hagnell và cs. 1992). SSTT do mạch máu là nguyên nhân thường gặp thứ hai của SSTT; 10%-20% bệnh nhân SSTT khởi phát muộn thuộc loại này (Rocca và cs. 1991). Tuy nhiên, tỷ lệ cao của các tổn thương mạch máu ở bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Alzheimer, làm nhiều tác giả gợi ý rằng SSTT hỗn hợp Alzheimer-mạch máu mới là thể thường gặp nhất ở các nước phát triển (del Ser và cs. 1990). Trước tuổi 75, nam giới có nguy cơ bị SSTT do mạch máu nhiều hơn và nữ giới bị bệnh Alzheimer nhiều hơn; sau đó sự khác biệt về giới không rõ rệt (Jorm và Jolley 1998). SSTT thường gặp ở bệnh nhân bị đột quỵ, hoặc ngay sau khi bị đột quỵ, hoặc khởi phát muộn hơn (Leys và cs. 2005). Mặc dù nguy cơ phát triển SSTT tăng theo tuổi, tỷ lệ hiện mắc SSTT do mạch máu tăng không rõ như với bệnh Alzheimer. Sự chồng chéo giữa rối loạn nhận thức do mạch máu và đột quỵ do thiếu máu cục bộ là nguyên nhân gây nên nhiều nhầm lẫn. Đột quỵ do thiếu máu cục bộ não được phân chia thành bệnh mạch máu lớn và mạch máu nhỏ, trong khi suy giảm nhận thức do mạch máu lại chia thành vỏ não và dưới vỏ não. Các tiêu chuẩn chẩn đoán này đang được xem xét lại (Kidwell và Warach 2003; Wetterling và cs. 1996). Vị trí của nhồi máu não là yếu tố quyết định nhất gây SSTT sau đột quỵ. Sau tuổi 65, một phần ba số bệnh nhân đột quỵ sẽ bị SSTT do mạch máu (Esiri và cs. 1999).

Ở Việt Nam, một nghiên cứu gần đây trên 104 bệnh nhân nhồi máu não lần đầu tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương và Bệnh viện Hữu Nghị cho thấy tỷ lệ SSTT và suy giảm nhận thức nhẹ sau nhồi máu não, lần lượt là 25% và 19,2%, cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm chứng. Nghiên cứu cũng xác định các đặc điểm rối loạn nhận thức ở những bệnh nhân này. Tuổi cao, học vấn thấp, nhồi máu não, tăng huyết áp, vữa xơ động mạch cảnh là các yếu tố nguy cơ của SSTT; trong đó tuổi cao trên 80, mảng vữa xơ động mạch cảnh là những yếu tố nguy cơ độc lập của SSTT (Nguyễn Thanh Vân, Phạm Thắng, Lê Quang Cường, Tạ Thành Văn, 2007, 2009)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

4. DI TRUYỀN

Như với các bệnh phức tạp khác, tình trạng di truyền đơn thức chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ các trường hợp rối loạn nhận thức do mạch máu. Việc phát hiện ra các thể SSTT di truyền đơn thức này, mặc dù hiếm gặp, sẽ giúp hiểu rõ hơn sinh lý bệnh và định hướng điều trị. Bệnh lý mạch (angiopathies) cũng là bệnh di truyền quan trọng gây cả hai tình trạng đột quỵ và rối loạn nhận thức do mạch máu. Một số thể SSTT có tính chất gia đình liên quan đến homocystein niệu và amyloidosis đã được mô tả (Adair và cs. 1998; Adam và cs. 1982). Trong SSTT do mạch máu, không có sự khác nhau đáng kể về tỷ lệ phù hợp giữa các cặp sinh đôi cùng trứng và khác trứng (Bergem và cs. 1997). Những dữ kiện này gợi ý các yếu tố môi trường đóng một vai trò quan trọng. Các nghiên cứu sàng lọc di truyền dựa vào quần thể đã thất bại trong việc xác định yếu tố nguy cơ di truyền rõ rệt gây rối loạn nhận thức do mạch máu (Gorelick 1997). Một số rối loạn di truyền hiếm gây tổn thương thiếu máu cục bộ não, được mô tả kỹ nhất là *bệnh tiểu động mạch di truyền trội gây nhồi máu dưới vỏ và bệnh chất trắng rải rác* (CADASIL; Dichgans 2002) và *bệnh xuất huyết não di truyền trội qua nhiễm sắc thể kèm theo amyloidosis* (Bornebroek và cs. 1996, 2003; Ghiso và cs. 1986; Luyendijk và cs. 1988; Majersik và Skalabrin 2006; Nishitsuji và cs. 2007; Remes và cs. 2004; Wang và cs. 1997). CADASIL, một bệnh di truyền trội qua nhiễm sắc thể tại cánh tay 19q12, tác động đến các mạch máu nhỏ cấp máu cho chất trắng ở sâu; về mặt bệnh lý, gây các ổ nhồi máu nhỏ chủ yếu ở chất trắng, đồi thị, hạch nền và cầu não. Bệnh chất trắng lan toả có tính chất di truyền; các nghiên cứu trên các cặp sinh đôi cho thấy 71% có tính di truyền và có mối liên quan chặt chẽ với nhiễm sắc thể 4p (DeStefano và cs. 2006). Vùng 4p, trước đó không được xác định được các gen gây nguy cơ đột quỵ, nhưng có chứa các gen liên quan đến sự lão hoá và ty lạp thể.

5. CĂN NGUYÊN

Một vấn đề quan trọng trong căn nguyên của rối loạn nhận thức do mạch máu là có sự chồng chéo với lão hoá. Ở người già có giảm dự trữ nhận thức, vì vậy một tổn thương nhỏ cũng có thể gây SSTT rõ trên lâm sàng. Ngoài ra, các yếu tố phối hợp với sự lão hoá, như thiếu hụt vitamin (vitamin B12, folic acid) dẫn đến tăng homocysteine máu và cuối cùng gây rối loạn chức năng các cơ quan (đặc biệt là tim), có thể gây SSTT. Bệnh mạch não vừa có tác động tại chỗ vừa có tác động lan toả lên não. Tại chỗ chủ yếu là tắc các mạch máu lớn do huyết khối tại chỗ hoặc huyết khối từ xa đến, trong khi tăng huyết áp là nguyên nhân chính gây bệnh mạch máu nhỏ lan toả. Tổn thương nhu mô não có thể do thiếu máu cục bộ, xuất huyết, hoặc phù. Các loại tổn thương

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

chính bao gồm một hoặc phối hợp nhiều ổ nhồi máu ở vị trí chiến lược, nhồi máu não đa ổ, khuyết não, bệnh mạch máu nhỏ, hoặc bệnh chất trắng lan toả. Các vùng não, khi bị tổn thương sẽ gây suy giảm nhận thức là chất trắng của bán cầu đại não và các nhân xám ở sâu (thể vân và đồi thị). Trong sinh lý bệnh của rối loạn nhận thức do mạch máu, có sự tham gia của nhiều vòng điều hoà ngược phức tạp. Tăng huyết áp, đái tháo đường, và bệnh tim là các yếu tố nguy cơ gây các biến cố mạch máu, mặc dù nhiều dưới nhóm tổn thương mạch máu có thể cùng tồn tại.

5.1. Bệnh mạch máu lớn

Có nhiều yếu tố nguy cơ gây bệnh mạch máu lớn, bao gồm tuổi cao, tăng huyết áp (Amenta và cs. 2002), hút thuốc lá, tăng lipid máu, đái tháo đường (Allen và cs. 2004), rung nhĩ, và tăng homocysteine máu. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm ít vận động, béo phì, dùng thuốc tránh thai đường uống, tăng fibrinogen máu, và tình trạng tăng đông (thiếu hụt protein hoạt hoá C hoặc S , kháng thể kháng phospholipid) (Giles và Rothwell 2006; Kakafika và cs. 2007; Muscal và Brey 2007; Sanossian và Ovbiagele 2006; Spence 2001). Rung nhĩ mạn tính, phình thành tim, và giảm co bóp thất trái làm tăng nguy cơ đột quỵ do tạo điều kiện hình thành huyết khối trong buồng tim (Murtagh và Smalling 2006). Vữa xơ động mạch tại động mạch cảnh và sống nền, hoặc cục huyết khối từ quai động mạch chủ có thể gây đột quỵ mạch máu lớn. Đôi khi, có các nguồn cung cấp huyết khối hiếm khác như nghịch thường (qua thông lỗ bầu dục), u nhầy nhĩ, hoặc viêm nội tâm mạc nhiễm trùng.

5.2. Bệnh động mạch nhỏ hoặc xuyên

Bệnh động mạch nhỏ gây những thay đổi ở thành động mạch, mở rộng các khoang Virchow-Robin, làm loãng khí ở nhu mô não xung quanh động mạch, và tăng sinh tế bào thần kinh đệm. Ngoài ra có thể gây các ổ nhồi máu nhỏ ở sâu do tắc các nhánh động mạch xuyên dài. Những thay đổi này chủ yếu là do tăng huyết áp mạn tính, gây phì đại lớp trung mạc của thành tiểu động mạch và lắng đọng tơ huyết trong thành động mạch. Theo thời gian, gây tắc hoàn toàn động mạch dẫn đến nhồi máu nhỏ. Một nguyên nhân hiếm của bệnh lý này là các cục huyết khối nhỏ từ trung tâm, hoặc viêm các động mạch nhỏ. Điển hình thấy các ổ khuyết này ở vùng bao trong, nhân xám ở sâu, và chất trắng. Giảm lưu lượng dòng máu mạn tính trong các động mạch não nhỏ trong sọ có thể dẫn đến tổn thương chất trắng lan toả. Khi mức độ tổn thương chất trắng vượt quá 25%, có thể coi là bệnh lý (Ball 1989). SSTT do mạch máu dưới vỏ là một bệnh mạch máu nhỏ lan toả, với ít hoặc không có nhồi máu (mà biểu hiện lâm sàng và bệnh học tương đối đồng nhất)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

5.3. Các chất dẫn truyền thần kinh

Các nghiên cứu dịch não tuỷ và mổ tử thi cho thấy có sự thiếu hụt các chất dẫn truyền thần kinh trong SSTT do mạch, bao gồm cholinergic (Mesulam và cs. 2003), serotonergic, và trục dưới đồi- tuyến yên – vỏ thượng thận (Gottfries và cs. 1994). Các chất dẫn truyền thần kinh khác, bao gồm dopamine, glutamate, và γ-minobutyric acid (GABA) có thể có liên quan, nhưng cần tiếp tục được nghiên cứu sâu hơn. Do có sự chồng chéo của bệnh lý hỗn hợp, khó xác định được vai trò của bệnh lý mạch máu và bệnh Alzheimer. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm gợi ý tổn thương mạch máu phối hợp với gián đoạn thần kinh cholinergic (Moser và cs. 2006). Việc tăng cường các chất dẫn truyền thần kinh có vai trò trong điều hoà dòng máu não. Vì vậy, các thuốc ức chế cholinesterase đã được sử dụng và đạt được một số thành công (Wilkinson và cs. 2003). Những thay đổi của các marker cholinergic là không có ý nghĩa trong SSTT do mạch máu cũng như trong bệnh Alzheimer (Jia và cs. 2004); trong SSTT do mạch máu, người ta thấy có sự thay đổi của các marker cholinergic ở cúc tận cùng, nhưng không có sự thay đổi về số lượng thụ thể. Những thay đổi này dựa vào týp SSTT đã được khẳng định trong một nghiên cứu trên 42 trường hợp mổ tử thi, trong đó, mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân Alzheimer hoặc SSTT hỗn hợp có thiếu hụt cholinergic nhiều hơn ở bệnh nhân SSTT do mạch máu (Perry và cs. 2005). Các thử nghiệm lâm sàng chứng minh rằng chẹn các kênh *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) bằng memantine là có hiệu quả (Orgogozo và cs.2002). Điều này càng củng cố giả thuyết dẫn truyền thần kinh có một vai trò trong rối loạn nhận thức do mạch máu.

5.4. Chồng chéo với bệnh Alzheimer

Việc chồng chéo nhiều bệnh lý SSTT là một lĩnh vực nghiên cứu mới. Các nghiên cứu dựa vào quần thể, sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán DSM-IV cho thấy tỷ lệ SSTT hỗn hợp và SSTT do mạch máu tương đương nhau (Knopman và cs. 2003). Bên cạnh sự chồng chéo giữa bệnh Alzheimer và SSTT do mạch máu, người ta cũng thấy có sự chồng chéo tương tự giữa SSTT thể Lewy và SSTT do mạch máu (Barber và cs. 1999), chứng tỏ rằng bệnh lý mạch máu có thể ảnh hưởng đến sự tiến triển của nhiều rối loạn nhận thức. Sự tương đồng của các yếu tố nguy cơ giữa bệnh Alzheimer và SSTT do mạch máu là do sự xảy ra đồng thời của hai bệnh lý thường gặp, hoặc có thể có chung các yếu tố căn nguyên. Các mảng beta amyloid của bệnh Alzheimer, lắng đọng trong các mạch máu não của người già, có thể gây các bệnh lý mạch máu bởi các ổ xuất huyết hoặc nhồi máu nhỏ. Người ta thấy có bệnh lý mạch amyloid ở hơn 50% bệnh nhân Alzheimer và gần như luôn luôn có mặt trong hội chứng Down

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(Vinters 1987). Phân tử beta amyloid cũng có thể có tác dụng lên mạch máu thông qua các gốc oxygen phản ứng (Niwa và cs. 2001). Thậm chí một số bài báo quá khích đã gợi ý căn nguyên mạch máu của bệnh Alzheimer (de la Torre 2002). Người ta đã gợi ý những mối tương tác phức tạp giữa bệnh Alzheimer và SSTT do mạch máu. Ví dụ, bệnh mạch amyloid có thể làm tăng việc hình thành và /hoặc làm giảm sự loại trừ beta amyloid và tau phosphoryl hoá, làm tăng việc tích luỹ chúng (Nicoll và cs. 2004). Bản thân các tế bào không được cấp đủ máu có thể dẫn đến việc tạo ra các các sản phẩm protein này. Nghiên cứu thực nghiệm trên chuột, trong đó các nhà nghiên cứu kiểm tra sự biểu hiện của các enzyme cơ bản trong các đường tạo nên tau phosphoryl hoá và beta amyloid, đã cho thấy thiếu máu cục bộ tế bào não làm tăng sự biểu hiện của các chất này (Wen và cs. 2004). Dù SSTT do mạch máu và bệnh Alzheimer có cùng căn nguyên hay không, nghiên cứu đã cho thấy các nhồi máu ổ khuyết ở hạch nền, đồi thị và chất trắng có vẻ làm tăng rõ bệnh Alzheimer có triệu chứng (Snowdon và cs. 1997). Hơn nữa, đột quỵ thật sự làm tăng gấp đôi tốc độ tiến triển của SSTT trong bệnh Alzheimer (Heyman và cs. 1998; Snowdon và cs. 1997).

6. ĐÁNH GIÁ

6.1. Hỏi bệnh và khám lâm sàng

Căn nguyên mạch máu được nghĩ đến khi SSTT kèm theo với các yếu tố nguy cơ mạch máu và các dấu hiệu thần kinh khu trú. Do vậy, cần khai thác tiền sử cá nhân cũng như gia đình về tăng huyết áp, hút thuốc lá, lipid máu, đái tháo đường, loạn nhịp tim và bằng chứng của bệnh lý mạch máu khác, như bệnh mạch vành, hoặc bệnh mạch ngoại vi. Tiến triển theo kiểu bậc thang là đặc trưng của SSTT do nhồi máu não đa ổ. Một số biểu hiện đặc biệt trong bệnh sử có thể gợi ý các thể rối loạn nhận thức do mạch máu đặc biệt, ví dụ bệnh Binswanger điển hình có khởi phát ở độ tuổi bốn mươi đến bảy mươi, và hầu hết bệnh nhân có tăng huyết áp kèm theo. Tiến triển thường chậm, trong vài năm, bao gồm giảm nhận thức, thay đổi về cảm xúc, hành vi, và rối loạn chức năng vận động. Các biểu hiện sớm thường là những thay đổi về cảm xúc và hành vi, thường xuất hiện sớm tiểu tiện không tự chủ và bất thường về dáng đi (Binswanger 1884). Bệnh CADASIL, thường xuất hiện sớm ở độ tuổi 30-40. Những bệnh nhân này ít khi có tăng huyết áp và thường có bệnh mạch não nặng. Trên lâm sàng, có nhiều thang điểm được sử dụng để đánh giá mức độ suy giảm nhận thức của bệnh nhân. Được sử dụng rộng rãi nhất, tuy nhiên thang điểm *Mini-Mental State Examination* (Folstein và cs. 1975) không thích hợp cho chẩn đoán suy giảm nhận thức do mạch máu (Black và cs. 2007). Các công cụ đánh giá nhận thức nhanh suy giảm nhận thức đang được tiến

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hành. Đánh giá cảm xúc, sử dụng các thang điểm, ví dụ như *thang trầm cảm lão khoa* (Geriatric Depression Scale)(Jongenelis và cs. 2007) cũng rất quan trọng. Tất cả các bệnh nhân SSTT phải được làm các xét nghiệm thường quy, như đã trình bày trong Chương 3 "*Khám bệnh nhân SSTT*". Trong một số trường hợp, cần chỉ định siêu âm tim, Holter, và siêu âm doppler động mạch cảnh.

6.2. Chụp hình não

Chụp hình não được trình bày chi tiết trong Chương 5 "*Chẩn đoán hình ảnh thần kinh*". Các tiến bộ về chụp hình não thật sự là một cuộc cách mạng về đánh giá các kiểu tổn thương não trong rối loạn nhận thức do mạch máu. Hình ảnh MRI, mô tả cả vị trí và mức độ nặng của tổn thương là phần quan trọng trong tiêu chuẩn NINDS – AIREN. Với việc tăng cường sử dụng CT và MRI, số bệnh nhân có tổn thương não "không triệu chứng" ngày càng tăng. Các nghiên cứu dịch tễ lớn, sử dụng chụp hình não, cho thấy một phần ba số người già có bằng chứng đột quỵ ổ khuyết (Longstreth và cs. 1998). Mặc dù những đột quỵ này làm tăng nguy cơ bị đột quỵ trong tương lai (Longstreth và cs. 2001), sự phối hợp giữa đột quỵ và suy giảm nhận thức, chưa được chứng minh. Không thấy mối tương quan rõ rệt giữa mức độ tổn thương mạch máu và sự có mặt của SSTT (Ballard và cs. 2004), và các nghiên cứu dịch tễ sử dụng chụp hình não cho thấy các tổn thương "không triệu chứng" là khá phổ biến ở người già khoẻ mạnh (Longstreth et al. 2001). Hình ảnh não chức năng như *chụp cắt lớp possitron* (PET) và *chụp cắt lớp photon đơn* (SPECT) cũng có giá trị trong chẩn đoán phân biệt SSTT do mạch máu và bệnh Alzheimer. SPECT cho thấy hình ảnh thiếu hụt tưới máu nhiều chỗ không cân xứng trong SSTT do nhồi máu não đa ổ. PET cho thấy, trong SSTT mạch máu dưới vỏ, chỉ số chiết oxy (oxygen extraction fraction) vẫn được duy trì mặc dù tưới máu giảm. Ngược lại, trong bệnh Alzheimer, điển hình có giảm tưới máu thuỳ thái dương đỉnh hai bên trên SPECT và giảm chuyển hoá trên PET.

6.3. Đánh giá thần kinh tâm lý

Trắc nghiệm thần kinh tâm lý là phần không thể thiếu trong đánh giá lâm sàng bệnh nhân suy giảm nhận thức (xem Chương 4, "*Đánh giá Thần kinh tâm lý ở bệnh nhân SSTT*"). Để phân biệt SSTT do mạch máu với bệnh Alzheimer, các thầy thuốc tìm những thay đổi đặc trưng trong các lĩnh vực nhận thức. Thay đổi về sự chú ý, tốc độ sử lý thông tin và chức năng điều hành là đặc trưng của rối loạn nhận thức do mạch máu. Tuỳ theo bản chất của tổn thương mạch máu, bệnh nhân rối loạn nhận thức do mạch máu có thể có các thiếu hụt thần kinh tâm lý theo kiểu rải rác. Bệnh nhân có xu hướng nhớ tốt hơn trong bệnh Alzheimer, nhưng nói lưu loát từ kém và ít thay đổi về hành vi. Kết quả

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

các trắc nghiệm thần kinh tâm lý thay đổi theo vị trí và mức độ tổn thương mạch; ví dụ bệnh chất trắng thường có giảm tốc độ xử lý thông tin, các động tác khéo léo và chức năng điều hành.

6.4. Phối hợp với các rối loạn tâm thần

Sự phối hợp giữa trầm cảm và rối loạn nhận thức do mạch máu, dẫn đến việc đưa ra thuật ngữ *vascular depression* (trầm cảm do mạch máu) (Alexopoulos 1996). Các bằng chứng cho thấy mức độ nặng của trầm cảm trong rối loạn nhận thức do mạch máu có liên quan đến mức độ nặng của tổn thương thuỳ trán (Alexopoulos 2003; Naarding và cs. 2007). Khám các bệnh nhân được chẩn đoán SSTT do mạch máu, thấy 79% có lo âu rõ trên lâm sàng và 20% có bằng chứng trầm cảm trên các trắc nghiệm chuẩn (Ballard và cs. 2000). Mặc dù, các triệu chứng tâm thần khá phổ biến ở tất cả các thể SSTT, các số liệu thống kê cho thấy lo âu và trầm cảm thường gặp trong SSTT do mạch máu hơn là trong bệnh Alzheimer. Hơn nữa, sự có mặt của trầm cảm có thể là yếu tố tiên lượng quan trọng; Ballard và cs. (2000) nhận thấy trầm cảm do mạch máu có thể là yếu tố chỉ báo sớm cho sự phát triển của rối loạn nhận thức do mạch máu trong tương lai.

7. ĐIỀU TRỊ

Các dữ kiện dịch tễ học gợi ý việc dự phòng đột quỵ, sẽ ngăn ngừa SSTT do mạch máu (Goldstein 2006). Do vậy, khuyến khích việc kiểm soát các yếu tố nguy cơ đột quỵ và điều trị dự phòng bệnh mạch não. Tuy nhiên, hiệu quả của các biện pháp điều trị này lên kết quả của thiếu máu cục bộ do mạch máu nhỏ và chất trắng ở sâu, chưa được chứng minh đầy đủ. Điều trị các yếu tố nguy cơ tim mạch không những làm chậm tiến triển của suy giảm nhận thức, mà còn ngăn ngừa sự phát triển của các bệnh mạch máu kèm theo. Do vậy điều trị bằng thuốc và thay đổi lối sống các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, đái tháo đường và rối loạn lipid máu là hết sức quan trọng. Khuyến khích bệnh nhân ăn chế độ giảm chất béo và bổ xung một cách hợp lý folate và các vitamin nhóm B. Người ta thấy tăng nồng độ homocysteine, một yếu tố nguy cơ quan trọng của đột quỵ, phối hợp với nồng độ thấp folate và vitamin nhóm B (Smith 2006). Các biện pháp điều trị bằng chống kết tập tiểu cầu, chống đông, bóc mảng xơ vữa động mạch cảnh và đặt stent có vai trò nhất định trong điều trị các rối loạn về mạch máu.

7.1. Các thuốc bảo vệ thần kinh

Các thuốc bảo vệ thần kinh (neuroprotective agent) đã được nghiên cứu trong điều trị bệnh mạch não. Nimodipine, propentofylline, và posatirelin hiện

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tại đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị SSTT do mạch máu (Martinez-Vila và cs. 2006).

7.2. Các thuốc điều biến dẫn truyền thần kinh

Chất ức chế cholinesterase và đối kháng thụ thể NMDA được xem là nhóm thuốc nhiều hứa hẹn trong điều trị các bệnh nhân SSTT và suy giảm nhận thức do mạch máu. Các thuốc ức chế cholinesterase donepezil và galantamine có tác dụng dương tính khiêm tốn trong các thử nghiệm lâm sàng (Black và cs. 2003; Erkinjuntti và cs. 2002). Trong hai thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, thuốc đối kháng thụ thể NMDA memantine có cải thiện một chút về nhận thức, nhưng không có tác dụng lên chức năng tổng quát (McShane và cs. 2006; Orgogozo và cs. 2002; Wilcock và cs. 2002). Cần có thêm các nghiên cứu để cho phép sử dụng các thuốc này trong điều trị rối loạn nhận thức do mạch máu.

7.3. Điều trị hỗ trợ

Các biện pháp hỗ trợ cần thiết cho bệnh nhân và người chăm sóc bao gồm giới thiệu các dịch vụ công cộng, giảm stress cho người chăm sóc, và giải quyết các vấn đề về luật pháp và đạo đức của suy giảm nhận thức. Điều trị các rối loạn về cảm xúc và hành vi cũng quan trọng đối với chất lượng sống của bệnh nhân và giúp người chăm sóc tiếp tục đảm nhận vai trò của họ.

7.4. Kết quả

So với bệnh nhân Alzheimer, bệnh nhân rối loạn nhận thức do mạch máu có hy vọng sống ngắn hơn (Chui và Gonthier 1999), có lẽ do bệnh lý mạch máu và các bệnh kèm theo. Ở bệnh nhân SSTT do mạch máu, không thấy có mối tương quan giữa tiến triển của nhận thức và tốc độ teo não trên hình ảnh học thần kinh (O'Brien và cs. 2001), *Nghiên cứu Sức khoẻ và Tuổi già của Canada* nhận thấy 2,6% những người tham gia có suy giảm nhận thức do mạch máu và 1,5% đáp ứng tiêu chuẩn SSTT do mạch. Sau 5 năm theo dõi những bệnh nhân suy giảm nhận thức do mạch, nhưng chưa bị SSTT, tất cả đều còn sống và tiến triển thành SSTT (Wentzel và cs. 2001). Các nghiên cứu tiến cứu đã khẳng định tỷ lệ cao chuyển từ suy giảm nhận thức sang SSTT do mạch máu (Meyer và cs. 2002). Vì lý do này, xác định nhóm bệnh nhân này như mục tiêu của điều trị dự phòng là rất quan trọng.

8. KẾT LUẬN

Do già hoá dân số, tỷ lệ bệnh mạch máu sẽ tăng lên, và do vậy vai trò của những thay đổi mạch máu với suy giảm nhận thức, cho dù là đơn độc hoặc

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phối hợp với bệnh Alzheimer, sẽ tăng lên. Các nghiên cứu mới đây về bệnh mạch máu đang hứa hẹn các biện pháp điều trị mới. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hiệu quả của thuốc ức chế cholinesterase lên SSTT còn khiêm tốn và việc áp dụng trên thực hành lâm sàng chưa được xác định rõ; tuy nhiên, các nghiên cứu mới hạn chế với những bệnh nhân ở giai đoạn muộn, với tiêu chuẩn chọn bệnh nhân đòi hỏi có suy giảm rõ về trí nhớ (Parnetti và cs. 2007). Các nghiên cứu điều trị những bệnh nhân suy giảm nhận thức do mạch ở giai đoạn sớm, với tiêu chuẩn chẩn đoán rõ, phối hợp với dự phòng cấp một và cấp hai các nguy cơ tim mạch, hứa hẹn làm giảm gánh nặng bệnh tật này trong cộng đồng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Thanh Vân, Phạm Thắng, Lê Quang Cường, Tạ Thành Văn: Đánh giá bước đầu về đặc điểm lâm sang rối loạn nhận thức ở bệnh nhân sau nhồi máu não trên 60 tuổi. Tạp chí nghiên cứu Y học 48 (2):79-84, 2007
2. Nguyễn Thanh Vân, Phạm Thắng, Lê Quang Cường, Tạ Thành Văn: Sa sút trí tuệ do nhồi máu não và một số yếu tố nguy cơ. Tạp chí Y học thực hành 1(641+642):86-90, 2009

TIẾNG ANH

1. Adair JC, Hart BL, Kornfeld M, et al: Autosomal dominant cerebral arteriopathy: neuropsychiatric syndrome in a family. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 11:31–39,1998
2. Adam J, Crow TJ, Duchen LW, et al: Familial cerebral amyloidosis and spongiform encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 45:37–45, 1982
3. Alexopoulos GS: The treatment of depressed demented patients. J Clin Psychiatry 57 (suppl 14):14–20, 1996
4. Alexopoulos GS: Vascular disease, depression, and dementia. J Am Geriatr Soc 51:1178–1180, 2003
5. Allen KV, Frier BM, Strachan MW, et al: The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. Eur J Pharmacol 490:169–175, 2004
6. Amar K, Wilcock GK, Scott M, et al: The diagnosis of vascular dementia in the light of the new criteria. Age Ageing 25:51–55, 1996
7. Amenta F, Mignini F, Rabbia F, et al: Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension: analysis of published clinical data. J Neurol Sci 203–204:147–151, 2002
8. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

9. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000

10. Ball MJ: "Leukoaraiosis" explained. Lancet 1:612–613, 1989

11. Ballard C, Neill D, O'Brien J, et al: Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. J Affect Disord 59:97–106, 2000

12. Ballard CG, Burton EJ, Barber R, et al: NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. Neurology 63:983–988, 2004

13. Barber R, Scheltens P, Gholkar A, et al: White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:66–72, 1999

14. Bergem AL, Engedal K, Kringlen E, et al: The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia: a twin study. Arch Gen Psychiatry 54:264–270, 1997

15. Binswanger O: Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse I–III. Berliner Klinische Wochenschrift 48:1103–1105, 1137–1139, 1180–1186, 1884

16. Black S, Román GC, Geldmacher DS: Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebocontrolled clinical trial. Stroke 34:2323–2330, 2003

17. Bornebroek M, Haan J, Roos RA, et al: Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis—Dutch type (HCHWA-D), I: a review of clinical, radiologic and genetic aspects. Brain Pathol 6:111–114, 1996

18. Bornebroek M, De Jonghe C, Haan J, et al: Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (AbetaPP 693): decreased plasma amyloid-beta 42 concentration. NeurobiolDis 14:619–623, 2003

19. Bowler JV: The concept of vascular cognitive impairment. J Neurol Sci 203–204:11–15, 2002

20. Chui HC, Gonthier R: Natural history of vascular dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 13 (suppl 3):S123–S130, 1999

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

21. Chui HC, Mack W, Jackson JF, et al: Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. Arch Neurol 57:191–196, 2000

22. Chui HC, Zarow C, Mack W, et al: Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology. Ann Neurol 60:677–687, 2006

23. de la Torre JC: Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. Stroke 33:1152–1162, 2002

24. del Ser T, Bermejo F, Portera A, et al: Vascular dementia: a clinicopathological study. J Neurol Sci 96:1–17, 1990

25. DeStefano A, Atwood L, Massaro JM, et al: Genome-wide scan for white matter hyperintensity: the Framingham Heart Study. Stroke 37:77–81, 2006

26. Dichgans M: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy phenotypic and mutional spectrum. J Neurol Sci 203–204:77–80, 2002

27. Harkness KA, Coles A, Pohl U, et al: Rapidly reversible dementia in cerebral amyloid inflammatory vasculopathy. Eur J Neurol 11:59–62, 2004

28. Edvinsson L, McKenzie E, McCulloch J, et al: Cerebral Blood Flow and Metabolism. New York, Raven Press, 1993

29. Erkinjuntti T: Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. J Neural Transm Suppl 63:91–109, 2002

30. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, et al: The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. N Engl J Med 337:1667–1674, 2007

31. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, et al: Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. Lancet 354:919–920, 1999

32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, et al: "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198, 1975

33. Ghiso J, Pons-Estel B, Frangione B, et al: Hereditary cerebral amyloid angiopathy: the amyloid fibrils contain a protein which is a variant of cystatin C, an inhibitor of lysosomal cysteine proteases. Biochem Biophys Res Commun 136:548–554, 1986

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

34. Giles MF, Rothwell PM: Prediction and prevention of stroke after transient ischemic attack in the short and long term. Expert Rev Neurother 6:381–395, 2006

35. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixo , et al: Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. c

36. Gold G, Bouras C, Canuto O, et al: Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. Am J Psychiatry 159:82–87, 2002

37. Goldstein L: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline. Stroke 37:1583–1633, 2006

38. Gorelick PB: Status of risk factors for dementia associated with stroke. Stroke 28:459–463, 1997

39. Gottfries CG, Blennow K, Karlsson I, et al: The neurochemistry of vascular dementia. Dementia 5:163–167, 1994

40. Hachinski V, Lassen N, Marshall J: Multiinfarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. Lancet 2:207–210, 1974

41. Hachinski V, Iliff LD, Zilhka A, et al: Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 32:632–637, 1975

42. Hagnell O, Franck A, Grasbeck A, et al: Vascular dementia in the Lundby study, 1: a prospective, epidemiological study of incidence and risk from 1957 to 1972. Neuropsychobiology 26:43–49, 1992

43. Heyman A, Fillenbaum G, Welsh-Bohmer KA, et al: Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease:CERAD, part XVIII. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Neurology 51:159–162, 1998

44. Holstein M: Alzheimer's disease and senile dementia, 1885–1920: an interpretive history of disease negotiation. J Aging Stud 11:1–13, 1997

45. Jia JP, Jia JM, Zhou WD, et al: Differential acetylcholine and choline

46. concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. Chin Med J (Engl) 117:1161–1164, 2004

47. Jongenelis K, Gerritsen DL, Pot AM, et al: Construction and validation of a patient- and user-friendly nursing home version of the Geriatric Depression Scale. Int J Geriatr Psychiatry 22:837–842, 2007

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

48. Jorm AF, Jolley D: The incidence of dementia: a meta-analysis. Neurology 51:728–733, 1998

49. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS, et al: The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. Acta Psychiatr Scand 76:465–479, 1987

50. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, et al: Fibrinogen: a predictor of vascular disease. Curr Pharm Des 13:1647–1659, 2007

51. Kalaria RN, Ballard C: Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 13 (suppl 3):S115–S123, 1999

52. Katzman R, Lacker B, Berstein N, et al: Advances in the diagnosis of dementia: accuracy of diagnosis and consequences of misdiagnosis of disorders causing dementia, in Aging and the Brain. Edited by Terry RD. New York, Raven Press, 1988

53. Kerrouche N, Herholz K, Mielke R, et al: 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. J Cereb Blood Flow Metab 26:1213–1221, 2006

54. Kidwell CS, Warach S: Acute ischemic cerebrovascular syndrome: diagnostic criteria. Stroke 34:2995–2998, 2003

55. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al: Vascular dementia in a population-based autopsy study. Arch Neurol 60:569–575, 2003

56. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA: Poststroke dementia. Lancet Neurology 4:752–759, 2005

57. Longstreth W, Bernick C, Manolio TA, et al: Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. Arch Neurol 55:1217–1225, 1998

58. Longstreth W, Diehr P, Beachamp NJ, et al: Patterns on cranial magnetic resonance imaging in elderly people and vascular disease outcomes. Arch Neurol 58:2074, 2001

59. Longstreth W, Arnold A, Beauchamp NJ, et al: Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Candiovascular Health Study. Stroke 36:56–61; 2005

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

60. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al: Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Neurology 64:1539–1547, 2005

61. Luyendijk W, Bots GT, Vegter-van der Vlis M, et al: Hereditary cerebral haemorrhage caused by cortical amyloid angiopathy. J Neurol Sci 85:267–280, 1988

62. Majersik JJ, Skalabrin EJ: Single-gene stroke disorders. Semin Neurol 26:33–48, 2006

63. Martinez-Vila E, Murie-Fernandez M, Gallego Perez-Larraya J, et al: Neuroprotection in vascular dementia. Cerebrovasc Dis 21 (suppl 2):106–117, 2006

64. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: 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 34:939–944, 1984

65. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N: Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev, Issue 2, Art. No.:CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5, 2006

66. Mesulam MM, Siddique T, Cohen B, et al: Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. Neurology 60:1183–1185, 2003

67. Meyer JS, Xu G, Thomby J, et al: Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? Stroke 33:1981–1985, 2002

68. Moser KV, Stockl P, Humpel C, et al: Cholinergic neurons degenerate when exposed to conditioned medium of primary rat brain capillary endothelial cells: counteraction by NGF, MK-801 and inflammation. Exp Gerontol 41:609–618, 2006

69. Murtagh B, Smalling RW: Cardioembolic stroke. Curr Atheroscler Rep 8:310–316, 2006

70. Muscal E, Brey RL: Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome: risk assessments and evidence-based medicine. Int J Clin Pract 61:1561–1568, 2007

71. Naarding P, de Koning I, van Kooten F, et al: Post-stroke dementia and depression: frontosubcortical dysfunction as missing link? Int J Geriatr Psychiatry 22:1–8, 2007

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

72. Nicoll JA, Yamada M, Frackowiak J, et al: Cerebral amyloid angiopathy plays a direct role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Pro-CAA position statement. Neurobiol Aging 25:589–597, 2004

73. Nishitsuji K, Tomiyama T, Ishibashi K, et al: Cerebral vascular accumulation of Dutch-type Abeta42, but not wild-type Abeta42, in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type. J Neurosci Res 85:2917–2923, 2007

74. Niwa K, Porter VA, Kazama K, et al: A beta-peptides enhance vasoconstriction in cerebral circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281:H2417–H2424, 2001

75. Nolan KA, Lino MM, Seligmann AW, et al: Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. J Am Geriatr Soc 46:597–604, 1998

76. O'Brien JT, Paling S, Barber R, et al: Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. Neurology 56:1386–1388, 2001

77. Orgogozo J, Rigaud A, Stoffler A, et al: Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300). Stroke 33:1834–1839, 2002

78. Parnetti L, Mignini F, Thomassoni D, et al: Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation?J Neurol Sci 257:264–269, 2007

79. Perry E, Ziabreva I, Perry R, et al: Absence of cholinergic deficits in "pure" vascular dementia. Neurology 64:132–133, 2005

80. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al: Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. Brain 128 (pt 9):2034–2041, 2005

81. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al: Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Brain 130 (pt 3):731–739, 2007

82. Remes AM, Finnila S, Mononen H, et al: Hereditary dementia with intracerebral hemorrhages and cerebral amyloid angiopathy. Neurology 63:234–240, 2004

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

83. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al: The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980–1990 studies. EURODEM Prevalence Research Group. Ann Neurol 30:817–824, 1991

84. Román GC: Vascular dementia: a historical background. Int Psychogeriatr 15 (suppl 1):S11–S13, 2003

85. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 43:250–260, 1993

86. Román GC, Sachdev P, Royall DR: Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. J Neurol Sci 226:81–87, 2004

87. Sanossian N, Ovbiagele B: Multimodality stroke prevention. Neurologist 12:14–31, 2006

88. Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, et al: White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. Neurology 63:139–144, 2004

89. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al: Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community dwelling older people. Neurology 69:2197–2204, 2007

90. Smith AD: Prevention of dementia: a role for B vitamins? Nutr Health 18:225–226, 2006

91. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA 277:813–817, 1997

92. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al: Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. Neurology 63:1882–1891, 2004

93. Spence JD: Patients with atherosclerotic vascular disease: how low should plasma homocyst(e)ine levels go? Am J Cardiovasc Drugs 1:85–89, 2001

94. van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, et al: Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77:149–153, 2006

95. Vinters HV: Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. Stroke 18:311–324, 1987

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

96. Wang ZZ, Jensson O, Thorsteinsson L, et al: Microvascular degeneration in hereditary cystatin C amyloid angiopathy of the brain. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A] 105:41–47, 1997

97. Wen Y, Yang S, Liu R, et al: Transient cerebral ischaemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. Brain Res 1022:30–38, 2004

98. Wentzel C, Rockwood K, McKnight C, et al: Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. Neurology 57:714–716, 2001

99. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ, et al: Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). Stroke 27:30–36, 1996

100. Wilcock G, Möbius H, Stöffler A, et al: A double-blind, placebocontrolled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). Int Clin Psychopharmacol 17:297–305, 2002

101. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al: Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 61:479–486, 2003

102. World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Geneva, World Health Organization, 1992

103. Yang DW, Kim BS, Park JK, et al: Analysis of cerebral blood flow of subcortical vascular dementia with single photon emission computed tomography: adaptation of statistical parametric mapping. J Neurol Sci 203–204:199–205, 2002

104. Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, et al: Leukoaraoisis and dementia in hypertensive patients. Stroke 23:1673–1677, 1992

105. Zekry D, Hauw JJ, Gold G, et al: Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. J Am Geriatr Soc 50:1431–1438, 2002

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 9

SA SÚT TRÍ TUỆ TRÁN THÁI DƯƠNG

PGS.TS. Phạm Thắng

Theo nghĩa rộng, *SSTT trán thái dương* (frontotemporal dementia, FTD) chỉ một số bệnh thoái hoá thần kinh, có biểu hiện lâm sàng và bệnh học khác nhau. SSTT trán thái dương còn được gọi là *thoái hoá thuỳ trán thái dương* (frontotemporal lobar degeneration, FTLD) (Neary và cs. 1998) hay *phức hợp Pick* (Pick complex) (Kertesz và. 2003). Phân loại lâm sàng và nghiên cứu bệnh này vẫn đang tiến triển và đôi khi gây tranh cãi và nhầm lẫn. Trong chương này, thuật ngữ *thể trán của SSTT trán thái dương* (FTD frontal variant, hoặc fvFTD), được sử dụng để chỉ một dưới nhóm lâm sàng đặc biệt của SSTT trán thái dương, có đặc điểm rối loạn chức năng điều hành và trạng thái thờ ơ. Mặc dù các hội chứng lâm sàng khác nhau, chúng có đặc điểm chung là liên quan tới những vấn đề về ngôn ngữ, hành vi, và/hoặc vận động như các triệu chứng Parkinson. Nghiên cứu SSTT trán thái dương, bao gồm cả các phát hiện mới về di truyền và áp dụng các phương pháp chụp hình não hiện đại, đã làm tăng đáng kể hiểu biết không những về bệnh này mà còn các bệnh SSTT và thần kinh khác.

1. LỊCH SỬ

Nguyên mẫu của SSTT trán thái dương là bệnh Pick, được Arnold Pick mô tả lần đầu năm 1892, với suy giảm ngôn ngữ và các rối loạn hành vi trong teo não khu trú. Alzheimer (1911) là người đầu tiên mô tả đặc điểm tổ chức học của bệnh với các thể vùi bắt mầu bạc (sau này được gọi là thể Pick), và các tế bào căng phồng, không bắt mầu (sau này được gọi là tế bào Pick). Tiêu chuẩn Lund-Manchester (Lund và Manchester Groups 1994) đã miêu tả các triệu chứng của SSTT trán thái dương; sau đó tiêu chuẩn này được một hội đồng đồng thuận sửa đổi, dưới thuật ngữ *thoái hoá thuỳ trán thái dương* (frontotemporal lobar degeneration) (Neary và cs. 1998). Một tiêu chuẩn đồng thuận lâm sàng bổ xung để chẩn đoán SSTT trán thái dương đã được xuất bản gần đây (Mc-Khann và cs. 2001)

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. DỊCH TỄ HỌC

Trong khi bệnh Alzheimer thường xảy ra ở những người trên 65 tuổi, SSTT trán thái dương thường xảy ra ở độ tuổi 50 và có thể là nguyên nhân thường gặp nhất của SSTT ở nhóm tuổi này (Knopman và cs. 2004; Ratnavalli và cs. 2002). Một nghiên cứu tại Cambridge nước Anh (Ratnavalli và cs. 2002), thấy tỷ lệ hiện mắc SSTT trán thái-dương ở độ tuổi 45 - 65 là 15/100.000 (tương đương với bệnh Alzheimer). Với những người SSTT khởi phát trước tuổi 55, SSTT trán thái dương thường gặp hơn bệnh Alzheimer. Tuổi khởi phát trung bình của SSTT trán-thái dương là 52,8 tuổi. Khởi phát bệnh trước tuổi 65 là một tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng SSTT trán thái dương (Neary và cs.1998). Nói chung, y văn ghi nhận thời gian sống sót của bệnh nhân SSTT trán thái dương ngắn hơn bệnh Alzheimer (Hodges và cs. 2003; Lipton và cs. 2003; Roberson và cs. 2005). Hodges và cs. báo cáo thời gian sống sót trung vị từ khi khởi phát triệu chứng và được chẩn đoán là khoảng 6 năm với SSTT trán thái dương-thể trán (fvFTD) và 3 năm với SSTT trán thái dương phối hợp với bệnh thần kinh vận động (FTD-MND).

3. CÁC DƯỚI NHÓM LÂM SÀNG

Bệnh nhân SSTT trán thái dương có thể biểu hiện bằng một hội chứng về hành vi (thể trán hay thể hành vi của SSTT trán thái dương) (Gustafson 1987; Neary và cs. 1988), hoặc thể ngôn ngữ, hay *thất ngôn tiến triển tiên phát* (primary progressive aphasia)(Mesulam 1982; Weintraub và cs. 1990), gộp vào nhóm *thất ngôn nói không lưu loát tiến triển* (progressive nonfluent aphasia) và *SSTT ngữ nghĩa* (semantic dementia) (Hodges và cs. 1992; Snowden và cs. 1989). Tất cả đều có đặc điểm là khởi phát mù mờ, nói chung, trước 65 tuổi; điển hình là từ 50-60 tuổi, tiến triển từ từ.

3.1. SSTT trán thái dương – thể trán

SSTT trán thái dương – thể trán (Frontal Variant Frontotemporal Dementia, fvFTD) là một dưới nhóm của SSTT trán thái dương, có đặc điểm là rối loạn chức năng điều hành, các vấn đề về xã hội và cư xử với mọi người, lãnh đạm và /hoặc mất kiềm chế. Đôi khi được gọi đơn giản là SSTT trán thái dương, hoặc có tính chất mô tả hơn là thể hành vi của SSTT trán thái dương. Thay đổi hành vi là đặc trưng của SSTT trán thái dương – thể trán, nhưng có thể chồng chéo với những biểu hiện ngôn ngữ của SSTT trán thái dương. Những hành vi này phối hợp với những bất thường ở thuỳ trán thái dương bên phải trên chụp hình não (Mychack và cs. 2001). Những bệnh nhân mất chức năng ổ mắt- thuỳ trán (orbitofrontal dysfunction) thường "khó chịu" hơn, ít khiêm nhường và vị tha (Rankin 2004). Tổn thương vùng bụng giữa của thuỳ trán biểu hiện bằng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

các hành vi mất kiểm soát, bốc đồng, phản xã hội và cưỡng bức (Rosen và cs. 2000). Mất sáng suốt là biểu hiện cơ bản của SSTT trán thái dương – thể trán. Bệnh nhân không thừa nhận mình bị bệnh. Thường có các hành động bốc đồng, bất chấp mọi giới hạn; các hành vi không thích hợp, mất kiểm soát, và đôi khi thậm chí có tính chất tội phạm, kể cả rình mò người khác, ví dụ trong trường hợp sau đây:

Trường hợp 1

Bệnh nhân nữ, xuất hiện những thay đổi về tính tình từ tuổi 50. Theo con gái, trước đó bà ta là người mẹ hiền lành và một công dân gương mẫu. Một hôm, nhìn thấy một thanh niên (không có vẻ gì là tàn phế) đỗ xe vào chỗ giành cho người tàn tật. Bệnh nhân hết sức giận dữ về hành động mà theo bà là coi thường các quy định đỗ xe và tiến đến dùng chìa khoá rạch xe và đòi rạch mặt người thanh niên. Bệnh nhân bị buộc tội tấn công người khác, nhưng sau đó lệnh này được huỷ bỏ vì họ phát hiện bà ta bị bệnh. Bệnh nhân ăn uống vô độ. Tăng cân thường thấy ở bệnh nhân SSTT trán thái dương, đặc biệt là thể trán, và thường xuất hiện sớm. Bệnh nhân này ăn quá mức và tăng cân và cỡ quần áo, nhưng khi con gái đưa bà đi mua sắm quần áo, bệnh nhân khăng khăng đòi mua cỡ quần áo cũ mặc dù không còn vừa nữa và cương quyết không chịu thử các cỡ lớn hơn. Con gái phải lén cắt bỏ mác đi và nói dối là vẫn cỡ cũ, bệnh nhân mới chịu mặc.

Bệnh nhân SSTT trán thái dương thường ăn uống quá mức, đôi khi ăn cùng một món ăn nhiều lần trong ngày, kể cả những món ăn trước kia rất ghét. Ví dụ, trước kia rất ghét ăn chuối, nhưng khi bệnh khởi phát, lại ăn đến mười quả chuối mỗi ngày. Bệnh nhân thường thích ăn đồ ngọt, ăn nhiều quà vặt, có thể ăn cả hộp bánh hay một gói lớn khoai tây chiên, và uống nhiều lít soda mỗi ngày. Bệnh nhân cũng có thể uống quá nhiều đồ uống có cồn, mặc dù trước kia không hề nghiện rượu. Bệnh nhân thường quên mất khái niệm trả tiền khi mua đồ, ví dụ một bệnh nhân vào của hiệu chọn một đôi giầy mới, đi thử rồi về luôn không trả tiền. Bệnh nhân giải thích là đã để lại đôi giầy cũ ở của hàng, và coi việc "mua bán" như vậy là hợp lý. Một thái cực khác của những thay đổi hành vi là thờ ơ, mất cảm xúc, kèm theo có hoặc không mất kiềm chế. Cũng thường có những thay đổi về vệ sinh cá nhân, như trong trường hợp sau đây:

Trường hợp 2

Bà B. độ tuổi 40, trước là công nhân làm sạch trong một xí nghiệp vận tải, đã từng được bầu là người phụ nữ của năm. Một năm sau, bệnh nhân trở nên rất lãnh đạm, và bỏ việc, không còn để ý đến ăn mặc, tắm rửa nữa. Đôi khi bệnh nhân mặc áo ngủ qua nhà hàng xóm, lục lọi trong thùng rác. Bệnh nhân được nhập viện tại khoa tâm thần và được chẩn đoán là có khả năng bị tâm thần phân liệt, cho đến khi chụp CT sọ não thấy teo nặng thuỳ trán hai bên. Bệnh nhân được hội chẩn thần kinh và được chẩn đoán là bệnh Pick, và cuối cùng là SSTT trán thái dương – thể trán.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Có thể gặp các hành vi như cưỡng bức và tích trữ. Có bệnh nhân SSTT trán thái dương – thể trán, suốt ngày đi nhặt bóng Golf dưới trời nắng trang trang để tích luỹ hơn 300 quả bóng golf trong một cái thùng to. Một bệnh nhân khác chuẩn bị hành lý để đi nghỉ ở nước ngoài, nhưng trong va li chỉ toàn sách, không có một thứ gì khác. Sau đó người chồng mới phát hiện ra bệnh nhân đã giấu rất nhiều sách của thư viện dưới gầm giường và khắp nơi trong nhà. Những biểu hiện bất thường như vậy có thể là triệu chứng đầu tiên khiến gia đình để chú ý đến bệnh.

3.2. Thất ngôn tiến triển tiên phát (Primary Progressive Aphasia)

Bệnh nhân *SSTT trán thái dương – thể ngôn ngữ* (language variant of FTD), hoặc là *thất ngôn nói không lưu loát tiến triển* (progressive nonfluent aphasia), hoặc SSTT ngữ nghĩa (semantic dementia), do triệu chứng thất ngôn nên thường đã đi khám một vài lần để tìm đột quỵ. Thất ngôn tiến triển nặng dần, cuối cùng bệnh nhân hoàn toàn câm lặng. Một số bệnh nhân cũng có các biểu hiện về hành vi.

3.2.1. Thất ngôn nói không lưu loát tiến triển

Thất ngôn nói không lưu loát tiến triển liên quan đến *thất ngôn diễn đạt* (expressive aphasia) bao gồm khó tìm từ, sai ngữ pháp, và ngữ điệu. Một nữ giáo viên phổ thông trung học, không có khả năng lên lớp nữa, nhưng vẫn có khả năng làm việc bán hàng. Hai vợ chồng vẫn tiếp tục đi khiêu vũ 5 năm sau khi khởi phát triệu chứng thất ngôn, cho đến khi xuất hiện các triệu chứng Parkinson (ngã ngửa về phía sau) và suy giảm trí nhớ (quên các bước nhảy). Khác với các dạng khác của SSTT trán thái dương, bệnh nhân thất ngôn nói không lưu loát tiến triển thường ít bị ảnh hưởng hoạt động chức năng hoặc hành vi, trừ khi ở giai đoạn muộn. Ở bệnh nhân này, các triệu chứng Parkinson xuất hiện khi bệnh tiến triển nặng.

3.2.2. Sa sút trí tuệ ngữ nghĩa

Sa sút trí tuệ ngữ nghĩa (semantic dementia), còn gọi là *SSTT trán thái dương – thể thái dương* (temporal lobe variant of FTD, tvFTD), biểu hiện bằng mất dần thông tin về thế giới xung quanh, phối hợp với thoái hoá thuỳ thái dương trước. Bệnh nhân thường vẫn nói lưu loát nhưng có giảm trí nhớ lời về mặt ngữ nghĩa (rất khó tìm từ và không hiểu nghĩa của từ) và thường có mất nhận biết kèm theo (ví dụ khó nêu được chức năng của một dụng cụ thông thường, ở những người có tổn thương chủ yếu ở thuỳ thái dương bên trái. *Không nhận biết được mặt người* (prosopagnosia) hiếm khi xảy ra và gặp trong tổn thương thuỳ thái dương bên phải. Những biểu hiện về hành vi tương tự

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

như trong SSTT trán thái dương – thể trán, thường thấy ở những người có tổn thương chủ yếu ở thuỳ thái dương bên phải, như trong ví dụ sau:

Trường hợp 3

Một giám đốc nhân sự, xuất hiện suy giảm dần về ngôn ngữ và mất thông tin về thế giới xung quanh từ khi 64 tuổi. Bệnh nhân không có khả năng hiểu nghĩa của biển báo giao thông. Bệnh nhân được chẩn đoán SSTT không rõ týp. Ở tuổi 71, bệnh nhân vẫn làm việc bán thời gian tại một của hàng bán lẻ quần áo, nhưng bắt đầu gặp những khó khăn trong công việc. Bệnh nhân có các biểu hiện về hành vi như mất kiểm soát, kích động và có hành vi gây sự bằng lời nói hoặc hành động. Bệnh nhân đi khám và thầy thuốc chuyên khoa về SSTT nhận thấy ông ta không có khả năng gọi tên hoặc hiểu về mầu sắc, loại quần áo, và các bộ phận của quần áo (ví dụ cổ áo). Bệnh nhân được chẩn đoán SSTT ngữ nghĩa, và gia đình sắp xếp để bệnh nhân nghỉ việc và thôi không lái xe nữa theo khuyến cáo của thầy thuốc. Bệnh nhân không thừa nhận bệnh và không hiểu tại sao không được tiếp tục làm việc.

Khả năng về nghệ thuật thường biểu hiện ở những bệnh nhân SSTT trán thái dương – thể trán, nhưng cũng có thể gặp ở những thể không ngôn ngữ khác (Miller và cs. 1998). Những tài năng này có thể mới xuất hiện hoặc thay đổi một kỹ năng đã có từ trước.

4. CHỒNG CHÉO CỦA CÁC HỘI CHỨNG LÂM SÀNG SA SÚT TRÍ TUỆ TRÁN THÁI DƯƠNG

Do ba hội chứng lâm sàng của SSTT trán thái dương thường chồng chéo nhau, và có thể chồng chéo với các hội chứng vận động như bệnh thần kinh vận động/xơ cột bên teo cơ và các biểu hiện của hội chứng Parkinson (hội chứng vỏ-nền và liệt trên nhân tuần tiến), nên một số tác giả gợi ý thuật ngữ *phức hợp PICK* (Pick complex) để bao gồm tất cả các hội chứng này (Kertesz và Munoz 1998; Kertesz và cs. 2003).

Nhiều tác giả đã phê phán tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng SSTT trán thái dương hiện nay, do thiếu chính xác và ít tương thích với kết quả mổ tử thi. Một nghiên cứu hồi cứu, dựa vào kết quả mổ tử thi nhận thấy hầu hết bệnh nhân SSTT trán thái dương, đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer (Varma và cs. 1999). Một nghiên cứu khác báo cáo 18/21 bệnh nhân Pick được khẳng định bằng mổ tử thi, trên lâm sàng được chẩn đoán nhầm là bệnh Alzheimer (Mendez và cs. 1993). Tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng SSTT trán thái dương hiện nay không đề cập đến nhiều biểu hiện thần kinh và hình ảnh học thần kinh. Rosen và cs. (2002) nhận thấy *tiêu chuẩn đồng thuận lâm sàng* (Neary và cs. 1998) có khả năng phân biệt một cách có hiệu quả 30 bệnh nhân Alzheimer với 30 bệnh nhân thoái hoá thuỳ trán thái dương (chẩn đoán được khẳng định qua mổ tử thi). Tác giả nhận thấy năm biểu hiện lâm sàng, cho

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phép phân biệt tốt nhất thoái hoá thuỳ trán thái dương với bệnh Alzheimer, bao gồm: rối loạn về cách cư xử xã hội, giảm động và không có mất trí nhớ cũng như rối loạn về tri giác (perceptual). Tuy nhiên, Knibb và cs. (2006) xem lại y văn từ khi có tiêu chuẩn đồng thuận 1996, thấy tiêu chuẩn này không đầy đủ. Đối với thoái hoá thuỳ trán thái dương, các biểu hiện cơ bản không phải luôn có, trong khi tiêu chuẩn loại trừ, như suy giảm trí nhớ sự kiện (episodic memory), đôi khi lại có mặt. Các tác giả này cũng chỉ ra rằng đôi khi chụp hình não quyết định chẩn đoán và gợi ý rằng cần xem xét lại tiêu chuẩn đồng thuận.

5. ĐÁNH GIÁ THẦN KINH TÂM LÝ, CHỨC NĂNG VÀ HÀNH VI TRONG SA SÚT TRÍ TUỆ TRÁN THÁI DƯƠNG

Các trắc nghiệm như MMSE (Folstein và cs. 1975) không đủ nhạy để chẩn đoán sớm và với các thể chỉ có suy giảm chức năng điều hành và/hoặc ngôn ngữ (Gregory và cs. 1997); tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy trong SSTT trán thái dương, điểm MMSE giảm nhiều hơn so với bệnh Alzheimer (Chow và cs. 2006; Rascovsky và cs. 2005). Một số thang điểm phân loại khác như *Neuropsychiatric Inventory* (Cummings và cs. 1994) và *Clinical Dementia Rating* (Morris 1993) có độ nhậy cao hơn trong chẩn đoán sớm. Các trắc nghiệm khác nhậy với SSTT trán thái dương bao gồm *Frontal Behavioral Inventory* (Kertesz và cs. 1997), *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Dubois và cs. 2000), and *Adenbrooke's Cognitive Examination* (ACE) (Mathuranath 2000). ACE có độ tin cậy và độ nhậy cao ở những bệnh nhân tương đối trẻ bị SSTT trán thái dương, với biểu hiện chính là thất ngôn tiến triển tiên phát và rối loạn về ngôn ngữ. Ngoài ra, sử dụng điểm chuẩn cao hơn, đã dẫn đến dương tính giả, theo đó bệnh Alzheimer được phân loại thành SSTT thuỳ trán thái dương. Tuy nhiên, ACE phù hợp với văn hoá của nước Anh, vì trong đó có các câu hỏi như nêu tên thủ lĩnh phe đối lập của Nghị viên Anh. Trắc nghiệm đánh giá thuỳ trán (FBA) được dùng để phân biệt người khoẻ mạnh với bệnh nhân bị bệnh Parkinson nhẹ, teo đa hệ thống, thoái hoá vỏ-nền, và liệt trên nhân tuần tiến. Các tiểu mục của FBA được dùng để phân biệt thoái hoá thuỳ trán-thái dương với bệnh Alzheimer (Lipton và cs. 2005). Đặc biệt, nhóm thoái hoá thuỳ trán thái dương có điểm số thấp ở các nhiệm vụ như linh hoạt tâm thần (mental flexibility) và tự chủ môi trường (environmental autonomy), và bệnh Alzheimer có điểm số thấp ở nhiệm vụ lập trình vận động (motor programming) (nghiệm pháp Luria). Các nhiệm vụ trong bộ trắc nghiệm đánh giá thuỳ trán và các trắc nghiệm khác, có thể được gắn kết trong khám lâm sàng để đánh giá chức năng thuỳ trán. Tuy nhiên, cần thận trọng khi đánh giá kết quả. Ví dụ, yêu cầu bệnh nhân làm nghiệm pháp Luria (bắt chiếc một loạt các động tác của bàn tay theo mẫu "nắm-chặt-sấp bàn tay"). Người khám làm mẫu hai, ba lần sau đó yêu cầu bệnh nhân làm theo mẫu. Nghiệm pháp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Luria được coi là trắc nghiệm đánh giá chức năng thuỳ trán; do vậy nếu bệnh nhân bị suy giảm chức năng thuỳ trán nặng, sẽ không thực hiện được. Tuy nhiên, nghiên cứu về trắc nghiệm đánh giá thuỳ trán nêu trên cho thấy trên thực tế, bệnh nhân Alzheimer thực hiện trắc nghiệm này còn kém hơn cả bệnh nhân SSTT trán thái dương. Lipton và cs. (2005) khẳng định bệnh nhân SSTT trán thái dương, đặc biệt khi có biểu hiện lâm sàng, thường có xu hướng bắt chiếc và lưu giữ động tác. Cũng có thể làm các trắc nghiệm về các dấu hiệu giải phóng thuỳ trán như mô tả trong Chương 3 "Khám bệnh nhân SSTT".

6. CÁC HỘI CHỨNG LÂM SÀNG PHỐI HỢP VỚI SA SÚT TRÍ TUỆ TRÁN THÁI DƯƠNG

6.1. Sa sút trí tuệ trán thái dương và xơ cột bên teo cơ

Tỷ lệ mắc mới SSTT trong xơ cột bên teo cơ, được công bố trước kia là rất thấp, khoảng 5% (Strong và Grace 1998). Thể SSTT nổi bật trong xơ cột bên teo cơ là SSTT trán-thái dương. Một nghiên cứu tiến cứu gần đây trên 100 bệnh nhân xơ cột bên teo cơ, được đánh giá thường xuyên bằng các trắc nghiệm thần kinh tâm lý, kết quả cho thấy một phần ba đáp ứng tiêu chuẩn thoái hoá thuỳ trán-thái dương (Lomen-Hoerth và cs. 2003). Nhiều bệnh nhân thoái hoá thuỳ trán-thái dương có các thể vùi thuộc loại thần kinh vận động trên mô bệnh học. Những thể vùi này và các đặc điểm bệnh lý tương tự khác, cung cấp thêm bằng chứng về mối liên quan giữa thoái hoá thuỳ trán thái dương và xơ cột bên teo cơ (Bigio và cs. 2003). Người ta đã báo cáo về mối liên quan với nhiễm sắc thể 9q21-q22 ở những bệnh nhân xơ cột bên teo cơ có tính chất gia đình kèm theo SSTT trán thái dương (Hosler và cs. 2000).

6.2. Hội chứng vỏ-nền

Trước kia, SSTT trán-thái dương và *hội chứng vỏ-nền* (corticobasal syndrome) (đôi khi còn được gọi là thoái hoá vỏ nền) được coi là hai thực thể lâm sàng riêng (Lang và cs. 1994; Watts và cs. 1994). Lúc đầu, thoái hoá vỏ-nền được định nghĩa là *hội chứng Parkinson cộng thêm* (Parkinson-plus syndrome), có tiến triển nhanh hơn bệnh Parkinson và thường không đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên, các tác giả đầu tiên mô tả thoái hoá vỏ-nền đã nhận thấy sự giống nhau về mặt bệnh lý với bệnh Pick (Rebiez và cs. 1968). Thoái hoá vỏ-nền thường biểu hiện lâm sàng bằng cứng một bên, mất dùng động tác, hội chứng tay alien, giật cơ phản xạ, và mất cảm giác vỏ (Riley và cs. 1990). Các nghiên cứu hồi cứu về mô bệnh học thần kinh, cho thấy bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng là SSTT trán thái dương, có thể có các hình ảnh bệnh lý của thoái hoá vỏ-nền và ngược lại (Boeve và cs. 1999; Kertesz và cs.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2001; Schneider và cs. 1997). Các bác sỹ chuyên khoa về rối loạn vận động thường bỏ sót SSTT, ngược lại các chuyên gia về hành vi thần kinh hoặc tâm thần lại hay bỏ sót các triệu chứng Parkinson. Nghiên cứu tiến cứu những bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng là SSTT trán thái dương và thoái hoá vỏ-nền, kết hợp với chụp hình não và khám mô bệnh học là rất cần thiết trong việc hoàn thiện chẩn đoán lâm sàng (ý thức về sự chồng chéo giữa hai bệnh) và điều trị các bệnh này. Trong khi, SSTT trán thái dương, bệnh Pick, và thoái hoá vỏ nền là những thực thể riêng, người ta còn tranh cãi về những thực thể chồng chéo nhau hay cùng là một thực thể (Neary 1997).

6.3. Liệt trên nhân tuần tiến

Liệt trên nhân tuần tiến (Progressive supranuclear palsy, PSP) là một hội chứng Parkinson-plus khác có biểu hiện lâm sàng và bệnh học chồng chéo với SSTT trán thái dương. Cả hai bệnh có thể được phân loại về mặt bệnh học thuộc nhóm có bất thường về protein *tau* (gọi là tauopathies), và SSTT trong liệt trên nhân tuần tiến có thể được phân loại trên lâm sàng là SSTT trán-thái dương. Bệnh này thường xuất hiện khi tuổi cao và biểu hiện bằng mất thăng bằng, ngã, rối loạn thị lực, nói líu nhíu, khó nuốt, và những thay đổi về tính tình (Richardson và cs. 1963). SSTT thường không điển hình. Tam chứng đặc trưng bao gồm liệt vận nhãn, liệt giả nhân, và loạn trương lực cơ. Đầu tiên là giảm nhìn xuống, sau đó là nhìn lên, rồi đến nhìn tự ý tất cả các hướng. Nếu mắt nhìn cố định vào mục tiêu và quay đầu, sẽ xuất hiện chuyển động động mắt hoàn toàn (hiện tượng mắt búp bê), chứng tỏ thần kinh vận động còn nguyên vẹn. Người ta chưa rõ căn nguyên gây bệnh này. Hình ảnh mô bệnh học bao gồm mất các neuron, tăng sinh tế bào thần kinh đệm, và có các đám rối tơ thần kinh trong các neuron sống sót ở vùng não giữa, cuống tiểu não, và các nhân dưới đồi. Suy giảm chức năng dần dần, tiến tới mất khả năng nói và bất động hoàn toàn.

7. BỆNH HỌC THẦN KINH

Về mặt bệnh lý, SSTT trán thái dương khác với bệnh Alzheimer trong đa số các trường hợp. Về mặt mô học, SSTT trán-thái dương được chia thành bệnh Pick và *teo thuỳ không Pick* (non-Pick lobar atrophy) (Dickson 1998; Hulette và Crain 1992). Các dưới nhóm của SSTT trán thái dương, có cùng một số đặc điểm mô bệnh học. Trên đại thể, cả hai đều có teo đáng kể thuỳ trán và thuỳ thái dương. Trên vi thể, thoái hoá thuỳ trán thái dương có đặc điểm là có các không bào nhỏ ở vỏ não, teo nhân đuôi và liềm đen, các không bào nhỏ ở vỏ não nông và tăng sinh tế bào thần kinh đệm trong thuỳ trán và/hoặc thuỳ thái dương, và các tế bào thần kinh căng phồng, thấy vỏ não và amiđan (Brun 1987, 1993). Thể Pick (thể vùi trong bào tương của tế bào thần kinh, hình tròn hoặc bầu dục, bắt mầu bạc, dương tính với tau và ubiquitin trong các hồi não vùng cá ngựa và vỏ não mới), chỉ thấy trong bệnh Pick. *Teo*

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thuỳ không Pick (non-Pick lobar atrophy) gần đây được phân loại dựa vào sự có hay không của các thể vùi riêng biệt về mặt mô bệnh học miễn dịch (Bergeron và cs. 1998; Cooper và cs. 1995; Jackson và Lowe 1996).

Trong bệnh teo thuỳ không Pick, không có tính chất gia đình, ít nhất có ba loại khác nhau, tuỳ theo có hay không các thể vùi tau và ubiquitin đặc hiệu trong các hồi não vùng cá ngựa và/hoặc vỏ não nông thuỳ trán và/hoặc thái dương. Sự khác nhau về hoá mô miễn dịch của tau và ubiquitin rất quan trọng để phân biệt các dưới nhóm bệnh lý của SSTT trán thái dương. Protein chính gặp trong thể vùi ubiquitin hoá, hiện nay được ghi nhận là *trans-activation-response (TAR)-DNA-binding protein 43* (Neumann và cs. 2006). Một dưới nhóm là SSTT týp thần kinh vận động, thoái hoá thuỳ trán thái dương với các thể vùi ubiquitin, còn được gọi là *SSTT thể vùi thần kinh vận động* (motor neuron inclusion dementia), có những thể vùi dương tính với ubiquitin, âm tính với tau trong các hồi não vùng cá ngựa và trong các lớp II và III của vỏ não mới. Thoái hoá vỏ-nền có các thể vùi dương tính với tau và các mảng tế bào thần kinh đệm, cùng với các tế bào thần kinh bị căng phồng ở vỏ não, hạch nền, cuống não, và tiểu não. Thoái hoá thuỳ trán thái dương với mất tế bào thần kinh và dạng xốp (spongiosis), còn được gọi *là SSTT không có mô bệnh học riêng* (dementia lacking distinctive histopathology) (Knopman 1993), không có thể vùi tau và ubiquitin, nhưng một số trong các trường hợp này được phân loại là thoái hoá thuỳ trán thái dương-bệnh thần kinh vận động (FTLD-MND) theo tiêu chuẩn bệnh học hiện nay về SSTT trán-thái dương (Lipton và cs. 2004).

Trong SSTT trán thái dương, cùng một dưới nhóm lâm sàng có thể có hình ảnh mô bệnh học khác nhau (Munoz 1998). Bao gồm bệnh Pick cổ điển, với tế bào và thể Pick, thoái hoá thuỳ trán với các không bào nhỏ và tăng sinh tế bào thần kinh đệm, các thể vùi dương tính với ubiquitin tương tự như thấy trong bệnh thần kinh vận động (có hoặc không bệnh tế bào sừng trước), các trường hợp có tính chất gia đình với đột biến tau với các chất vùi tau trong tế bào thần kinh và tế bào đệm, và bệnh vỏ-nền.

Bệnh lý tau đa hệ thống có tính chất gia đình là một trong nhiều trường hợp SSTT trán thái dương và hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17 (ETDP-17). Các gia đình này có biểu hiện lâm sàng đa dạng, bao gồm một tập hợp các triệu chứng như mất kiềm chế, SSTT, hội chứng Parkinson, teo cơ, và hình ảnh mô bệnh học luôn có lắng đọng tau. Ngược lại, những người có đột biến progranulin, một thể hay gặp hơn của SSTT trán thái dương di truyền trội qua nhiễm sắc thể, được thấy là có bệnh lý ubiquitin khi mổ tử thi.

Người ta đã kiểm chứng về mặt mô bệnh học tính chắc chắn của tiêu chuẩn đồng thuận chẩn đoán thoái hoá thuỳ trán thái dương (Knopman và cs. 2005). Các nghiên cứu bệnh học lớn gợi ý týp thần kinh vận động, có các thể vùi dương tính với ubiquitin, là týp mô bệnh học thường gặp nhất của thoái hoá thuỳ trán thái dương (Josephs và cs. 2004; Lipton và cs. 2004).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

8. CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN

Đánh giá lâm sàng, bao gồm khai thác thông tin từ những nguồn đáng tin cậy khác như người nhà, người chăm sóc, là rất quan trọng trong chẩn đoán bệnh này. Cần khai thác tiền sử gia đình về các bệnh thần kinh và tâm thần, vì SSTT trán thái dương có thể di truyền và thường không được chẩn đoán. Ví dụ, một bệnh nhân SSTT trán thái dương, tiền sử gia đình không ai bị bệnh này, tuy nhiên, ông nội đã từng phải nhập bệnh viện tâm thần vì những hành vi bất thường xuất hiện ở độ tuổi 50. Đánh giá thần kinh có thể bộc lộ những bất thường như liệt vận động, hội chứng Parkinson, hoặc phản xạ thuỳ trán, giúp khẳng định thêm chẩn đoán.

8.1. Các trắc nghiệm thần kinh tâm lý

Đánh giá thần kinh tâm lý thường giúp ích cho chẩn đoán SSTT trán thái dương. Các trắc nghiệm thông thường như MMSE, không đánh giá trực tiếp chức năng điều hành và có thể bình thường ở bệnh nhân SSTT trán thái dương (vì trí nhớ còn tương đối tốt), hoặc suy giảm rõ ở những bệnh nhân SSTT trán thái dương thể ngôn ngữ. Đánh giá thần kinh tâm lý có thể bộc lộ suy giảm chức năng điều hành trong các trắc nghiệm thông dụng như *Stroop Category Test*, *Trail Making Test*, *verbal và design fluency*, và *Wisconsin Card Sorting Test* (Hodges và Graham 2001). Đánh giá ngôn ngữ lời nói nhận thức (cognitive speech-language) thường giúp ích, đặc biệt để chẩn đoán SSTT trán thái dương – thể ngôn ngữ. Một số bệnh nhân và gia đình có thể cũng được hưởng lợi nhờ các biện pháp điều trị nhằm hỗ trợ việc giao tiếp của bệnh nhân với người xung quanh.

8.2. Hình ảnh học thần kinh

Teo não rõ trên MRI cấu trúc là biểu hiện thường gặp trong SSTT trán thái dương, đặc biệt ở những bệnh nhân không có bệnh thần kinh vận động. *Chụp cắt lớp positron với fluorodeoxyglucose* (FDG-PET) đôi khi giúp chẩn đoán phân biệt SSTT trán thái dương (Foster và cs. 2007) và chỉ định này đã được Medicare chấp thuận. (Xem Chương 6, "hình ảnh học thần kinh"). *Chụp hình amyloid sử dụng Pittsburgh Compound B* (PIB) có thể giúp loại trừ các thể không điển hình của bệnh Alzheimer, có biểu hiện giống SSTT trán thái dương (Rabinovici và cs. 2007).

8.3. Điện não đồ

Nói chung điện não đồ không giúp ích cho chẩn đoán SSTT trán thái dương, vì vẫn bình thường trong nhiều trường hợp. Một nghiên cứu cho thấy những bất thường trên điện não đồ tương ứng với mức độ nặng của SSTT trán thái dương, nhưng không giúp phân biệt với bệnh Alzheimer (Chan và cs. 2004).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

8.4. Xét nghiệm di truyền

Các xét nghiệm di truyền chưa phổ biến rộng rãi trên thị trường nhưng là một lĩnh vực quan trọng trong nghiên cứu. Các vị trí gien (trên nhiễm sắc thể 3p, 9p, 9q, 17q21, và 17q24) và bốn gien (protein tau phối hợp với vi ống, progranulin, protein chứa valosin, và charged multivesicular body protein 2B) phối hợp với thoái hoá thuỳ trán thái dương có tính chất di truyền (Bugiani 2007; Mackenzie và Rademakers 2007; Rademakers và Hutton 2007). SSTT thuỳ trán thái dương với hội chứng Parkinson (FTDP-17) có liên quan đến gien mã hoá protein tau phối hợp với vi ống (Hutton và cs. 1998; Poorkaj và cs. 1998; Spillantini và cs. 1998). SSTT thuỳ trán-thái dương với các thể vùi nhậy cảm với ubiquitin (FTDU-17) có liên quan đến nhiễm sắc thể 17q21 và được gây nên bởi sự mất đột biến chức năng trong gien mã hoá progranulin, một yếu tố tăng trưởng liên quan đến sự sống sót của tế bào thần kinh, sinh ung thư, và các quá trình khác (Baker và cs. 2006; Cruts và cs. 2006; van der Zee và cs. 2007).

9. ĐIỀU TRỊ

Không có biện pháp điều trị nào làm thay đổi tiến triển của SSTT thuỳ trán thái dương, nhưng các thuốc chống trầm cảm, bao gồm thuốc *ức chế tái nhập serotonin chọn lọc* (selective serotonin reuptake inhibitors) có hiệu quả trong điều trị nhiều triệu chứng về hành vi (Huey và cs. 2006). Thiếu hụt serotonergic là một thành tố của SSTT thuỳ trán thái dương. Trazodone là thuốc duy nhất điều trị SSTT thuỳ trán thái dương, có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi (Lebert và cs. 2004). Trazodone có hiệu quả trong một số rối loạn hành vi trong SSTT thuỳ trán thái dương, như dễ bị kích thích, kích động, trầm cảm, và rối loạn ăn uống.

SSTT thuỳ trán thái dương không nhất thiết có thiếu hụt cholinergic, và việc sử dụng các chất ức chế cholinesterase vẫn còn đang tranh cãi. Trong một nghiên cứu mở, rivastigmine cải thiện các rối loạn về hành vi ở bệnh nhân SSTT thuỳ trán thái dương (Moretti và cs. 2004), nhưng donepezil lại làm nặng thêm các triệu chứng này trong một nghiên cứu khác (Mendez và cs. 2007). Các biện pháp điều trị triệu chứng khác đã được thử là điều trị dopaminergic với hội chứng Parkinson và các vấn đề về ngôn ngữ. Một thử nghiệm lâm sàng tiến cứu với memantine trong SSTT thuỳ trán thái dương đang được tiến hành. Không có biện pháp điều trị SSTT thuỳ trán thái dương nào được FDA chấp thuận. Rõ ràng cần có thêm các nghiên cứu về điều trị, nhất là các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có nhóm chứng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alzheimer A: Uber eigenartige Krankheitsfalle des spateren Alters. Zeitscrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 4:356–385, 1911
2. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. Nature 24:916–919, 2006
3. Bergeron C, Davis A, Lang AE: Corticobasal ganglionic degeneration and progressive supranuclear palsy presenting with cognitive decline. Brain Pathol 8:355–365, 1998
4. Bigio EH, Lipton AM, White CL III, et al: Frontotemporal and motor neuron degeneration with neurofilament inclusion bodies: additional evidence for overlap between FTD and ALS. Neuropathol Appl Neurobiol 29:239–253, 2003
5. Boeve B, Maraganore DM, Parisi JE, et al: Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. Neurology 53:795–800, 1999
6. Brun A: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type, I: neuropathology. Arch Gerontol Geriatr 6:193–208, 1987
7. Brun A: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type revisited. Dementia 4:126–131, 1993
8. Bugiani O: The many ways to frontotemporal degeneration and beyond. Neurol Sci 28:241–244, 2007
9. Chan, D, Walters RJ, Sampson EL, et al: EEG abnormalities in frontotemporal lobar degeneration. Neurology 62:1628–1630, 2004
10. Chow TW, Hynan LS, Lipton AM: MMSE scores decline at a greater rate in frontotemporal degeneration than in AD. Dement Geriatr Cogn Disord 22:194–199, 2006
11. Cooper PN, Jackson M, Lennox G, et al: Tau, ubiquitin, and alpha B–crystallin immunohistochemistry define the principal causes of degenerative frontotemporal dementia. Arch Neurol 52:1011–1015, 1995
12. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, et al: Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. Nature 24:920–924, 2006

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

13. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 44:2308–2314, 1994

14. Dickson DW: Pick's disease: a modern approach. Brain Pathol 8:339–354, 1998

15. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al: The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology 55:1622–1625, 2000

16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198, 1975

17. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al: FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Brain 130:2616–3135, 2007

18. Gregory CA, Orrell M, Sahakian B, et al: Can frontotemporal dementia and Alzheimer's disease be differentiated using a brief battery of tests? Int J Geriatr Psychiatry 12:375–383, 1997

19. Gustafson L: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type, II: clinical picture and differential diagnosis. Arch Gerontol Geriatr 6:209–223, 1987

20. Hodges JR, Graham KS: Episodic memory: insights from semantic dementia. Philos Trans Royal Soc Lond B Biol Sci 356:1423–1434, 2001

21. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, et al: Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. Brain 115:1783–1806, 1992

22. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, et al: Survival in frontotemporal dementia. Neurology 61:349–354, 2003

23. Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, et al: Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. JAMA 284:1664–1669, 2000

24. Huey ED, Putnam KT, Grafman J: A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. Neurology 66:17–22, 2006

25. Hulette CM, Crain BJ: Lobar atrophy without Pick bodies. Clin Neuropathol 11:151–156, 1992

26. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P: Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 393:702–705, 1998

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

27. Jackson M, Lowe J: The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. Acta Neuropathol (Berl) 91:127–134, 1996

28. Josephs KA, Holton JL, Rossor MN, et al: Frontotemporal lobar degeneration and ubiquitin immunohistochemistry. Neuropathol Appl Neurobiol 30:369–373, 2004

29. Josephs KA, Knopman DS, Whitwell JL, et al: Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degeneration: FTLD-U vs FTLD-MND. Neurology 65:645–647, 2005

30. Kertesz A, Munoz D: Pick's disease, frontotemporal dementia, and Pick complex. Arch Neurol 55:302–304, 1998

31. Kertesz A, Davidson W, Fox H: Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. Can J Neurol Sci 24:9–36, 1997

32. Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson W, et al: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. Neurology 55:1368–1375, 2001

33. Kertesz A, Munoz DG, Hillis A: Preferred terminology. Ann Neurol 54 (suppl 5):S3–S6, 2003

34. Knibb JA, Kipps CM, Hodges J: Frontotemporal dementia. Curr Opin Neurol 19:565–571, 2006 Knopman D: Overview of dementia lacking distinctive histology: pathological designation of a progressive dementia. Dementia 4:132–136, 1993

35. Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, et al: The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. Neurology 62:506–508, 2004

36. Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, et al: Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. Ann Neurol 57:480–488, 2005

37. Lang A, Riley D, Bergeron C: Cortical-basal ganglionic degeneration, in Neurodegenerative Disease. Edited by Calne D. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1994, pp 877–894

38. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C: Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. Dement Geriatr Cogn Disord 17:355–359, 2004

39. Lipton AM, Benavides R, Hynan LS: Disease duration is shorter in frontotemporal dementia than in Alzheimer's disease. Neurology 60 (suppl 1):A377, 2003

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

40. Lipton AM, White CL III, Bigio EH: Frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease-type inclusions predominates in 76 cases of frontotemporal degeneration. Acta Neuropathologica 108:379–385, 2004

41. Lipton AM, Ohman KA, Womack KB, et al: Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. Neurology 65:726–731, 2005

42. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, et al: Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? Neurology 60:1094–1097, 2003

43. Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:416–418, 1994

44. Mackenzie IR, Rademakers R: The molecular genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: recent developments. Neurogenetics 8:237–248, 2007

45. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, et al: A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Neurology 55:1613–1620, 2000

46. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al: Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. Arch Neurol 58:1803–1809, 2001

47. Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, et al: Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. Neurology 43:289–292, 1993

48. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, et al: Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. Am J Geriatr Psychiatry 15:84–87, 2007

49. Mesulam M-M: Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann Neurol 11:592–598, 1982

50. Miller BL, Cummings J, Mishkin F, et al: Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. Neurology 51:978–982, 1998

51. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al: Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. Drugs Aging 21:931–937, 2004

52. Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology 43:2412–2414, 1993

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

53. Munoz DG: The pathology of Pick complex, in Pick Disease and Pick Complex. Edited by Kertesz A, Munoz DG. New York, Wiley-Liss, 1998, pp 211–241

54. Mychack P, Kramer JH, Boone KB, et al: The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. Neurology 56 (suppl 4):S11–S15, 2001

55. Neary D: Frontotemporal dementia, Pick's disease, and corticobasal degeneration: one entity or 3? Arch Neurol 54:1425–1427, 1997

56. Neary D, Snowden JS, Northen B, et al: Dementia of frontal lobe type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51:353–361, 1988

57. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51:1546–1554, 1998

58. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314:130–133, 2006

59. Pick A: Über die Beziehungen der senilen Hirnantropie zur Aphasie. Prager Medizinische Wochenschrift 17:165–167, 1892

60. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E: Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. Ann Neurol 43:815–825, 1998

61. Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al: 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. Neurology 68:1205–1212, 2007

62. Rademakers R, Hutton M: The genetics of frontotemporal lobar degeneration. Curr Neurol Neurosci Rep 7:434–442, 2007

63. Rankin KP, Rosen HJ, Kramer JH, et al: Right and left medial orbitofrontal volumes show an opposite relationship to agreeableness in FTD. Dement Geriatr Cogn Disord 17:328–332, 2004

64. Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM, et al: Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Neurology 65:397–403, 2005

65. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al: The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology 58:1615–1621, 2002

66. Rebiez JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr: Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Arch Neurol 18:20–23, 1968

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

67. Richardson JC, Steele J, Olszewski J: Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Trans Am Neurol Assoc 88:25–29, 1963

68. Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al: Cortical-basal degeneration. Neurology 40:1203–1212, 1990

69. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, et al: Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. Neurology 65:719–725, 2005

70. Rosen HJ, Lengenfelder J, Miller B: Frontotemporal dementia. Neurol Clin 18:979–992, 2000

71. Rosen HJ, Hartikainen KM, Jagust W, et al: Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration from Alzheimer's disease. Neurology 58:1608–1615, 2002

72. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, et al: Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. Neurology 48:959–969, 1997

73. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D: Semantic dementia: a form of circumscribed atrophy. Behav Neurol 2:167–182, 1989

74. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M: Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. Proc Natl Acad Sci U S A 95:7737–7741, 1998

75. Strong MJ, Grace GM: Dementia and amyotrophic lateral sclerosis, in Pick Disease and Pick Complex. Edited by Kertesz A, Munoz DG. New York, Wiley-Liss, 1998, pp 159–168

76. van der Zee J, Le Ber I, Maurer-Stroh S: Mutations other than null mutations producing a pathogenic loss of progranulin in frontotemporal dementia. Human Mutat 28:416, 2007

77. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, et al: Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 4:126–131, 1999

78. Watts R, Mirra S, Richardson E: Corticobasal ganglionic degeneration, in Movement Disorders, 3rd Edition. Edited by Marsden CD, Fahn S. Oxford, UK, Butterworth-Heinemann, 1994, pp 282–299

79. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam M-M: Primary progressive aphasia: longitudinal course, neuropsychological profile and language features. Arch Neurol 47:1329–1335, 1990

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

80. Further Reading

81. Brun A: Identification and characterization of frontal lobe degeneration: historical perspective on the development of FTD. Alzheimer Dis Assoc Disord 21:3–4, 2007

82. Caselli R, Yaari R: Medical management of frontotemporal dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen 22:489–498, 2007

83. Hallam BJ, Silverberg ND, Lamarre AK, et al: Clinical presentation of prodromal frontotemporal dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen 22:456–457, 2007

84. Kertesz A, Munoz DG: Pick's disease and Pick complex. New York, Wiley-Liss, 1998

85. Levy JA, Chelune GJ: Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 20:227–238, 2007

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 10

SA SÚT TRÍ TUỆ THỂ LEWY

PGS.TS. Phạm Thắng

Bệnh lý synuclein là một nhóm các bệnh thoái hoá thần kinh, có đặc điểm chung là sự kết dính các sợi nhỏ của protein α-synuclein một cách chọn lọc trong các tế bào thần kinh và tế bào đệm. Các bệnh phổ biến nhất trong nhóm này bao gồm SSTT thể Lewy, bệnh Parkinson, teo đa hệ thống, giảm tự động thuần tuý (pure autonomic failure). Tổn thương bệnh học cơ bản của những rối loạn này là kết tập α-synuclein trong tế bào. Tuy nhiên, bệnh lý α-synuclein cũng gặp trong nhiều bệnh thoái hoá thần kinh khác như bệnh Alzheimer và hội chứng Down. Bệnh synuclein biểu hiện bằng sự suy giảm từ từ, ở các mức độ khác nhau, các chức năng như nhận thức, vận động, hành vi và chức năng tự động. *Hội SSTT thể Lewy* (Lewy Body Dementia Association) ước tính có 1,5 triệu người Mỹ mắc bệnh với các biểu hiện lâm sàng như SSTT, các triệu chứng ngoại tháp, ảo giác, suy giảm nhận thức giao động, nhậy cảm với các thuốc an thần, rối loạn hành vi chuyển động mắt nhanh (REM). Bệnh Parkinson và *bệnh thể Lewy lan toả* (diffuse Lewy body disease) cũng được xếp vào nhóm rối loạn thể Lewy (Lippa và cs. 2007).

Từ cuối những năm tám mươi của thế kỷ trước, SSTT thể Lewy ngày càng được thừa nhận là một nguyên nhân quan trọng gây suy giảm nhận thức ở người già. Khái niệm SSTT thể Lewy được Hội nghị đồng thuận SSTT thể Lewy đưa ra (McKeith và cs. 1992b). Nhiều khả năng, đây là thể SSTT do thoái hoá thần kinh đứng hàng thứ hai sau bệnh Alzheimer; các thể Lewy ở vỏ não mới, được tìm thấy trong 40% não của những bệnh nhân già bị SSTT (Galasko và cs. 1994).

1. DỊCH TỄ HỌC

Khó xác định tỷ lệ hiện mắc SSTT thể Lewy. Một nghiên cứu tại cộng đồng ở Anh, trên những người từ 60 tuổi trở lên, thấy SSTT thể Lewy chiếm 11% các trường hợp SSTT (Stevens và cs. 2002), trong khi đó, nghiên cứu ở Phần Lan trên những người từ 75 tuổi trở lên thấy tỷ lệ hiện mắc SSTT thể Lewy là 5%; chiếm 22% các trường hợp SSTT (Rahkonen và cs. 2003). Các nghiên cứu mổ tử thi cho thấy, có tới 40% các trường hợp SSTT có thể Lewy ở vỏ não đáp ứng tiêu chuẩn SSTT thể Lewy (Barker và cs. 2002; Galvin và cs. 2006), gợi ý rằng chẩn đoán thể SSTT này đã bị bỏ sót.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

Tiêu chuẩn đồng thuận chẩn đoán SSTT thể Lewy đòi hỏi phải có giảm nhận thức tiến triển, đủ nặng để gây giảm hoạt động chức năng và nghề nghiệp (ví dụ SSTT), và coi đây là biểu hiện quan trọng nhất để chẩn đoán (McKeith và cs. 2005). Khác với bệnh Alzheimer, giảm rõ về trí nhớ có thể không xảy ra ở giai đoạn sớm của bệnh, mà thường thấy khi bệnh đã tiến triển. Trong giai đoạn sớm của SSTT thể Lewy, các dấu hiệu nổi bật thường là giảm sự chú ý, chức năng điều hành và thị giác không gian. Để chẩn đoán *SSTT thể Lewy – gần chắc chắn* (probable Lewy bodies dementia), ngoài SSTT, cần có ít nhất hai trong ba biểu hiện chính bao gồm: nhận thức dao động, ảo giác thị giác rõ, và hội chứng Parkinson tự phát. Cần ít nhất một biểu hiện chính để chẩn đoán là *SSTT thể Lewy-có thể* (possible bodies dementia). Các biểu hiện gợi ý bao gồm rối loạn hành vi giấc ngủ REM, đáp ứng với thuốc an thần mạnh, và hấp thu vận chuyển dopamin thấp ở hạch nền khi chụp SPECT hoặc PET. Trong trường hợp không có hai biểu hiện chính, có thể chẩn đoán *SSTT thể Lewy-gần chắc chắn* (probable bodies dementia) nếu có ít nhất một trong số các biểu hiện gợi ý trên. Không thể chẩn đoán *SSTT thể Lewy-gần chắc chắn* (probable bodies dementia) chỉ dựa vào các biểu hiện gợi ý đơn độc (McKeith và cs. 2005).

Các biểu hiện hỗ trợ cho chẩn đoán SSTT 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.

Những tiêu chuẩn này có độ nhạy 83% và độ đặc hiệu 95% với sự có mặt của thể Lewy ở vỏ não (McKeith và cs. 2000a). Tuy nhiên, lợi ích chẩn đoán là hạn chế. Các tiêu chuẩn này hình như chỉ dự đoán các trường hợp có bệnh lý thể Lewy đơn thuần (ít gặp) và không phân biệt một cách đáng tin cậy những trường hợp hỗn hợp giữa thể Lewy và bệnh lý Alzheimer.

Hiện tại, không có một phương pháp chụp hình não hay marker sinh học nào cho phép chẩn đoán một cách đáng tin cậy SSTT thể Lewy, và các thuốc hiện nay cũng chỉ là điều trị triệu chứng về nhận thức và hành vi. Mặc dù những hạn chế này, việc phát hiện bệnh sớm có ý nghĩa điều trị nhất định. Ví dụ, những bệnh nhân này có vẻ đáp ứng với chất ức chế cholinesterase tốt hơn là trong bệnh Alzheimer (Liberini và cs. 1996). Các bác sỹ cũng không nên dùng các thuốc an thần cổ điển để điều trị những triệu chứng tâm thần, vì những bệnh nhân này rất nhạy cảm với các thuốc an thần, ngay cả với liều rất thấp. Tới 57% bệnh nhân SSTT thể Lewy sẽ xuất hiện các triệu chứng ngoại tháp nặng lên, chậm chạp, bất động, hay hội chứng ác tính do thuốc an thần

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(McKeith và cs. 1992a). Chẩn đoán sớm cũng cho phép gia đình áp dụng các biện pháp an toàn trong môi trường sống do bệnh nhân có xu hướng ngã tái phát nhiều lần.

2.1. Các biểu hiện nhận thức trong sa sút trí tuệ thể lewy

SSTT thể Lewy có khởi phát âm thầm, tiến triển từ từ. Trong khi bệnh nhân Alzheimer có đặc điểm là thiếu hụt kiểu vỏ não, SSTT thể Lewy chủ yếu liên quan đến các cấu trúc dưới vỏ thuỳ trán. Các thiếu hụt dưới vỏ thuỳ trán qua trung gian chức năng điều hành và thị giác không gian, phối hợp với giảm sự chú ý và trí nhớ dao động (Salmon và cs. 1996). Khi bệnh tiến triển, có thể thấy các thiếu hụt vỏ não thái dương đỉnh như thất ngôn, mất dùng động tác và rối loạn định hướng không gian.

Sự khác nhau về nhận thức giữa SSTT thể Lewy và bệnh Alzheimer là sự khác nhau về lượng, và có thể chồng chéo khi bệnh tiến triển. Bệnh nhân Alzheimer có thể có các triệu chứng ngoại tháp, ảo giác và giảm sự chú ý; ngược lại bệnh nhân SSTT thể Lewy cũng có thể có suy giảm rõ về trí nhớ, và rối loạn ít về khả năng cảm thụ ở những thời điểm khác nhau trong quá trình tiến triển của bệnh. Khoảng 30% bệnh nhân SSTT thể Lewy có các biểu hiện SSTT kiểu vỏ não, gần như không thể phân biệt được với bệnh Alzheimer, và 90% bệnh nhân SSTT thể Lewy có bệnh lý Alzheimer đi kèm. Vì vậy không lấy gì làm ngạc nhiên khi nhiều bệnh nhân SSTT thể Lewy được chẩn đoán nhầm là bệnh Alzheimer (Lippa và cs. 1994).

Suy giảm sự chú ý cơ bản, cảm thụ hình ảnh, xây dựng hình ảnh, và trí nhớ cho phép phân biệt SSTT thể Lewy và lão hoá bình thường, với độ nhạy 88,6% và độ đặc hiệu 96,1% (Ferman và cs. 2006). Sau đây chúng tôi sẽ mô tả sự thay đổi trong từng lĩnh vực nhận thức riêng biệt (Bảng 10-1)

BẢNG 10-1. Các kiểu suy giảm nhận thức trong một số bệnh

Bệnh	Học và trí nhớ	Chú ý và tập chung	Chức năng điều hành	Ngônngữ	Thị giác không gian
Bệnh Alzheimer	+++	+ đến +++	+ đến +++	+ đến +++	+ đến +++
Bệnh Parkinson	0 đến +	0 đến +	0 đến +	0	0
Bệnh Parkinson có SSTT	0 đến +++	++ đến +++	++ đến +++	0 đến ++	+ đến +++
SSTT thể Lewy	0 đến +++	++ đến +++	++ đến +++	0 đến ++	+ đến +++

Ghi chú. 0=không giảm; +=giảm nhẹ; ++=giảm vừa; +++=giảm nặng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.1.1. Rối loạn chức năng điều hành và chú ý

Rối loạn chức năng điều hành và chú ý ở bệnh nhân SSTT thể Lewy có thể do sự phối hợp của bệnh lý vỏ não và liềm đen-thể vân; thường biểu hiện bằng giảm chức năng điều hành như đánh giá, tổ chức, và lên kế hoạch. Các trắc nghiệm thần kinh tâm lý có thể phát hiện suy giảm chức năng điều hành ngay cả ở giai đoạn sớm, ví dụ như *trắc nghiệm chọn quân bài của Wisconsin* (Wisconsin Card Sorting Test), *trắc nghiệm nối điểm* (the Trail Making Test), và *Stroop Test* (xem Chương 5 "Đánh giá thần kinh tâm lý trong SSTT").

Giảm chức năng chú ý là một biểu hiện nổi bật của SSTT thể Lewy; từ chú ý đơn giản đến chú ý chọn lọc, chú ý phân tách, và kiểm soát sự chú ý. Việc thực hiện sẽ khó khăn hơn với các trắc nghiệm đòi hỏi cao và với các trắc nghiệm có liên quan đến chức năng điều hành và không gian (Bradshaw và cs. 2006). Có nhiều trắc nghiệm đánh giá sự chú ý ví dụ như *đọc dãy số* (digit span), *đo thời gian phản ứng* đơn giản hoặc lựa chọn (sử dụng máy tính), và phát hiện số.

Các yêu cầu liên quan đến chức năng điều hành có thể ảnh hưởng đến sự chú ý, đặc biệt là những trắc nghiệm đòi hỏi chủ động rút ra từ quá trình kiểm soát điều hành, vì kiểm soát điều hành cần thiết để duy trì quá trình chú ý có định hướng mục tiêu và giảm thiểu sự mất chú ý hoặc dao động thoáng qua trong khi thực hiện trắc nghiệm.

2.1.2. Thị giác không gian

Một biểu hiện hằng định của SSTT thể Lewy là suy giảm rõ *chức năng thị giác không gian* (visuospatial) và cảm thụ hình ảnh. Bệnh nhân thường khó định hướng ngay trong nhà mình, thậm chí khi ra khỏi giường hoặc ghế. Mặc dù, suy giảm định hướng có thể bị ảnh hưởng bởi những khó khăn về khả năng cảm thụ và điều hành, nhưng thường gặp trong các nhiệm vụ thị giác cơ bản không đòi hỏi chức năng điều hành (Mori và cs. 2000). Bệnh nhân SSTT thể Lewy có thể biểu hiện suy giảm rõ ở các trắc nghiệm *xử lý cảm thụ thị giác* (visual perceptual processing) hơn là *xử lý không gian thị giác* (visual spatial processing) (Mosimann và cs. 2004), có liên quan đến các vùng phối hợp ở vỏ não (Shimizu và cs. 2005). Các trắc nghiệm sàng lọc nhận thức rút gọn có thể bỏ sót các suy giảm về thị giác không gian hoặc kiến trúc thị giác ở giai đoạn rất nhẹ. Rối loạn chức năng thị giác không gian có thể được đánh giá dễ dàng bằng các trắc nghiệm tâm thần chính quy như tiểu trắc nghiệm *Block Design* (vẽ lại hình khối) trong *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler 1991). 80% bệnh nhân SSTT thể Lewy thực hiện kém tiểu trắc nghiệm vẽ hình khối, ngay cả với suy giảm nhẹ (Salmon và cs. 1996). Suy giảm thị giác không

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

gian và kiến trúc thị giác có thể đóng vai trò gợi ý quan trọng SSTT thể Lewy, kể cả thể hỗn hợp bệnh Alzheimer và thể Lewy.

2.1.3. Trí nhớ

So với bệnh Alzheimer, những bệnh nhân SSTT thể Lewy đơn thuần tương đối ít bị suy giảm trí nhớ trong giai đoạn đầu (McKeith và cs. 1992b). Giảm trí nhớ chỉ phát triển trong giai đoạn muộn của bệnh, và giảm trí nhớ trong SSTT thể lewy chủ yếu là giảm khả năng lấy lại thông tin, trái với bệnh Alzheimer, chủ yếu là suy giảm mã hoá thông tin (Burn 2006). Những bệnh nhân này có giảm khả năng học và nhớ lại thông tin mới, với suy giảm nhẹ sự củng cố hoặc quên sau một thời gian ngắn. Sự bảo tồn tương đối các kỹ năng về lời nói là một biểu hiện quan trọng của bệnh lý thể Lewy, và bệnh nhân SSTT thể Lewy thường không có hoặc chỉ suy giảm nhẹ trên các trắc nghiệm về trí nhớ lời và định danh (Johnson và cs. 2005). Những bệnh nhân bị SSTT thể Lewy phối hợp với bệnh Alzheimer, có suy giảm trí nhớ lời tương tự như bệnh nhân Alzheimer, chứng tỏ bệnh thể Lewy không làm suy giảm hơn chức năng này. Trái với suy giảm chức năng thị giác không gian, bệnh lý phối hợp sẽ có tác dụng theo kiểu cộng thêm (Johnson và cs. 2005).

2.1.4. Ngôn ngữ

So với bệnh Alzheimer, bệnh nhân SSTT thể Lewy có suy giảm nặng hơn về nói lưu loát từ. Trong bệnh Alzheimer, thường suy giảm nói lưu loát từ theo loại (category fluency) hơn là nói lưu loát theo chữ cái (letter fluency). Trong SSTT thể Lewy, thường bị cả hai với mức độ như nhau. Ngoài ra, bệnh nhân SSTT thể Lewy có suy giảm nhẹ khả năng định danh.

2.2. Các biểu hiện tâm thần

Ảo giác về thị giác thường xuất hiện sớm và xảy ra một cách gián đoạn trong suốt quá trình tiến triển của bệnh. Ảo giác thị giác bao gồm các ảo giác về đồ vật, người hoặc con vật, với hình ảnh rõ nét, chi tiết, đầy đủ mầu sắc theo không gian ba chiều (McKeith và cs. 1994). Các đáp ứng cảm xúc với những ảo giác này thay đổi từ thờ ơ đến kích động hoặc hoảng sợ. Ảo giác cũng có thể xảy ra với các giác quan khác như thính giác, xúc giác hoặc khứu giác. Ảo giác thính giác xảy ra ở 13%-30% tại thời điểm khám và 13%-45% ở một thời điểm bất kỳ trong quá trình tiến triển của bệnh (McKeith 2000), tuy nhiên hiếm khi có ảo giác thính giác mà không có ảo giác thị giác.

Ảo giác thị giác xảy ra ở 59%-85% bệnh nhân SSTT thể Lewy và 11%-28% bệnh nhân Alzheimer được khẳng định qua mổ tử thi (Harding và cs. 2002; Klatka và cs. 1996). Sự xuất hiện ảo giác thị giác trong bốn năm đầu sau

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khi SSTT khởi phát có giá trị dự đoán dương tính SSTT thể Lewy là 81% và giá trị dự đoán âm tính là 79% (Ferman và cs. 2003).

Có mối liên quan chặt chẽ giữa ảo giác thính giác và thiếu hụt cholinergic ở vỏ não thuỳ thái dương và vùng nền của não trước (Harding và cs. 2002). Ảo giác trong SSTT thể lewy có vẻ như không liên quan đến liều levodopa (L-dopa) hoặc hiện tượng dao động vận động khi điều trị bằng dopaminergic (Sanchez-Ramos và cs. 1996). Một số tác giả gợi ý các cơ chế của ảo giác thị giác, bao gồm mất điều hoà giấc ngủ REM, với việc xuất hiện các giấc mơ trong khi thức (Boeve và cs. 2003b).

Một số biểu hiện tâm thần khác trong SSTT thể Lewy bao gồm hoang tưởng, gặp trong 56% bệnh nhân trong lần khám đầu tiên và 65% tại một thời điểm trong quá trình phát triển của bệnh. Trái với hoang tưởng bị hại một cách mơ hồ như thấy trong bệnh Alzheimer, chủ yếu do giảm trí nhớ, hoang tưởng trong SSTT thể Lewy có xu hướng cố định và phức tạp, biểu thị bằng hồi ức về các ảo giác và rối loạn về tri giác (McKeith 2000).

Trầm cảm tái phát nhiều lần gặp trong 58% bệnh nhân SSTT do bệnh Parkinson, 50% trong SSTT thể Lewy, và 14% trong bệnh Alzheimer (Klatka và cs. 1996). Các biểu hiện tâm thần khác bao gồm thờ ơ, lo âu, ảo tưởng, hội chứng Capgras, và loạn nhớ tái phát nhiều lần.

2.3. Các triệu chứng vận động

Các triệu chứng Parkinson là một biểu hiện quan trọng của SSTT thể Lewy (Bảng 10-2). Phân biệt giữa SSTT thể Lewy với bệnh Parkinson có SSTT dựa vào mối liên quan về thời gian giữa khởi phát SSTT với giảm vận động; trong SSTT thể Lewy, suy giảm nhận thức xuất hiện trước suy giảm vận động hơn một năm, trong khi với bệnh Parkinson có SSTT thì ngược lại (McKeith và cs. 1996). Sự khởi phát và mức độ nặng của các triệu chứng Parkinson trong SSTT thể Lewy thay đổi khá nhiều. Nhiều bệnh nhân SSTT thể Lewy xuất hiện hội chứng giảm động-cứng cả hai bên. Run ít gặp hơn giảm động, vẻ mặt bất động, và cứng, và có xu hướng rõ theo tư thế và khi làm động tác hơn là lúc nghỉ. Giật rung cơ gặp trong 18,5% bệnh nhân SSTT thể Lewy và hiếm khi thấy ở bệnh nhân SSTT không bị SSTT (Louis và cs. 1997). Mất thăng bằng về tư thế và dáng đi thường gặp trong SSTT thể Lewy và bệnh Parkinson có SSTT hơn là bệnh Parkinson đơn thuần; điều này chúng tỏ có liên quan nhiều hơn đến các đường không dopaminergic. Các biểu hiện vận động trong SSTT thể Lewy ít đáp ứng với điều trị dopamin hơn là bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Parkinson, mặc dù một vài thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy có tác dụng có lợi (Molloy và cs. 2005).

BẢNG 10-2. So sánh các biểu hiện ngoại tháp trong sa sút trí tuệ

Bệnh	Các triệu chứng Parkinson
Bệnh Alzheimer	Các triệu chứng Parkinson xuất hiện muộn, bao gồm cứng, giảm động, run (lúc nghỉ hoặc làm động tác)
Bệnh Parkinson	Vẻ mặt bất động, tư thế gập về phía trước, mất động tác vung vẩy tay, các triệu chứng cứng, giảm động, run ở một bên hoặc không cân xứng, và mất thăng bằng tư thế; đáp ứng tốt với levodopa
Bệnh Parkinson có SSTT	Như trong bệnh Parkinson, giai đoạn sau bị cả hai bên, rối loạn tư thế nặng, và mất đáp ứng với levodopa
SSTT thể Lewy	Vẻ mặt bất động, tư thế gấp, và giảm vung vẩy hai tay giống như trong bệnh Parkinson, nhưng run thường ở cả hai bên và run khi làm động tác nhiều hơn lúc nghỉ
Teo đa hệ thống	Cứng thường ở cả hai bên và đáp ứng kém với L-Dopa gặp trong thể vân-đen; thất điều và co cứng hay gặp trong thể teo trám cầu tiểu não; tụt huyết áp tư thế nổi bật trong hội chứng Shy-Drager

2.4. dao động về nhận thức

Dao động về nhận thức (cognitive fluctuation) gặp trong 15%-80% các trường hợp SSTT thể lewy (Ballard và cs. 2002a). Dao động nhận thức biểu hiện bằng các cơn lú lẫn về hành vi, mất chú ý, ngủ gà, và nói lảm nhảm, xen kẽ với những lúc tỉnh táo và hoạt động chức năng bình thường. Bệnh nhân dường như đang nhìn chăm chú vào khoảng không. Những cơn như vậy kéo dài từ vài phút đến vài ngày và có thể thay đổi từ tình trạng tỉnh táo sang ngơ ngác. Những cơn rối loạn ý thức thoáng qua, trong đó bệnh nhân hoàn toàn câm lặng và không đáp ứng kéo dài vài phút là một biểu hiện đặc biệt của dao động nhận thức.

Để đánh giá dao động nhận thức trong SSTT thể Lewy, một số thang điểm đã được phát triển bao gồm *Clinician Assessment of Fluctuation* và *One Day Fluctuation Assessment Scale*, và *Mayo Fluctuations Questionnaire* (Ferman và cs. 2004). Thang điểm Mayo mô tả bốn biểu hiện cho phép phân biệt một cách đáng tin cậy SSTT thể Lewy với bệnh Alzheimer và lão hoá bình thường (Bảng 11-4), bao gồm: 1) ngủ gà và ngủ lịm ban ngày, 2) ngủ hơn hai giờ vào ban ngày, 3) nhìn chằm chằm vào khoảng không trong một thời gian dài, và 4) số lần bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân theo một ý tưởng có vẻ như không được tổ chức, không rõ ràng và logic. Ba hoặc bốn biểu hiện trên gặp trong 63% bệnh nhân SSTT thể Lewy, 12% bệnh nhân Alzheimer và 0,5% người già bình thường. Sự có mặt ba hoặc bốn biểu hiện trên có giá trị dự đoán dương tính SSTT thể Lewy tới 83%.

2.5. Tình trạng ngủ gà

Bệnh nhân SSTT thể Lewy thường có biểu hiện ngủ gà ban ngày. Điều quan trọng là loại bỏ các nguyên nhân khác gây ngủ ngày như tác dụng phụ của một số thuốc hoặc rối loạn giấc ngủ tiên phát như hội chứng ngừng thở khi ngủ (Boeve và cs. 2003a).

2.6. Rối loạn giấc ngủ REM

Rối loạn giấc ngủ REM (chuyển động mắt nhanh) có đặc điểm là giảm tình trạng mất trương lực cơ bình thường trong giấc ngủ REM, phối hợp với hoạt động quá mức trong khi mơ. Tăng hoạt động của cơ trong giấc ngủ REM xảy ra trong giấc mơ và có thể thay đổi từ tăng trương lực cơ đến một loạt các hành vi phức tạp ngoài giấc mơ. Rối loạn giấc ngủ REM gặp trong nhóm các bệnh lý synuclein, bao gồm SSTT thể Lewy, bệnh Parkinson, và teo đa hệ thống, và có thể xuất hiện trước khi được chẩn đoán nhiều năm, nhưng hiếm khi gặp trong các bệnh lý thoái hoá thần kinh liên quan đến protein tau như bệnh Alzheimer (Boeve và cs. 2001). Mối liên quan với bệnh lý synuclein được hỗ trợ bởi các nghiên cứu mô bệnh học thấy các thể Lewy ở các bệnh nhân rối loạn giấc ngủ REM và không có bằng chứng lâm sàng của SSTT hoặc rối loạn tâm thần (Galvin và cs. 2001). Cơ chế sinh lý bệnh của rối loạn giấc ngủ REM liên quan đến tổn thương của đường dẫn truyền cầu não-tuỷ (bao gồm việc hình thành các tế bào lưới lớn), hoặc các nhân dưới lưng bên, dẫn đến mất ức chế giấc ngủ REM bình thường của các tế bào thần kinh vận động alpha của tuỷ.

2.7. Rối loạn chức năng tự động

Rối loạn chức năng tự động (autonomic dysfunction) là một dấu hiệu lâm sàng thường gặp của SSTT thể Lewy và là một biểu hiện chung của hầu hết các bệnh lý synuclein (McKeith và cs. 2005). Rối loạn chức năng tự động không có trong tiêu chuẩn đồng thuận, nhưng một số biểu hiện hỗ trợ như ngã tái phát nhiều lần hoặc mất ý thức thoáng qua có thể được giải thích bởi rối loạn chức năng tự động cơ bản. Mặc dù các biểu hiện rối loạn chức năng tự động có xu hướng xuất hiện muộn, cũng có những trường hợp xuất hiện sớm và nổi bật. Cũng có các bằng chứng về mối liên quan giữa hệ thống thần kinh ngoại vi với nhiều thể Lewy trong các tế bào thần kinh giao cảm và hạch tự động, và ở một mức độ ít hơn trong cột tế bào liên giữa bên.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Biểu hiện nghiêm trọng nhất của rối loạn chức năng tự động là tụt huyết áp tư thế có triệu chứng, gặp trong 15% bệnh nhân. Các biểu hiện khác bao gồm vã mồ hôi, tăng tiết bã nhờn, không dung nạp nhiệt độ, rối loạn tiểu tiện, táo bón hoặc ỉa chảy, và rối loạn cương. Những bệnh nhân này thường có tăng nhạy cảm xoang cảnh hơn người già bình thường và bệnh nhân Alzheimer (Kenny và cs. 2002, 2004).

2.8. Đáp ứng với thuốc an thần

Ngay cả với liều rất thấp thuốc an thần cũng có thể gây các tác dụng phụ nghiêm trọng. Khoảng 57% bệnh nhân SSTT thể Lewy, 39% bệnh nhân Parkinson có SSTT, và 27% bệnh nhân Parkinson có đáp ứng nhạy với thuốc an thần (Aarsland và cs. 2005). Không có khả năng dự đoán các phản ứng vận động có hại này, nhưng nói chung, thường xảy ra với các thuốc đối kháng thụ thể D2 dopamine mạnh.

3. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Sự khác nhau về suy giảm nhận thức, các biểu hiện tâm thần, và chức năng giữa SSTT thể Lewy và bệnh Alzheimer được trình bày trong Bảng 10-1. Nam giới thường bị SSTT thể Lewy hơn, ngược lại nữ giới bị bệnh Alzheimer nhiều hơn. Bệnh nhân SSTT thể Lewy thường có nhiều triệu chứng tâm thần và suy giảm hoạt động chức năng nhiều hơn tại thời điểm chẩn đoán. Các báo cáo mới đây đã đề cập đến vai trò của các trắc nghiệm thần kinh tâm lý đặc hiệu theo lĩnh vực trong việc phân biệt SSTT thể Lewy với bệnh Alzheimer (Rippon và Marder 2005). Bệnh lý thể Lewy vỏ não và dưới vỏ não lan toả gây suy giảm nhận thức, nổi bật là suy giảm về thị giác không gian và thần kinh vận động (Stern và cs. 1993).

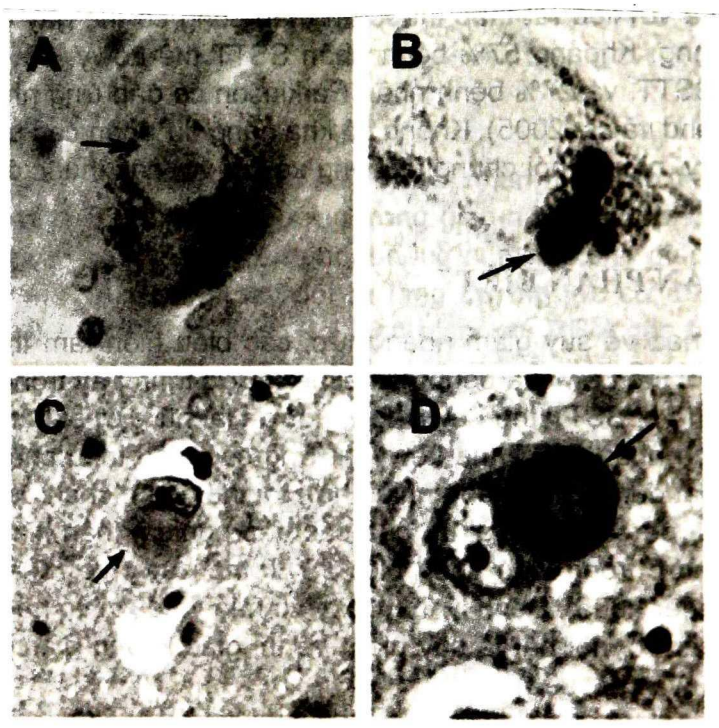
Nói chung, trí nhớ và định danh ít bị suy giảm ở bệnh nhân SSTT thể Lewy hơn là bệnh nhân Alzheimer. Khả năng thực hiện các trắc nghiệm về trí nhớ của bệnh nhân SSTT thể Lewy, nằm giữa bệnh nhân Alzheimer (thường suy giảm nặng hơn), và các thể SSTT dưới vỏ khác, như liệt trên nhân tuần tiến (Helkala và cs. 1988).

Bệnh nhân SSTT thể Lewy ít suy giảm khả năng nhớ hơn bệnh nhân Alzheimer, và thường trả lời tốt hơn khi được gợi ý và ít mắc các lỗi đưa thêm các từ mới vào (Salmon và cs. 1996). Trí nhớ nhận biết (recognition memory) vẫn tương đối tốt ở bệnh nhân SSTT thể Lewy. Suy giảm chức năng điều hành nhiều hơn, có thể liên quan đến sự có mặt của thể Lewy ở thuỳ trán, thuỳ viền và vỏ não dưới thuỳ thái dương, cũng như thiếu hụt cholinergic nặng hơn trong các vùng thái dương, đỉnh, và giữa trán.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Tóm lại, bệnh nhân SSTT thể Lewy có nhiều biểu hiện thần kinh tâm thần hơn, giao động nhiều hơn và tương đối ít suy giảm về trí nhớ, chức năng điều hành, và kiến trúc thị giác hơn là bệnh Alzheimer. Giảm khả năng thực hiện các trắc nghiệm thần kinh tâm lý về tri giác thị giác và chức năng điều hành là những yếu tố cho phép phân biệt một cách rõ ràng và hằng định SSTT thể Lewy với người già bình thường và bệnh nhân Alzheimer (Collerton và cs. 2003).

4. BỆNH HỌC CỦA SA SÚT TRÍ TUỆ THỂ LEWY



HÌNH 10-1. Hình ảnh vi thể của thể Lewy. Thể Lewy ở liềm đen, điển hình có hình tròn, và có một quầng nhạt bao quanh một nhân đặc bắt mầu eosin. (A): thể Lewy ở liềm đen (mũi tên) sau khi nhuộm hematoxylin và eosin; (B): nhiều thể Lewy được phát hiện với kháng thể kháng α-synuclein. (C): thể Lewy ở vỏ não, có xu hướng không đồng tâm và không có dạng nhận đặc và quầng nhạt bao quanh như trong thể Lewy ở liềm đen. (D): với kỹ thuật miễn dịch hoá tổ chức, sử dụng kháng thể kháng α-synuclein, phát hiện các thể Lewy vỏ não dễ ràng hơn.

Vùng rìa và vỏ não mới hay bị tổn thương trong SSTT thể Lewy (McKeith và cs. 2005). Các thể Lewy vỏ não thường thấy ở bó khuy, não mũi, vỏ não thuỳ thái dương và dưới đồi, đáy não trước, và amyđan, và với mức độ ít hơn, ở hồi cá ngựa và vỏ não thuỳ trán và não sau. Các thể Lewy dưới vỏ phân bố trong các nhân vận động mặt lưng của vagus, các nhân lưới tế bào lớn ở tuỷ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sống, nhân nhợt, nhân raphe. Các thể Lewy ở thể vân tương đối nhiều ở bệnh nhân SSTT thể Lewy hơn bệnh Parkinson. Trên 70% bệnh nhân SSTT thể Lewy, có bệnh lý Alzheimer kèm theo. Các mảng viêm thần kinh của bệnh Alzheimer, bao gồm các nhận đặc Aβ42, với quá trình viêm thần kinh, bao gồm protein tau, nhưng các mảng trong bệnh thể Lewy điển hình thường lan toả và bao gồm chủ yếu là Aβ40. Nên cái gọi là viêm tế bào thần kinh thể Lewy là các thể vùi trong tế bào, chứa chủ yếu là các synuclein kết dính tại chỗ. Có thể thấy trong các vùng não có nhiều thể Lewy trong màng nhân, thường ở cấu trúc viền và thuỳ thái dương. Viêm thần kinh thể Lewy ở thể vân trong SSTT thể Lewy có thể góp phần gây nên các biểu hiện ngoại tháp. Ngoài việc liên quan đến các nhân tự động trung ương, các bằng chứng gần đây cho thấy có liên quan đến tế bào thần kinh tự động sau hạch ở ngoại vi trong giai đoạn sớm của bệnh thể Lewy (Tiraboschi và cs. 2000).

5. CÁC BIỆN PHÁP CHẨN ĐOÁN

5.1. Hình ảnh học cấu trúc

Trên lâm sàng, không có biện pháp chụp hình, sinh hoá, hoặc các marker xác định kiểu gien nào có thể chẩn đoán phân biệt một cách đáng tin cậy SSTT thể Lewy với các thể SSTT khác. Tuy nhiên, các phương pháp chụp hình não có thể, cùng với các dữ kiện khác, giúp cho việc chẩn đoán trên lâm sàng (Bảng 10-3).

BẢNG 10- 3. Hình ảnh chụp hình não (cấu trúc và chức năng) trong sa sút trí tuệ

Bệnh	Teo não trên MRI	Giảm tưới máu (SPECT) hoặc giảm chuyển hoá trên [18F] fluorodeoxyglucose (FDG)-PET
Bệnh Alzheimer	Teo não rõ nhất ở vùng cá ngựa; teo vỏ não lan toả theo thời gian	Giảm rõ nhất ở vỏ não thuỳ thái dương-đỉnh
Bệnh Parkinson	Teo ít hoặc không teo vỏ não hoặc vùng cá ngựa	Bình thường hoặc thay đổi không đáng kể
Bệnh Parkinson có SSTT	Teo ít hoặc không teo vỏ não hoặc vùng cá ngựa	Giảm rõ nhất ở vỏ não thuỳ trán đỉnh-chẩm
SSTT thể Lewy	Teo ít hoặc không teo vỏ não hoặc vùng cá ngựa	Giảm rõ nhất ở vỏ não thuỳ đỉnh –chẩm

Khác với bệnh Alzheimer, có ít sự khác nhau về kích thước của vùng cá ngựa giữa SSTT thể Lewy với người già khoẻ mạnh (Barber và cs. 1999a). Sự bảo tồn tương đối của thuỳ thái dương trong phù hợp với mức độ suy giảm trí nhớ ít hơn ở bệnh nhân SSTT thể Lewy so với bệnh Alzheimer (Barber và cs.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2000). Mức độ giãn rộng não thất hoặc sự thay đổi chất trắng trong SSTT thể Lewy là tương tự như trong bệnh Alzheimer (Barber và cs. 1999b). Hình ảnh teo não lan toả hoặc tốc độ teo não toàn bộ không giúp ích cho việc chẩn đoán phân biệt. Hình ảnh teo nhân vỏ hến (putaminal) trên cộng hưởng từ thấy trong SSTT thể Lewy, nhưng không thấy trong bệnh Alzheimer (Cousins và cs. 2003). Thể tích toàn bộ não và nhân đuôi giảm đáng kể ở các bệnh nhân Alzheimer, trong khi cả hai thể tích này là tương đương giữa người khoẻ mạnh, bệnh nhân Parkinson, và bệnh nhân Parkinson có SSTT. Mặc dù sự khác biệt này, thể tích nhân đuôi có vẻ không tương quan với chức năng nhận thức tổng quát, chức năng điều hành, hoặc tốc độ sử lý thông tin (Almeida và cs. 2003).

5.2. Hình ảnh học chức năng

Các phương pháp chụp hình chức năng não như *[18F] fluorodeoxyglucose (FDG)-PET* hoặc *SPECT [99Tcm] hexamethyl-propyleneamine-oxime (HMAO)* chỉ thấy sự khác biệt nhỏ giữa SSTT thể Lewy và bệnh Alzheimer (Higuchi và cs. 2000; Rodriguez-Fernandez và cs. 1998) (Bảng 11–5). Tuy nhiên các nghiên cứu hấp thu FDG cho thấy giảm chuyển hoá ở vỏ não phối hợp với thị giác trong SSTT thể Lewy, nhưng không thấy trong bệnh Alzheimer (Higuchi và cs. 2000).

Kiểu giảm chuyển hoá vùng thái dương-đỉnh-chẩm, với sự bảo tồn tương đối ở mặt trong của thuỳ thái dương cũng có thể gặp trong SSTT thể Lewy. Chụp hình não chức năng, sử dụng [99Tcm]HMAO and *N*-isopropyl-[123I]p-iodoamphetamine ([123I]IMP) SPECT trong bệnh Parkinson, thấy giảm tưới máu vùng chẩm so với các vùng vỏ não khác (Matsui và cs. 2005). Giảm tưới máu vùng chẩm khi chụp SPECT cũng thấy trong SSTT thể Lewy (Donnemiller và cs. 1997). Thực tế, điều này gợi ý giảm dòng máu tại thuỳ chẩm trong, bao gồm nếp cuộn não hình nêm và hình lưỡi, có thể phân biệt SSTT thể Lewy với bệnh Alzheimer, với độ nhạy 85% và độ đặc hiệu 85% (Shimizu và cs. 2005).

Các nghiên cứu chức năng sử dụng marker dopamine bởi SPECT và PET đánh giá các tế bào thần kinh trước xynáp ở vùng liềm đen-thể vân, bằng cách đánh giá hoạt tính dopadecarboxylase, một chất vận chuyển dopamine, và thụ thể dopamine D2 sau xynáp. Chụp PET, sử dụng [18F]dopa như một marker về chức năng dopaminergic, cho thấy giảm cả hai bên trong thể vân, não giữa, và vùng bó khuy trước trong SSTT thể Lewy (Hu và cs. 2000).

Chụp xê ri bằng [123I]-N-3-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane và SPECT cũng chứng minh có sự mất dopaminergic tiến triển ở thể vân trong cả SSTT thể Lewy và bệnh Parkinson có SSTT, nhưng không có trong bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Alzheimer. Thực tế, biểu hiện này có độ đặc hiệu cao (94%) trong việc phân biệt SSTT thể Lewy với bệnh Alzheimer. Mất các thụ thể D2 ở thể vận và nhân vỏ hến trong SSTT thể Lewy có thể góp phần gây nhạy cảm với thuốc an thần ở các bệnh nhân này, trong khi tỷ lệ thấp hơn của những phản ứng như vậy trong bệnh Parkinson có SSTT, có thể được giải thích bằng sự tăng bù trừ trong các thụ thể D2 trong giai đoạn sớm của bệnh.

5.3. Các nghiên cứu điện sinh lý

Điên não đồ cho thấy những bất thường lan toả trong hầu hết các trường hợp SSTT thể Lewy. Điện não đồ có thể thấy sự chậm của các nhịp trội và dao động epoch by-epoch. Sự xuất hiện thoáng qua của sóng chậm thuỳ thái dương được phát hiện trong 50% trường hợp (Briel và cs. 1999).

6. ĐIỀU TRỊ

6.1. Điều trị các triệu chứng nhận thức

SSTT thể Lewy có đặc điểm là thiếu hụt cholinergic ở vùng rìa và vỏ não nặng hơn trong bệnh Alzheimer (Touchon và cs. 2006). Tăng chức năng cholinergic bằng cách ức chế acetylcholinesterase có vẻ cải thiện triệu chứng, mặc dù có rất ít các thử nghiệm lâm sàng, và hầu hết các hướng dẫn điều trị dựa vào các báo cáo trường hợp và suy ra từ các thử nghiệm điều trị bệnh Alzheimer. Không có bằng chứng rõ rệt nào cho thấy một loại ức chế acetylcholinesterase nào tốt hơn các loại khác. Sự chú ý, thờ ơ, ngủ ngày quá mức, và ảo giác là các triệu chứng thường được cải thiện nhiều nhất. Trong một nghiên cứu đa trung tâm, có giả dược, mù đôi trên 120 bệnh nhân SSTT thể Lewy, các bệnh nhân được điều trị bằng rivastigmine 12 mg/ngày trong 20 tuần, có sự cải thiện tốt hơn trên các trắc nghiệm về chú ý, trí nhớ làm việc, và trí nhớ sự kiện hơn là nhóm chứng (Mc-Keith và cs. 2000b). Những bệnh nhân trong nhóm chứng có suy giảm rõ rệt về sự chú ý tại thời các điểm 12 và 20 tuần, trong khi các bệnh nhân được điều trị bằng rivastigmine có điểm trắc nghiệm nằm trên mức cơ bản của họ. Một nghiên cứu nhãn mở 24 tuần, sử dụng galantamine ở 50 bệnh nhân cho thấy có cải thiện ảo giác thị giác, các hành vi về ban đêm, suy giảm nhận thức dao động. Các bất thường về giấc ngủ và rối loạn hành vi REM cũng được cải thiện (Edward và cs. 2007).

Một số bài báo còn tranh luận xem memantine, làm giảm các tác hại của glutamate, có làm cải thiện hay làm nặng thêm một số triệu chứng của SSTT thể Lewy (Ridha và cs. 2005; Sabbagh và cs. 2005).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

6.2. Điều trị các triệu chứng vận động

L-Dopa là điều trị chuẩn các triệu chứng ngoại tháp trong bệnh Parkinson. Mặc dù vậy, việc sử dụng nó trong SSTT thể Lewy bị hạn chế do nhiều tác dụng phụ lên tình trạng nhận thức và hành vi, và làm nặng thêm các triệu chứng tâm thần. Một số nghiên cứu cho thấy có tăng tác dụng không mong muốn khi phối hợp L-dopa với thuốc ức chế cholinesterase trong bệnh Parkinson (Okereke và cs. 2004). L-Dopa cải thiện trí nhớ làm việc ở bệnh nhân Parkinson, đặc biệt là các chức năng thị giác không gian và các nhiệm vụ khách quan (Costa và cs. 2003), và việc ngừng dopamine có thể bộc lộ rõ rối loạn chức năng thuỳ trán như chức năng điều hành, trí nhớ làm việc không gian, thời gian suy nghĩ, độ chính xác (Lange và cs. 1992; Molloy và cs. 2006).

Các thuốc đồng vận dopamine ít tác dụng và kém dung nạp hơn, với tỷ lệ cao bị tác dụng phụ về tâm thần do thuốc hơn là L-dopa. Do vậy, L-dopa được khuyến cáo sử dụng trong SSTT thể Lewy, với liều thấp tăng dần để điều trị triệu chứng. Các thuốc điều trị Parkinson khác, như amantadine, chất ức chế catechol-O-methlytransferase, chất ức chế monoamine oxidase, và kháng cholinergic có xu hướng làm nặng thêm sự suy giảm nhận thức.

Các thuốc ức chế cholinesterase có thể làm nặng thêm các triệu chứng Parkinson. Trong một nghiên cứu sử dụng rivastigmine trong điều trị bệnh Parkinson, khoảng 10% bệnh nhân có run nặng thêm, nhưng chức năng vận động tổng thể không khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm được điều trị và nhóm chứng (McKeith và cs. 2000b).

6.3. Rối loạn hành vi

Bước đầu tiên khi điều trị những rối loạn về hành vi là đánh giá, bao gồm đánh giá các yếu tố thực thể có thể gây khởi phát các rối loạn này, ví dụ như táo bón hoặc những khó chịu và đau khác. Cần thử cắt hoặc giảm liều các thuốc khác có thể gây kích động. Lo âu và trầm cảm thường gặp trong SSTT thể Lewy, và có vẻ đáp ứng tốt với thuốc ức chế tái nhập serotonin chọn lọc và thuốc chống lo âu (anxiolytic), mặc dù chưa được nghiên cứu kỹ. Chỉ nên dùng các thuốc làm thay đổi hành vi trong thời gian ngắn nhất có thể. Không nên dùng benzodiazepine do các tác dụng an thần và kích thích nghịch thường của thuốc.

6.3.1. Các biện pháp không dùng thuốc

Giáo dục người chăm sóc là phần quan trọng trong điều trị các rối loạn về hành vi. Thông thường, các rối loạn hành vi này là sự phản ứng với các kích thích bên ngoài, do vậy cần xác định các yếu tố này để loại bỏ hoặc giảm bớt. Sự cô lập do suy giảm giác quan chưa được đánh giá đúng mức, và việc sử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dụng các dụng cụ trợ giúp như kính, máy trợ thính có thể giúp ích cho bệnh nhân. Khi tiếp xúc với bệnh nhân cần trấn an họ, thừa nhận những lo lắng của họ, và tránh sửa chữa và định hướng thực tại. Cần giáo dục cho người chăm sóc biết giữ bình tĩnh. Thay đổi môi trường sống như giảm tiếng ồn, tăng ánh sáng, và giảm bớt các vật cản. Bệnh nhân thường hưởng lợi từ việc luyện tập và các hoạt động xã hội. Cần hướng dẫn và giám sát việc luyện tập của bệnh nhân để tránh nản lòng. Không nên đối đầu và tranh cãi về các ảo giác và hoang tưởng của bệnh nhân, mà nên thừa nhận và trấn an họ. Mặc dù việc giáo dục giúp cho người chăm sóc hiểu rõ hơn bản chất của các biểu hiện và cải thiện năng lực của họ khi đương đầu với những tình huống khó khăn, họ cũng cần phải biết đến các hệ thống hỗ trợ sẵn có.

6.3.2. Thuốc ức chế acetylcholinesterase

Một phân tích tổng hợp sáu thử nghiệm lâm sàng lớn về bệnh Alzheimer cho thấy lợi ích tuy nhỏ nhưng có ý nghĩa của việc điều trị các triệu chứng thần kinh tâm thần (Trinh và cs. 2003). Đáp ứng hằng định nhất là các triệu chứng tâm thần, kích động, đi lang thang và lo âu; trong khi trầm cảm, thờ ơ, và rối loạn hành vi ăn uống đáp ứng kém hơn. Một vài nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện về hành vi khi dùng thuốc ức chế cholinesterase rivastigmine ở bệnh nhân SSTT thể Lewy. Trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm lớn, rivastigmine cải thiện 30% các triệu chứng tâm thần (McKeith và cs. 2000b).

6.3.3. Thuốc chống rối loạn tâm thần

Ảo giác thính giác xảy ra ở 80% bệnh nhân SSTT thể Lewy; điều này gợi ý sẽ đáp ứng tốt với các thuốc ức chế cholinesterase (Mc-Keith và cs. 2004). Điều trị các rối loạn tâm thần trong SSTT thể Lewy chủ yếu dựa vào các thử nghiệm lâm sàng trong bệnh Alzheimer (Kaufer 2002). Ngoài ra, một số khuyến cáo sử dụng thuốc chống rối loạn tâm thần trong SSTT thể Lewy dựa vào các nghiên cứu bệnh Parkinson do cùng bệnh học synuclein tương tự. Các thuốc dopaminergic hầu như chỉ làm nặng thêm các yếu tố ở bệnh nhân có nguy cơ bị rối loạn tâm thần. Liều, thời gian dùng và số lượng thuốc dopaminergic hình như không liên quan đến nguy cơ bị rối loạn tâm thần ở bệnh nhân Parkinson (Aarsland và cs. 1999a). Cách tiếp cận đầu tiên là cố gắng thử giảm các thuốc dopaminergic. Không nên dùng các thuốc an thần kinh điển hình như haloperidol và không điển hình với đối kháng thụ thể D2 (như olanzapine và risperidone) do nguy cơ của hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh, triệu chứng Parkinson, ngủ ngày, và tụt huyết áp tư thế. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, Risperidone và olanzapine làm giảm rối loạn tâm thần trong bệnh Alzheimer. Mặc dù với liều thấp risperidone (0,5 mg) và olanzapine (2,5 mg) thường dung nạp khá tốt, thuốc có thể làm nặng thêm các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

triệu chứng ngoại tháp trong SSTT thể Lewy (Walker và cs. 1999), đặc biệt ở giai đoạn muộn. Quetiapine thường được dùng để điều trị các rối loạn tâm thần trong SSTT thể Lewy. Hiệu quả và tính dung nạp đã được chứng minh trong cả bệnh Parkinson lẫn SSTT thể Lewy (Fernandez và cs. 2002, 2003).

6.4. Rối loạn giấc ngủ

Clonazepam thường được dùng để điều trị rối loạn hành vi giấc ngủ REM, với liều thông thường là 0,25–0,5 mg/đêm, nhưng ở một số bệnh nhân có thể cần liều cao hơn 1mg/đêm. Melatonin cũng có thể có tác dụng khi dùng một mình hoặc phối hợp với clonazepam. Boeve và cs. (2004) đã báo cáo hiệu quả ổn định hơn một năm với melatonin. Melatonin có thể làm giảm tỷ lệ giấc ngủ REM mà không gây mất trương lực cơ và làm giảm số lần chuyển giai đoạn trong giấc ngủ REM, gợi ý thuốc có tác dụng trực tiếp hơn lên sinh lý bệnh của giấc ngủ REM (Boeve và cs. 2004).

Các thuốc khác cũng có tác dụng điều trị rối loạn giấc ngủ REM, bao gồm pramipexole, donepezil, L-dopa, carbamazepine, triazolam, clozapine, và quetiapine. Có thể điều trị mất ngủ bằng liều thấp benzodiazepines, như zolpidem, hoặc trazodone. Các thuốc này không được nghiên cứu nhiều trong SSTT thể Lewy và có tác dụng phụ quan trọng là an thần ban ngày. Với ngủ ngày quá mức, có thể sử dụng các thuốc như buproprion, modafinil, hoặc kích thích tâm thần.

6.5. Rối loạn chức năng tự động

Điều trị tụt huyết áp tư thế bằng các biện pháp như nâng cao chân, dùng băng ép, tăng cường muối, nước, và tránh dùng các thuốc làm nặng thêm tụt huyết áp tư thế. Khi thất bại, có thể sử dụng midodrine hoặc fludrocortisone. Midodrine là một chất co mạch có tác dụng phụ là bí tiểu và tăng huyết áp khi nằm. Fludrocortisone làm tăng ứ dịch. Tăng huyết áp khi nằm là một biểu hiện thường gặp của rối loạn chức năng tự động, và có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng, như dầy thất trái và đột quỵ. Điều trị tăng huyết áp khi nằm rất khó, và cần thử nghiệm nhiều loại thuốc khác nhau. Các biện pháp đơn giản như tránh tư thế nằm ngang vào ban ngày và sử dụng tư thế nằm nghiêng vào buổi đêm, sẽ làm giảm thải natri ban đêm và giúp cải thiện tụt huyết áp tư thế vào buổi sáng.

Thường phải dùng các thuốc để làm giảm tiểu đêm do làm giảm huyết áp ban đêm. Tuy nhiên, các thuốc phải có thời gian bán huỷ ngắn để tránh gây tụt huyết áp buổi sáng. Sử dụng miếng dán nitroglycerin, liều 0,1–0,2 mg/hour khá an toàn và có thể bóc ra khi ngồi dậy. Tuy nhiên, nó không cải thiện được thải natri buổi đêm và có nguy cơ cao gây tụt huyết áp tư thế. Rối loạn chức năng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bàng quang trong SSTT thể Lewy thường phối hợp với tiểu đêm, tiểu gấp, có hoặc không tiểu tiện không tự chủ, và tăng phản xạ cơ bức niệu (detrusor). Hạn chế uống nước buổi tối có thể giúp cải thiện tình trạng đái đêm. Các thuốc có hoạt tính kháng cholinergic có thể được sử dụng để điều trị tiểu gấp, tiểu nhiều lần và tiện không tự chủ, nhưng có thể làm nặng thêm các rối loạn nhận thức.

Các nguy cơ khác bao gồm tụt huyết áp tư thế nếu dùng sớm trong ngày. Mặc dù các thuốc này có tác dụng với tăng phản xạ cơ bức niệu, nó có thể gây bí tiểu ở những bệnh nhân có giảm phản xạ cơ bức niệu hoặc bàng quang giãn, thường gặp ở những bệnh nhân teo đa hệ thống. Ngoài ra cũng cần thận trọng ở nam giới vì thường có phì đại tuyến tiền liệt hoặc tắc nghẽn cổ bàng quang. Không được dùng các thuốc kháng cholinergic ở những bệnh nhân này và phải dự phòng bí tiểu bằng thông bàng quang ngắt quãng.

Thông thường có thể điều trị táo bón bằng luyện tập và chế độ ăn ít nhất là hai bữa ăn có nhiều chất xơ mỗi ngày. Thuốc nhuận tràng như lactulose, liều 10–20 mg/ngày có thể giúp ích, nhưng đôi khi cần can thiệp cơ học với các trường hợp nặng. Kích thích cholinergic bằng các thuốc ức chế acetylcholinesterase được sử dụng để điều trị suy giảm nhận thức, có thể cải thiện tình trạng táo bón ở một số bệnh nhân.

Mặc dù rối loạn chức năng tự động đóng vai trò chính trong nhược dương, các yếu tố góp phần khác là trầm cảm và bất động vào buổi đêm. Việc điều trị cần tham khảo ý kiến chuyên gia tiết niệu. Liều thấp L-dopa có thể làm giảm bớt tình trạng bất động và tăng libido. Mặt khác, liều cao các thuốc dopaminergic có thể gây tăng tình dục quá mức và các hành vi bất thường. Nếu rối loạn về cảm xúc và trầm cảm phối hợp với rối loạn tình dục, có thể cân nhắc dùng các thuốc chống trầm cảm.

7. KẾT LUẬN

SSTT thể Lewy và bệnh Parkinson có SSTT là những nguyên nhân thường gặp gây rối loạn nhận thức, hành vi, cảm xúc, vận động và chức năng tự động ở người già. Bệnh phối hợp với sự tích luỹ thể Lewy trong các vùng dưới vỏ, limbic, và vỏ não mới, và có đặc điểm lâm sàng là SSTT tiến triển, hội chứng Parkinson, dao động nhận thức, và ảo giác thị giác. Sự có mặt của thể Lewy ngụ ý một kiểu hình riêng trên lâm sàng, đáp ứng tốt tiêu chuẩn chẩn đoán hiện nay, bất kể mối liên quan về thời gian giữa các triệu chứng vận động và nhận thức. Hiện nay, người ta bắt đầu hiểu rõ hơn về các bệnh thoái hoá thần kinh và thay đổi khái niệm bệnh thể Lewy từ một bệnh về vận động sang một bệnh có nhiều rối loạn thần kinh tâm thần, suy giảm nhận thức, lú lẫn từng lúc, và phát triển của SSTT. Khi chúng ta xác định rõ hơn các đặc điểm lâm sàng và nhận thức của SSTT thể Lewy và bệnh Parkinson có SSTT, hy vọng trong tương lai sẽ có các thuốc điều trị chọn lọc và hiệu quả hơn các hội chứng này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, et al: Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. Arch Neurol 56:595–601, 1999a
2. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al: Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:492–496, 1999b
3. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al: Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. Neurology 56:730–736, 2001a
4. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP: Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 16:184–191, 2001b
5. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol 60:387–392, 2003
6. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al: The rate of cognitive decline in Parkinson disease. Arch Neurol 61:1906–1911, 2004
7. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, et al: Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. J Clin Psychiatry 66:633–637, 2005
8. Almeida OP, Burton EJ, McKeith I, et al: MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 16:57–63, 2003
9. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
10. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al: Fluctuations in attention: PD dementia vs. DLB with parkinsonism. Neurology59:1714–1720, 2002a
11. Ballard CG, Court JA, Piggott M, et al: Disturbances of consciousness in dementia with Lewy bodies associated with alteration in nicotinic receptor binding in the temporal cortex. Conscious Cogn 11:461–474, 2002b

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

12. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, et al: Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. Neurology 52:1153–1158, 1999a

13. Barber R, Scheltens P, Gholkar A, et al: White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:66–72, 1999b

14. Barber R, Ballard C, McKeith IG, et al: MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. Neurology 54:1304–1309, 2000

15. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al: Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. Alzheimer Dis Assoc Disord 16:203–212, 2002

16. Boeve BF, Ferman TJ, Silber MH, et al: Sleep disturbances in dementia with Lewy bodies involve more than REM sleep behavior disorder. Neurology 60:A79–, 2003

17. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ: Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. Sleep Med 4:281–284, 2003a

18. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, et al: Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. Neurology 61:40–45, 2003b

19. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ: REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. J Geriatr Psychiatry Neurol 17:146–157, 2004

20. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, et al: Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. Arch Neurol 60:1745–1748, 2003

21. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al: Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. J Neurol 253:242–247, 2006

22. Bonini NM, Giasson BI: Snaring the function of alpha-synuclein. Cell 123:359–361, 2005

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

23. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24:197–211, 2003

24. Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, et al: Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. Neurology 64:1404–1410, 2005

25. Bradshaw JM, Saling M, Anderson V, et al: Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77:1129–1135, 2006

26. Briel RC, McKeith IG, Barker WA, et al: EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:401–403, 1999

27. Buchman VL, Adu J, Pinon LG, et al: Persyn, a member of the synuclein family, influences neurofilament network integrity. Nat Neurosci 1:101–103, 1998

28. Burn DJ: Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. Curr Opin Neurol 19:572–579, 2006

29. Chandra S, Gallardo G, Fernandez-Chacon R, et al: Alpha-synuclein cooperates with CSPalpha in preventing neurodegeneration. Cell 123:383–396, 2005

30. Chui HC, Mortimer JA, Slager U, et al: Pathologic correlates of dementia in Parkinson's disease. Arch Neurol 43:991–995, 1986

31. Cole NB, Murphy DD, Grider T, et al: Lipid droplet binding and oligomerization properties of the Parkinson's disease protein alpha-synuclein. J Biol Chem 277:6344–6352, 2002

32. Collerton D, Burn D, McKeith I, et al: Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 16:229–237, 2003

33. Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, et al: Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 15:55–66, 2003

34. Cousins DA, Burton EJ, Burn D, et al: Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study. Neurology 61:1191–1195, 2003

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

35. Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, et al: Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. Eur J Nucl Med 24:320–325, 1997

36. Edwards K, Royall D, Hershey L, et al: Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. Dement Geriatr Cogn Disord 23:401–405, 2007

37. Fenelon G, Goetz CG, Karenberg A: Hallucinations in Parkinson disease in the preL-dopa era. Neurology 66:93–98, 2006

38. Ferman TJ, Dickson DW, Graff-Radford N, et al: Early onset of visual hallucinations in dementia distinguishes pathologically confirmed Lewy body disease from Alzheimer disease. Neurology 60 (supple 5):A264, 2003

39. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al: DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. Neurology 62:181–187, 2004

40. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al: Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. Clin Neuropsychol 20:623–636, 2006

41. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al: Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. J Clin Psychiatry 63:513–515, 2002

42. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al: Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. Mov Disord 18:510–514, 2003

43. Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr, et al: The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. Am J Geriatr Psychiatry 6:31–41, 1998

44. Galasko D, Hansen LA, Katzman R, et al: Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. Arch Neurol 51:888–895, 1994

45. Galvin JE: Cognitive change in Parkinson disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 20:302–310, 2006

46. Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ: Synucleinopathies: clinical and pathological implications. Arch Neurol 58:186–190, 2001

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

47. Galvin JE, Pollack J, Morris JC: Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. Neurology 67:1605–1611, 2006

48. Gaspar P, Gray F: Dementia in idiopathic Parkinson's disease: a neuropathological study of 32 cases. Acta Neuropathol (Berl) 64:43–52, 1984

49. George JM, Jin H, Woods WS, et al: Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. Neuron 15:361–372, 1995

50. Han H, Weinreb PH, Lansbury PT Jr: The core Alzheimer's peptide NAC forms amyloid fibrils which seed and are seeded by beta-amyloid: is NAC a common trigger or target in neurodegenerative disease? Chem Biol 2:163–169, 1995

51. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM: Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. Brain 125:391–403, 2002

52. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, et al: Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. Ann Neurol 24:214–217, 1988

53. Henderson R, Kurlan R, Kersun JM, et al: Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 4:257–264, 1992

54. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, et al: Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. Exp Neurol 162:247–256, 2000

55. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, et al: Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. Neurology 65:1716–1722, 2005

56. Hu XS, Okamura N, Arai H, et al: 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology 55:1575–1577, 2000

57. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al: A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. Neurology 54:1596–1602, 2000

58. Jakes R, Spillantini MG, Goedert M: Identification of two distinct synucleins from human brain. FEBS Lett 345:27–32, 1994

59. Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, et al: Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. Mov Disord 21:337–342, 2006

60. Ji H, Liu YE, Jia T, et al: Identification of a breast cancer-specific gene, BCSG1, by direct differential cDNA sequencing. CancerRes 57:759–764, 1997

61. Johnson DK, Morris JC, Galvin JE: Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. Neurology 65:1232–1238, 2005

62. Kaufer DI: Pharmacologic therapy of dementia with Lewy bodies. J Geriatr Psychiatry Neurol 15:224–232, 2002

63. Kenny RA, Kalaria R, Ballard C: Neurocardiovascular instability in cognitive impairment and dementia. Ann N Y Acad Sci 977:183–195, 2002

64. Kenny RA, Shaw FE, O'Brien JT, et al: Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75:966–971, 2004

65. Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB: Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. Neurology 47:1148–1152, 1996

66. Kovari E, Gold G, Herrmann FR, et al: Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. Acta Neuropathol 106:83–88, 2003

67. Krüger R, Kuhn W, Muller T, et al: Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. Nat Genet 18:106–108, 1998

68. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al: In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. Ann Neurol 40:399–410, 1996

69. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, et al: Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. Arch Neurol 54:982–986, 1997

70. Lai YY, Siegel JM: Physiological and anatomical link between Parkinson-like disease and REM sleep behavior disorder. Mol Neurobiol 27:137–152, 2003

71. Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, et al: L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

sensitive to frontal lobe dysfunction. Psychopharmacology (Berl) 107:394–404, 1992

72. Lavedan C, Leroy E, Dehejia A, et al: Identification, localization and characterization of the human gamma-synuclein gene.Hum Genet 103:106–112, 1998

73. Lees AJ, Smith E: Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. Brain 106 (part 2):257–270, 1983

74. Leroi I, Brandt J, Reich SG, et al: Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry 19:1–8, 2004

75. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ: Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. Neurology 39:557–561, 1989

76. Levy G, Tang MX, Cote LJ, et al: Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. Neurology 55:539–544, 2000

77. Levy G, Schupf N, Tang MX, et al: Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. Ann Neurol 51:722–729, 2002

78. Liberini P, Valerio A, Memo M, et al: Lewy-body dementia and responsiveness to cholinesterase inhibitors: a paradigm for heterogeneity of Alzheimer's disease? Trends Pharmacol Sci 17:155–160, 1996

79. Lippa CF, Smith TW, Swearer JM: Alzheimer's disease and Lewy body disease: a comparative clinicopathological study. Ann Neurol 35:81–88, 1994

80. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al: DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. Neurology 68:812–819, 2007

81. Litvan I, Mohr E, Williams J, et al: Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54:25–29, 1991

82. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, et al: Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. Neurology 48:376–380, 1997

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

83. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, et al: Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:178–183, 1998

84. Maidment I, Fox C, Boustani M: Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. Cochrane Database Syst Rev 1:CD004747, 2006

85. Marti MJ, Tolosa E, Campdelacreu J: Clinical overview of the synucleinopathies. Mov Disord 18 (suppl 6):S21–S27, 2003

86. Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, et al: N-isopropyl-p-123I iodoamphetamine single photon emission computed tomography study of Parkinson's disease with dementia. Intern Med 44:1046–1050, 2005

87. McKeith IG: Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia, and Lewy body dementia. Neurol Clin 18:865–902, 2000

88. McKeith IG, Fairbairn A, Perry R, et al: Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. BMJ 305:673–678, 1992a

89. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, et al: Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). Psychol Med 22:911–922, 1992b

90. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, et al: The clinical diagnosis and misdiagnosis of senile dementia of Lewy body type (SDLT). Br J Psychiatry 165:324–332, 1994

91. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 47:1113–1124, 1996

92. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al: Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology 54:1050–1058, 2000a

93. McKeith IG, Del Ser T, Spano P, et al: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 356:2031–2036, 2000b

94. McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, et al: Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord 18:94–100, 2004

95. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 65:1863–1872, 2005

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

96. Meco G, Bonifati V, Cusimano G, et al: Hallucinations in Parkinson disease: neuropsychological study. Ital J Neurol Sci 11:373–379, 1990

97. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS: Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. Biol Psychiatry 34:465–470, 1993

98. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al: Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 66:996–1002, 2006

99. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, et al: The role of L-dopa in the management of dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:1200–1203, 2005

100. Molloy SA, Rowan EN, O'Brien JT, et al: Effect of L-dopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77:1323–1328, 2006

101. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, et al: Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol 49:1253–1258, 1992

102. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, et al: Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies. Arch Neurol 57:489–493, 2000

103. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, et al: Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. Neurology 63:2091–2096, 2004

104. Murphy DD, Rueter SM, Trojanowski JQ, et al: Synucleins are developmentally expressed, and alpha-synuclein regulates the size of the presynaptic vesicular pool in primary hippocampal neurons. J Neurosci 20:3214–3220, 2000

105. Nakajo S, Shioda S, Nakai Y, et al: Localization of phosphoneuroprotein 14 (PNP 14) and its mRNA expression in rat brain determined by immunocytochemistry and in situ hybridization. Brain Res Mol Brain Res 27:81–86, 1994

106. Ninkina NN, Alimova-Kost MV, Paterson JW, et al: Organization, expression and polymorphism of the human persyn gene. Hum Mol Genet 7:1417–1424, 1998

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

107. Okereke CS, Kirby L, Kumar D, et al: Concurrent administration of donepezil HCl and L-dopa/carbidopa in patients with Parkinson's disease: assessment of pharmacokinetic changes and safety following multiple oral doses. Br J Clin Pharmacol 58:41–49, 2004

108. Orskov L, Jakobsen J, Dupont E, et al: Autonomic function in parkinsonian patients relates to duration of disease. Neurology 37:1173–1178, 1987

109. Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, et al: Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. Brain 116:1159–1175, 1993

110. Padovani A, Costanzi C, Gilberti N, et al: Parkinson's disease and dementia. Neurol Sci 27 (suppl 1):S40–S43, 2006

111. Paleologou KE, Irvine GB, El-Agnaf OM: Alpha-synuclein aggregation in neurodegenerative diseases and its inhibition as a potential therapeutic strategy. Biochem Soc Trans 33:1106–1110, 2005

112. Perry E, Walker M, Grace J, et al: Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? Trends Neurosci 22:273–280, 1999

113. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, et al: Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. Neuroreport 5:747–749, 1994

114. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, et al: Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. Brain 122 (part 8):1449–1468, 1999

115. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 276:2045–2047, 1997

116. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, et al: Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:720–724, 2003

117. Ramakrishnan M, Jensen PH, Marsh D: Alpha-synuclein association with phosphatidylglycerol probed by lipid spin labels. Biochemistry 42:12919–12926, 2003

118. Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al: Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:934–939, 2005

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

119. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN: Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. Neurology 65:481–482, 2005

120. Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, et al: Neuronal loss in the substantia nigra in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease in relation to extrapyramidal symptoms and dementia. Prog Clin Biol Res 317:325–332, 1989

121. Rippon GA, Marder KS: Dementia in Parkinson's disease. Adv Neurol 96:95–113, 2005

122. Rodriguez-Fernandez A, Gomez-Rio M, Carnero C, et al: Regional cerebral blood flow in patients with dementia with Lewy bodies. Neurobiol Aging 19:S205, 1998

123. Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, et al: The use of memantine in dementia with Lewy bodies. J Alzheimers Dis 7:285–289, 2005

124. Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, et al: A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. Brain 111:695–718, 1988

125. Salmon DP, Galasko D, Hansen LA, et al: Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. Brain Cogn 31:148–165, 1996

126. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW: Visual hallucinations associated with Parkinson disease. Arch Neurol 53:1265–1268, 1996

127. Sano M, Stern Y, Williams J, et al: Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. Arch Neurol 46:1284–1286, 1989

128. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al: Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63:584–589, 1997

129. Sharon R, Bar-Joseph I, Mirick GE, et al: Altered fatty acid composition of dopaminergic neurons expressing alpha-synuclein and human brains with alpha-synucleinopathies. J Biol Chem 278:49874–49881, 2003

130. Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, et al: Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain SPECT. Dement Geriatr Cogn Disord 20:25–30, 2005

131. Spillantini MG, Divane A, Goedert M: Assignment of human alpha-synuclein (SNCA) and beta-synuclein (SNCB) genes to chromosomes 4q21 and 5q35. Genomics 27:379–381, 1995

132. Stern Y, Mayeux R, Rosen J, et al: Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movement. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46:145–151, 1983

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

133. Stern Y, Richards M, Sano M, et al: Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. Arch Neurol 50:1040–1045, 1993

134. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, et al: Islington study of dementia subtypes in the community. Br J Psychiatry 180:270–276, 2002

135. Summerfield C, Gomez-Anson B, Tolosa E, et al: Dementia in Parkinson disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. Arch Neurol 59:1415–1420, 2002

136. Surguchov A, Palazzo RE, Surgucheva I: Gamma synuclein: subcellular localization in neuronal and non-neuronal cells and effect on signal transduction. Cell Motil Cytoskeleton 49:218–228, 2001

137. Taki J, Yoshita M, Yamada M, et al: Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. Ann Nucl Med 18:453–461, 2004

138. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al: Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. Neurology 54:407–411, 2000

139. Tobe T, Nakajo S, Tanaka A, et al: Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel brain-specific 14-kDa protein. J Neurochem 59:1624–1629, 1992

140. Touchon J, Bergman H, Bullock R, et al: Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. Curr Med Res Opin 22:49–59, 2006

141. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al: Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a metaanalysis. JAMA 289:210–216, 2003

142. Walker Z, Grace J, Overshot R, et al: Olanzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. Int J Geriatr Psychiatry 14:459–466, 1999

143. Wechsler DA: Manual: Wechsler Memory Scale-III. New York: Psychological Corporation, 1991

144. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, et al: The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. Neurology 43:986–991,1993

THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 11

ĐIỀU TRỊ BỆNH ALZHEIMER VÀ SUY GIẢM NHẬN THỨC NHẸ

Ths. Phan Việt Sinh
PGS.TS. Phạm Thắng

Trong chương này chúng ta xem xét những thuốc hiện đang được chấp nhận tại Mỹ để điều trị hội chứng nhận thức của sa sút trí tuệ. Chưa có thuốc nào trong số đó được chấp thuận cho điều trị suy giảm nhận thức nhẹ (mild cognitive impairment – MCI), nhưng nhiều thầy thuốc điều trị các trường hợp này bằng các thuốc vốn được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer. Chúng ta thảo luận cơ bản trên những thuốc đã có những nghiên cứu mù đôi, có đối chứng, nhưng một số ít thuốc được sử dụng rộng rãi nhưng có ít bằng chứng cho thấy chúng có hiệu quả. Người ta nhận thấy rằng mục đích cơ bản của các thuốc là cải thiện tình trạng suy giảm nhận thức, nhưng nó còn có tác dụng lên các triệu chứng tâm thần và hành vi (Cummings 2000). Trong chương này, chúng tôi trình bày tác dụng của các thuốc được sử dụng trong điều trị các bệnh Alzheimer, trên cả các triệu chứng nhận thức lẫn hành vi.

1. CÁC NGUYÊN LÝ CHUNG

Sử dụng thuốc hợp lý để điều trị suy giảm nhận thức được hỗ trợ bởi các yếu tố: chẩn đoán chính xác nguyên nhân các triệu chứng, nắm được tiền sử, kể cả tiền sử dùng thuốc, có đơn hoặc không, khám thực thể và thần kinh để phát hiện các nguyên nhân có thể điều trị được của suy giảm nhận thức như: nhiễm khuẩn đường niệu hay suy giáp. Cũng cần cân nhắc các bệnh kèm theo có thể ảnh hưởng đến việc sử dụng các thuốc thường được chỉ định trong điều trị SSTT, như loét dạ dày, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, loạn nhịp tim. Tiền sử bệnh tật, cũng như các yếu tố về tâm lý và xã hội cũng quan trọng vì chúng có thể là yếu tố khởi phát các triệu chứng hiện tại, ví dụ như sự thay đổi môi trường sống, như trong trường hợp sau đây:

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trường hợp1

Con dâu của bà J., một phụ nữ cao tuổi mắc bệnh Alzheimer đang tham gia vào một nghiên cứu về cải thiện nhận thức, gọi điện và nói rằng ban đầu bệnh nhân đáp ứng rất tốt với thuốc nhưng sau đó đáp ứng đột ngột giảm đi. Khi được hỏi chuyện gì đã xảy ra thì cô đó nói với bác sĩ rằng bà J. đang sống cùng vợ chồng cô được khoảng 1 tháng. Một hôm, họ đưa bà về nơi trước đây bà đã sống để lấy thêm một số đồ đạc cá nhân. Khi ở đó, bà J. đột ngột trở nên lú lẫn và không nhận ra con trai nữa. Họ đưa bà trở về nhà mình, bà ngồi trên giường và khóc gọi mẹ. Bác sĩ đảm bảo với cô con dâu rằng bà J. đã đáp ứng quá mạnh với sự kích thích cảm xúc do việc bỏ nơi sống và các thói quen trước đây, và sau một đến hai ngày thì các triệu chứng của bà có thể sẽ tốt lên. Sáng hôm sau, cô con dâu gọi điện và nói rằng mọi việc đã trở lại như cũ.

Nhiều tình trạng bệnh lý có thể làm nặng thêm sự suy giảm nhận thức trong SSTT. Điều này đặc biệt quan trọng ở các bệnh nhân SSTT giai đoạn muộn, khi họ không có khả năng mô tả các triệu chứng thực thể của các bệnh, ví dụ như nhiễm trùng đường niệu, viêm khớp, xẹp đốt sống,... Sau khi đã loại bỏ hoặc điều trị các tình trạng bệnh có thể gây khởi phát hoặc làm nặng thêm suy giảm nhận thức, thầy thuốc cần đánh giá lại các liệu pháp điều trị mà bệnh nhân đang sử dụng để tìm ra các thuốc có thể gây lú lẫn hay thay đổi khí sắc. Trong một số trường hợp, việc dừng điều trị hay giảm liều các thuốc này có thể có tác dụng hơn là bổ sung thêm các thuốc làm tăng khả năng nhận thức.

Một số loại thuốc không nên sử dụng hoặc sử dụng với liều tối thiểu để điều trị triệu chứng các bệnh nền của bệnh nhân. Ví dụ, ở bệnh nhân Alzheimer, điển hình có thiếu cholinergic làm cho họ đặc biệt nhạy cảm với tác dụng giảm tri giác của các thuốc kháng cholinergic hay các thuốc có tác dụng phụ kháng cholinergic. Chống chỉ định sử dụng thuốc kháng histamin diphenhydramine (Benadryl) với mục đích an thần cũng như các thuốc chống trầm cảm kháng cholinergic mạnh như amitriptilin (Elavil). Những thuốc giảm co bóp bàng quang như oxybutynin (Ditropan) và tolterodin (Detrol) mặc dù về cơ bản là có tác dụng cholinergic ngoại vi, nhưng có thể có tác dụng trên trung ương nên cần thận trọng khi sử dụng (Katz và cs. 1998; Womack và Heilman, 2003). Thầy thuốc điều trị bệnh nhân SSTT giai đoạn cuối thường phải cân nhắc giữa tác dụng có hại của thuốc lên nhận thức với hiệu quả điều trị bệnh tiểu tiện không tự chủ. Đôi khi Arginine vasopressin được thay thế các thuốc kháng cholinergic để điều trị tiểu tiện không tự chủ và hạn chế tác dụng phụ trên nhận thức.

2. CÁC THUỐC TĂNG CƯỜNG HOẠT TÍNH HỆ CHOLINERGIC

Các tiền chất của acetylcholine, các chất giống choline và các chất ức chế cholinesterase đã được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer. Việc sử dụng này

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dựa trên sự nhận xét rằng các neuron cholinergic giảm chọn lọc trong bệnh Alzheimer (Davies và Maloney 1976) và tác dụng gây hại trên trí nhớ của các thuốc kháng cholinergic và các thuốc giống cholin. Ví dụ Drachman và Leavitt (1974) thấy rằng scopolamine làm giảm dự trữ thông tin trong trí nhớ xa và khả năng hồi tưởng và phục hồi từ trí nhớ xa, tương tự như sự suy giảm xảy ra ở quá trình lão hoá bình thường. Tác dụng của scopolamin trên trí nhớ có thể được phục hồi bằng physostigmin (Granacher và Baldessarini 1976). Ngoài ra, physostigmin có tác dụng cải thiện trí nhớ trực tiếp khi được điều chỉnh liều một cách cẩn thận ở người (Davies và cs. 1987). Trên cơ sở các nghiên cứu này, ba hướng tiếp cận đã được nghiên cứu để tăng dẫn truyền cholinergic, gồm: tăng các chất nền để sinh tổng hợp acetylcholin, sử dụng các chất giống cholin để tăng cường hoạt động acetylcholin, và ức chế quá trình giáng hoá acetylcholine để kéo dài tác dụng của nó tại thụ thể. Tuy nhiên, Davies và cs. (1999) thấy rằng hoạt động của các enzym hệ cholinergic là choline acetyltransferase và acetylcholinesterase ở chín vùng của vỏ não của những người mắc Alzheimer không có sự khác biệt so với nhóm chứng cho đến khi nhóm người mắc bệnh có các biểu hiện lâm sàng nặng (điểm từ 3 đến 5 trên thang CDR) (Hughes và cs. 1982). Vì vậy người ta cho rằng các thuốc ức chế cholinesterase có thể hiệu quả hơn ở những bệnh nhân nặng.

2.1. Các tiền chất của acetylcholine

Acetylcholine được sản xuất ở não bằng cách acetyl hoá chất cholin thông qua tác dụng của enzym choline acetyltransferase và coenzym A. Ban đầu, trong các thử ngiệm bổ sung chất lecithin (có thành phần cấu tạo cơ bản là phosphatidylcholine) thấy không có tác dụng, làm bệnh nhân có mùi hôi và không cải thiện chức năng nhận thức. Gần đây người ta thấy rằng cơ chế vận chuyển tích cực khó làm tăng cao nồng độ các tiền chất trong não. Có rất ít bằng chứng cho thấy lecithin hay phosphatidylcholin có hiệu quả trong việc cải thiện suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer.

Tương tự như vậy, acetyl-L-carnitine ở Italy được sử dụng để điều trị suy giảm nhận thức, ở Mỹ được cung ứng dưới dạng thực phẩm bổ sung. Đó là một chất tự nhiên có thể giúp cho sự tạo thành acetyl coenzym A hay acetylcholin. Nó đã được sử dụng trong bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu. Trong một nghiên cứu trong 1 năm có đối chứng ở những người bệnh Alzheimer từ nhẹ đến trung bình, ở liều 3g mỗi ngày, không thấy có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (Thal và cs. 1996). Trong một phân tích phụ thấy rằng những bệnh nhân phát bệnh sớm có khả năng cải thiện tốt hơn những bệnh nhân phát bệnh muộn. Một nghiên cứu tiếp theo trên các đối tượng khởi phát bệnh sớm đã bị huỷ bỏ do có khó khăn trong vấn đề chọn đối tượng đưa vào nghiên cứu.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2. Các chất giống cholin

Carbachol, một chất đồng vận thụ thể muscarin trực tiếp đã được thử nghiệm điều trị bệnh Alzheimer nhưng gây buồn nôn và nôn rất mạnh. Người ta cho rằng, các thuốc khác như milameline và xanomeline có tính chọn lọc cao hơn đối với phân nhóm thụ thể muscarin có thể sẽ gây ít tác dụng phụ hơn. Các thử nghiệm với các hoạt chất này cho thấy hiệu quả rất khiêm tốn trên nhận thức và hành vi, ngược lại bệnh nhân hay gặp các tác dụng phụ như vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, đi ngoài và ngất. Sự tiếp cận các chất giống cholin để điều trị bệnh Alzheimer đã bị huỷ bỏ do độc tính của thuốc, trong đó có chất đồng vận cholinergic là oxotreomorine gây trầm cảm.

2.3. Các thuốc kháng cholinesterase

Các thuốc kháng cholinesterase (bảng 11.1) có tác dụng cải thiện tốt nhất khả năng nhận thức trong bệnh Alzheimer. Các thuốc trong nhóm này gồm: tacrin(Cognex) được giới thiệu năm 1993, donepezil (Aricept) năm 1997, rivastigmin (Exelon) năm 2000 và galantamine (Reminyl/Razadyne) năm 2001. Cả bốn thuốc trên đều ức chế có hồi phục acetylcholinesterase. Rivastigmin còn ức chế có hồi phục butyrylcholinesterase; galantamin còn có tác dụng trong việc điều chỉnh các thụ thể nicotinic. Tác dụng điều trị cũng như tác dụng phụ của tất cả các thuốc này rất giống nhau, ngoại trừ tacrin gây độc với gan. Mặc dù hệ cholinergic đóng vai trò chính trong việc mã hoá trí nhớ, tác dụng của các thuốc kháng cholinesterase trong bệnh Alzheimer thể hiện tổng quát hơn, làm tăng chức năng điều hành cũng như trí nhớ, và cải thiện một cách tích cực mối tương tác phức tạp giữa các hệ cholinergic, noradrenergic và dopaminergic (Robbins và Roberts 2007). Điều này được chứng minh bởi kết quả nghiên cứu cohort so sánh 65 người điều trị bệnh Alzheimer bằng các thuốc ức chế cholinesterase so sánh với một số lượng tương đương những người không được điều trị, thấy rằng ở nhóm được điều trị hơn 1 năm ít có sự giảm thực hiện chức năng trong các hoạt động hàng ngày, nhận thức chung và tất cả các điểm phụ của thang điểm đánh giá tốc độ sa sút trí tuệ (Dementia Rating Scale) (Mattis 2005) ngoại trừ trí nhớ.

BẢNG 11.1. Liều dùng của các thuốc kháng cholinesterase

Tên generic	Tên thương mại	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều đơn tối ưu (mg)	Tần suất sử dụng
Tacrine	Cognex	40	40	4 lần/ngày
Donepezil	Aricept	5	10	mỗi sáng
Rivastigmine	Exelon	3	6	2 lần/ngày (trong bữa ăn)
	Exelon patch	4,6	9,5	mỗi sáng
Galantamine	Razadyne	8	8-12	2 lần/ngày
	Reminyl	8	24	nt

Ghi chú: Liều dùng nên được tăng sau ít nhất 4 tuần

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.3.1. Tacrine

Là một dẫn chất của aminoacridine, được đưa ra thị trường vào năm 1993 với tên thương mại là Cognex. Đây là thuốc đầu tiên ở Mỹ được chấp nhận để điều trị bệnh Alzheimer dựa trên các bằng chứng. Nghiên cứu then chốt đưa tới sự chấp thuận trên được tiến hành theo phương pháp mù đôi, có đối chứng kéo dài 30 tuần. Theo đó chỉ có 40% số bệnh nhân được điều trị trong nhóm sử dụng liều đích 160 mg/ngày đạt được một sự cải thiện lâm sàng, và chỉ 27% trong số này có thể đạt được và duy trì liều này đến cuối nghiên cứu. Do đó chỉ có 12% số bệnh nhân được bắt đầu điều trị từ ban đầu có sự cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng. Tacrin cần sử dụng 4 lần mỗi ngày với liều dao động từ 40 mg tới 160 mg để đạt được tác dụng tối đa và cần theo dõi chức năng gan định kỳ, đặc biệt trong giai đoạn chỉnh liều ban đầu. Những bệnh nhân tiếp tục dùng liều ≥ 80 mg/ngày trong 2 năm cũng không cải thiện hơn so với nhóm dung liều thấp hơn về mặt dễ chăm sóc (tỷ số chênh là 2,7 đối với liều ≥80 mg/ngày và 2,8 đối với liều >120 mg/ngày) (Knopman và cs 1996). Khó phân tích kết quả này do các sai số nhiễu (Knopman và cs 1998). Do những hạn chế của thuốc về độ dung nạp, số lần dùng và cần theo dõi chặt chẽ nên tacrine đã không còn được sử dụng.

2.3.2. Donepezil

Đây là một thuốc ức chế có hồi phục acetylcholinesterase có nhân piperidine, được đưa ra thị trường với tên Aricept từ năm 1997. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương 2 đến 4 giờ sau khi uống, sinh khả dụng đạt 100% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Tỷ lệ thuốc gắn với protein đạt trên 90%. Nồng độ huyết tương tăng tuyến tính với tăng liều dùng. Nửa đời của thuốc là xấp xỉ 70 giờ. Với liều 5 mg/ngày, donepezil gây ra sự ức chế 64% cholinesterase trong hồng cầu (Crismon 1998). Có một sự tương quan giữa tác dụng trên nhận thức của donepezil và mức độ ức chế cholinesterase trong huyết tương, nhưng mức độ ức chế acetylcholinesterase đạt tới trạng thái ổn định ở nồng độ huyết tương lớn hơn 50 ng/ml (Rogers và Friedhoff 1996). Tuy nhiên những nghiên cứu gần đây cho rằng nồng độ chất ức chế cholinesterase trong não có thể chậm và thấp hơn trong hồng cầu hay huyết tương. Trong một nghiên cứu then chốt đầu tiên được tiến hành theo phương thức mù đôi, có đối chứng kéo dài 24 tuần, khoảng 80% số bệnh nhân sử dụng liều 5 mg hay 10 mg donepezil thấy không có sự suy giảm hơn về nhận thức ở ít nhất một lần theo dõi theo thang điểm ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) (Rosen và cs. 1984) so với 42% ở nhóm chứng (Roger và cs 1998). Đánh giá chức năng toàn bộ có xấp xỉ 25% nhóm được điều trị bằng donepezil (5 hoặc 10 mg) được cải thiện so với 11% của nhóm chứng. Nói chung tác dụng của thuốc là giúp bệnh nhân duy trì được các chức năng ở giới hạn nền trong 24 tuần, trong khi nhóm dùng giả dược có sự suy giảm xuống dưới mức nền.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi lớn được tiến hành với donezepil trong 48 tuần, loại những bệnh nhân nhóm mù của nghiên cứu nếu có giảm các hoạt động trong cuộc sống hàng ngày. Khi kết thúc nghiên cứu, có 51% số bệnh nhân mắc Alzheimer không có thay đổi các hoạt động trong sinh hoạt so với 36% ở nhóm chứng (Mohs và cs. 2001). Một nghiên cứu khác có tên là Nordic điều trị các bệnh nhân Alzheimer nhẹ đến trung bình trong 1 năm với liều tối ưu 5 mg hoặc 10 mg được tiến hành ngẫu nhiên, mù đôi (Winblad và cs 2006b). Trong nghiên cứu này, donepezil duy trì điểm MMSE (Mini-Mental State Examination) (Folstein và cs. 1975) gần giống mức ban đầu trong khi ở nhóm chứng thì có giảm. Nghiên cứu có đối chứng dài nhất (Courtney và cs. 2004) được tiến hành trong 3 năm. Ở nghiên cứu này, vào lúc kết thúc nghiên cứu, điểm MMSE của nhóm sử dụng donepezil cao hơn 0,8 điểm so với nhóm chứng, nhưng không có sự khác biệt về điểm trong thang điểm đánh giá tàn phế hay tỷ lệ bệnh nhân phải đưa vào các cơ sở chăm sóc.

Trong một báo cáo về điều trị bằng donepezil trong 144 tuần thấy rằng, trung bình điểm nhận thức của những bệnh nhân, sử dụng liều 10 mg/ngày, được duy trì trên mức cơ bản trong 51 tuần (Doody và cs. 2001). Tuy nhiên, nhận xét này có giá trị hạn chế vì nó chỉ bao gồm các bệnh nhân đáp ứng với điều trị.

Một số báo cáo cho rằng donepezil có giá trị ở bệnh nhân Alzheimer giai đoạn muộn (Feldman và cs. 2005). Một nghiên cứu tiến hành trong 24 tuần ở các đối tượng trong nhà dưỡng lão và sử dụng donezepil 10 mg/ngày so sánh với nhóm chứng (Winblad và cs 2006a). Các đối tượng này có điểm MMSE từ 1 đến 10 lúc tham gia nghiên cứu, được phân vào nhóm dùng thuốc là 128 và nhóm chứng là 120 bệnh nhân. Có 95 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu ở nhóm dùng thuốc và 99 bệnh nhân ở nhóm chứng. Sau 24 tuần, các bệnh nhân ở nhóm dùng thuốc có sự cải thiện nhiều hơn về điểm số trong trắc nghiệm đánh giá chức năng nhận thức và giảm ít hơn trong trắc nghiệm đánh giá hoạt động sinh hoạt hàng ngày so với nhóm chứng. Sự khác biệt là nhỏ nhưng có ý nghĩa. Một nghiên cứu cũng được tiến hành trong 24 tuần gồm các bệnh nhân có điểm MMSE từ 1 đến 12. Trong số này, 176 đối tượng được phân vào nhóm sử dụng donezepil 10 mg/ngày, nhóm chứng có 167 (Black và cs. 2007). Không có sự cải thiện các hoạt động sinh hoạt hàng ngày nhưng có sự thay đổi nhỏ, có ý nghĩa thống kê trong trắc nghiệm đánh giá nhận thức và trắc nghiệm tổng quát ở nhóm sử dụng donezepil.

Các tác dụng phụ phổ biến nhất được ghi nhận gồm: buồn nôn, nôn, đi ngoài, chuột rút (do tác dụng nicotinic), kích thích nhẹ, gặp ác mộng ban đêm. Những tác dụng phụ khác ít gặp hơn của donezepil gồm các tác dụng kích thích muscarinic giống choline như: tiểu gấp hay tiểu không tự chủ, vã mồ hôi, chảy nước mũi và ngất. Các tác dụng phụ trên đường dạ dày ruột thường hay

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

gặp hơn nhưng chỉ tạm thời và hết khi ngừng thuốc hay giảm liều. Ở liều 10 mg/ngày có sự tăng chút ít về hiệu quả điều trị nhưng không làm tăng tác dụng phụ. Liều chuẩn từ 5 mg đến 10 mg thường đạt được sau 4-6 tuần điều trị, tăng liều sớm hơn thường gây tăng tác dụng phụ. Trên in vitro, donezepil có ái lực yếu với CYP2D6 và 3A4 và ít gây ra các tương tác thuốc – thuốc. Mặc dù nhà sản xuất đề nghị sử dụng thuốc trước khi đi ngủ, tác dụng kích thích của thuốc (gồm cả gây ác mộng) có thể được hạn chế nếu dùng thuốc vào buổi sáng. Mặc dù không được sự chấp thuận của cơ quan quản lý thuốc nhưng một số thầy thuốc đã tăng liều tới 15 hay 20 mg/ngày ở các bệnh nhân mà bệnh có diễn tiến nặng thêm. Bệnh nhân và người nhà cần được cảnh báo rằng khi tăng liều, bên cạnh việc tăng cải thiện các triệu chứng nhận thức thì tác dụng phụ của thuốc cũng tăng theo.

2.3.3. Rivastigmine

Thuốc có cấu trúc carbamat, được lưu hành với tên thương mại là Exelon. Thuốc có tác dụng ức chế có hồi phục cả acetylcholinesterase và butyrylcholinesterase. Thuốc được hấp thu nhanh khi dùng đường uống, sinh khả dụng đạt 36% và tỷ lệ gắn protein là 40%. Nửa đời thải trừ xấp xỉ 2 giờ. Nó liên kết kiểu đồng hoá trị với cholinesterase và khi phức hợp này phân huỷ sẽ chuyển rivastigmin thành dạng bất hoạt ở vị trí tác dụng, phức hợp này không bị chuyển hoá ở gan (Jann 2000). Tác dụng của rivastigmin phụ thuộc vào liều. Một nghiên cứu có đối chứng, mù đôi về sử dụng thuốc cho bệnh nhân Alzheimer, liều 1-4 mg/ngày và 6-12 mg/ngày so sánh với nhóm chứng, tiến hành trong 26 tuần với 699 bệnh nhân. Liều dùng được điều chỉnh hàng tuần cho đến khi đạt được liều tối đa có thể dung nạp. Trong nhóm chứng và nhóm sử dụng liều thấp tỷ lệ bỏ cuộc là 15%, trong khi tỷ lệ này ở nhóm sử dụng liều cao là 35%. Chỉ 55% số người ở nhóm sử dụng liều cao đạt được liều tối đa của thuốc là 12 mg/ngày. Sau 26 tuần, nhóm sử dụng thuốc với liều cao khác nhóm chứng gần 5 điểm trên thang ADAS-Cog và cao hơn 1 điểm so với mức ban đầu. Cũng sau 26 tuần, nhóm sử dụng liều cao tăng thêm 0,3 điểm so với ban đầu trên thang MMSE, trong khi nhóm chứng giảm 0,79 điểm. Trên thang điểm ADL thấy rằng 25% số bệnh nhân sử dụng liều cao có cải thiện tình trạng có ý nghĩa về lâm sàng so với ở nhóm chứng là 15%. Không có sự khác nhau về kết quả giữa nhóm sử dụng liều thấp và nhóm chứng. Rösler và cs (1999) thực hiện một nghiên cứu song song có đối chứng, mù đôi lớn thấy rằng tỷ lệ bỏ cuộc tương tự ở nhóm sử dụng liều cao. Một nghiên cứu sự dụng liều cao cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm sử dụng thuốc liều cao đạt được sự cải thiện có ý nghĩa (đạt 4 điểm trên thang ADAS-Cog vào lúc kết thúc so với trước nghiên cứu) (24% so với 16%). Ở những bệnh nhân hoàn thành 26 tuần nghiên cứu, tỷ lệ này là 29% so với 19%. Tỷ lệ gặp phải các tác dụng phụ liên quan tới điều trị tăng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

khi tăng liều và giảm khi giảm liều rivastigmin ở cả hai nghiên cứu. Các tác dụng phụ phổ biến nhất là cholinergic, gồm: buồn nôn, nôn, đi ngoài và chán ăn. Buồn nôn và nôn xảy ra nhiều nhất trong giai đoạn dò liều.

Rivastigmine được nhà phát minh bào chế dạng viên nang hàm lượng 1,5; 3; 4,5 và 6 mg. Thuốc được sử dụng 2 lần mỗi ngày, uống trong bữa ăn. Khuyến cáo ban đầu của nhà sản xuất là khoảng cách tối thiểu giữa các lần điều chỉnh liều là 2 tuần, cho tới khi đạt liều 6 mg, hai lần mỗi ngày. Tuy nhiên kinh nghiệm lâm sàng cho thấy khoảng cách giữa các lần điều chỉnh liều là 4 tuần thì tác dụng phụ sẽ ít hơn, và thuốc nên được dùng sau bữa ăn chính. Ngay cả khi thận trọng như vậy, thuốc vẫn gây nhiều tác dụng phụ như buồn nôn, nôn và ỉa chảy nên thường phải giảm liều, và đa số bệnh nhân không đạt được liều 12 mg/ngày. Vì lý do này mà dạng bào chế miếng dán da đang được phát triển. Trong một nghiên cứu giả kép, có đối chứng, mù kép vơi hơn 1000 bệnh nhân Alzheimer từ nhẹ đến trung bình thấy rằng 80% số bệnh nhân dung nạp với mức liều trung bình là miếng dán 9,5 mg/24 giờ, mức tương đương sinh học với viên nang 6mg, ngày hai lần. Nhóm sử dụng miếng dán có ít tác dụng phụ cholinergic đường dạ dày ruột hơn 2/3 so với nhóm dùng viên nang. Miếng dán da tác dụng 24 giờ được làm với hàm lượng 4,6 mg và 9,5 mg (Cummings và Winblad 2007). Dạng bào chế này ít gây tác dụng phụ trên đường dạ dày ruột hơn và cũng ít khi gây ra kích ứng da. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy việc chuyển từ dạng viên nang sang dạng miếng dán không nên trì hoãn giữa uống 1,5-3 mg ngày 2 lần sang miếng dán 4,6 mg. Với các bệnh nhân dùng liều 4,5-6 mg ngày 2 lần nên được chuyển sang miếng dán 9,5 mg. Trong thực tế lâm sàng, việc sử dụng miếng dán rivastigmin thay thế cho viên nang đang trở nên phổ biến.

2.3.4. Galantamine

Galantamine là một alkaloid chiết xuất từ cây giọt tuyết (còn có tên khác là cây bạch đầu ông) và được đưa ra thị trường với tên thương mại là Reminyl hay Razadyne. Thuốc ức chế chọn lọc và có hồi phục acetylcholinesterase (Bores và cs 1996). Nó còn thúc đẩy đáp ứng của thụ thể nicotinic đối với acetylcholine. Kích thích dẫn truyền thần kinh nicotinic cholinergic có thể tăng giải phóng acetylcholine (Albuquerque và cs 1997). Đây là nguyên lý quan trọng cho việc điều trị bệnh nhân Alzheimer có sự giảm rõ rệt các thụ thể acetylcholin nicotinic của vỏ não (Court và cs 2001). Tuy nhiên không có bằng chứng cơ chế này góp phần vào những tác dụng điều trị ghi nhận được của galantamine.

Galantamine được hấp thu tốt và sinh khả dụng đạt khoảng 90%. Thuốc có thời gian bán huỷ giai đoạn cuối là 7 giờ và có các thông số dược động học

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

theo đường thẳng trong khoảng liều 8-32 mg/ngày. Tỷ lệ gắn protein là 18%. Thuốc được chuyển hoá bởi các isoenzym P450 của gan và bằng liên hợp glucuronic, một phần được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi.

Raskind và cs (2000) tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng trong 6 tháng với 636 bệnh nhân bị Alzheimer từ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên hoặc vào nhóm chứng hoặc vào nhóm sử dụng galantamin liều từ 24-32 mg/ngày. Những bệnh nhân nhóm thử nghiệm có sự cải thiện rõ về điểm ADAS-Cog so với nhóm dùng giả dược (những bệnh nhân dùng liều 24 mg/ngày cao hơn trung bình 3,9 điểm so với dùng giả dược; những bệnh nhân dùng liều 32 mg/ngày cao hơn 3,8 điểm). Và ở cả hai nhóm đều có điểm cao hơn nhóm dùng giả dược trắc nghiệm CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input) (Schneider và cs 1997). Ở nhóm dùng liều 24 mg/ngày, từ tháng 12 trở đi điểm ADAS-Cog và chức năng hàng ngày không giảm so với trước nghiên cứu.

Wilcock và cs (2001) báo cáo một nghiên cứu có đối chứng, mù đôi tiến hành trên 653 bệnh nhân Alzheimer nhẹ hay trung bình, sử dụng galantamin tăng liều hàng tuần trong 3-4 tuần tới mức 24 hay 32 mg/ngày. Tỷ lệ bỏ cuộc do các sự cố có hại là 13,5% ở nhóm dùng giả dược, 20% ở nhóm dùng liều 24 mg và 32% ở nhóm dùng liều 32 mg. Điểm ADAS-Cog có sự khác biệt so với nhóm dùng giả dược xuất hiện ở tháng thứ 6 (khác biệt 2,9 điểm cho nhóm dùng liều 24 mg và 3,1 điểm cho nhóm 32 mg). Kiểu gen apolipoprotein E không ảnh hưởng tới kết quả. Việc điều chỉnh liều được thực hiện mỗi lần cách nhau 1 tháng trong nghiên cứu thứ ba (Tarriot và cs 2000) làm giảm tỷ lệ bỏ cuộc do các biến cố có hại tới 7% ở nhóm dùng liều 16 mg/ngày và 10% ở nhóm 32 mg/ngày. Có sự khác biệt có ý nghĩa về điểm số trong trắc nghiệm CIBIC-Plus, ADL và các triệu chứng hành vi, đánh giá bằng NPI (Neuropsychiatric Inventory). Tác dụng có hại trong tất cả các nghiên cứu chủ yếu là các triệu chứng ở đường dạ dày ruột. Trong các nghiên cứu này, ban đầu nhà sản xuất đề nghị điều chỉnh liều tới 16 hay 24 mg/ngày (viên nang 8 hay 12 mg, ngày hai lần), khoảng cách giữa mỗi lần điều chỉnh là 1 tháng. Dạng bào chế của thuốc được sử dụng là các viên nang hàm lượng 4, 8 và 12 mg, dùng hai lần mỗi ngày. Một nghiên cứu gần đây sử dụng viên giải phóng kéo dài, hàm lượng 8, 16 và 32 mg, dùng mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng. Diện tích dưới đường cong tương tự như cách dùng ngày 2 lần và nửa đời được mở rộng tới 4,4 giờ (Zhao và cs 2005). Nghiên cứu này cho phép so sánh những tác dụng có hại và hiệu quả điều trị so với dạng thuốc giải phóng tức thì. Các dạng bào chế giải phóng hoạt chất kéo dài cho phép sử dụng thuốc ngày một lần liều 8, 12 và 24 mg, thường được dùng vào buổi sáng. Nhà sản xuất khuyến cáo nên sử dụng dạng thuốc gải phóng kéo dài cùng với thức ăn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Trong thực hành lâm sàng, galantamin bào chế giải phóng hoạt chất kéo dài, ngày dùng 1 lần đã thay thế hầu hết cho dạng thuốc giải phóng hoạt chất tức thì.

2.3.5. So sánh trực tiếp

Một số so sánh trực tiếp đã được tiến hành giữa các thuốc ức chế cholinesterase. Trong một nghiên cứu nhãn mở, tiến hành trong 12 tuần với 111 bệnh nhân ngoại trú mắc Alzheimer nhẹ hay trung bình, bệnh nhân được điều trị bằng donepezil 10 mg/ngày hoặc rivastigmin tới liều 6 mg, ngày 2 lần. Số bệnh nhân bỏ cuộc ở nhóm dùng donezepil (11%) thấp hơn ở nhóm dùng rivastigmine (31%) và tỷ lệ bệnh nhân có thể dung nạp liều tối đa của thuốc ở nhóm donepezil (88%) cao hơn nhóm dùng rivastigmin (47%). Tác dụng trên nhận thức (xấp xỉ đạt 1 điểm trên thang điểm MMSE) sau 12 tuần ở hai nhóm là tương tự nhau (Wilkinson và cs 2002). Trong một nghiên cứu mù đôi với 994 bệnh nhân, so sánh giữa rivastigmine và donepezil, tỷ lệ các tác dụng có hại và bệnh nhân bỏ cuộc cao hơn chút ít ở nhóm rivastigmin, trong khi đó không có sự khác nhau về nhận thức, hoạt động hàng ngày, và hành vi được đánh giá bằng các thang điểm khác nhau (Bullock và cs 2005). Trong một nghiên cứu nhóm song song tiến hành trong 52 tuần, galantamine được so sánh với donepezil. Các bệnh nhân dùng galatamine được bắt đầu với liều 4 mg, ngày 2 lần, và có thể tăng liều đến 12 mg, ngày 2 lần nếu bệnh nhân dung nạp được; nhóm sử dụng donepezil dùng liều điều chỉnh tới 10 mg/ngày nếu dung nạp được. Tại thời điểm kết thúc, không có sự khác biệt giữa hai nhóm trên thang điểm ADL. Trên thang MMSE nhóm galantamine tốt hơn nhưng sự khác biệt không rõ ràng (giảm 0,52 điểm so với trước nghiên cứu ở nhóm galantamine, và giảm 1,58 điểm ở nhóm donepezil) (Wilcock và cs 2003). Nhìn chung, những nghiên cứu này phải được xét đoán thận trọng vì có thể đưa lại sự xung đột lợi ích của các công ty bảo trợ cho các nghiên cứu đó. Mặt khác hầu hết các nghiên cứu cho thấy các thuốc này có hiệu quả tương đương.

2.3.6. Chuyển thuốc trong nhóm kháng cholinesterase

Mặc dù không có sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng, một số nghiên cứu cũng cho thấy với những bệnh nhân không dung nạp hoặc không thể chỉ định một thuốc kháng cholinesterase nào đó thì có thể chuyển sang một thuốc kháng cholinesterase khác mà vẫn đảm bảo về hiệu quả điều trị. Ví dụ một nghiên cứu nhãn mở tiến hành trong 6 tháng đánh giá an toàn và hiệu quả của rivastigmin trên 382 bệnh nhân Alzheimer thất bại khi điều trị bằng donepezil (80% không có hiệu quả, 11% không dung nạp và 9% do cả hai nguyên nhân) (Auriacombe và cs 2002). Khi kết thúc nghiên cứu, có 56% số bệnh nhân đáp ứng với rivastigmin trên cả các trắc nghiệm tổng quát lẫn chức năng nhận thức. Trái ngược với thực tế lâm sàng ở các nghiên cứu khác, nghiên cứu này

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thấy rằng có một số tác dụng phụ xảy ra khi dùng donepezil đã không xảy ra khi dùng rivastigmin. Nói chung là hoàn toàn có thể thử dùng một thuốc ức chế cholinesterase khác nếu gia đình, bệnh nhân hay thầy thuốc tin rằng thuốc thứ nhất không có tác dụng, hoặc diễn biến lâm sàng xấu đi hoặc gặp bất kỳ tác dụng có hại nào. Khi chuyển sang thuốc thứ hai, hiệu quả có thể tốt hơn, bằng hay kém hơn so với thuốc thứ nhất. Khi các triệu chứng lâm sàng diễn tiến xấu đi hay sự giảm sút của hiệu quả điều trị, cần có sự trao đổi để đi đến thống nhất giữa bệnh nhân, gia đình hay người chăm sóc và thầy thuốc để đánh giá lại chi phí và hiệu quả của phương pháp và quyết định xem có nên tiếp tục nữa hay không.

2.3.7. Các thuốc kháng cholinesterase và các triệu chứng về hành vi, tâm thần

Để kiểm tra lý thuyết cho rằng những hoang tưởng trong bệnh Alzheimer có thể gây ra do sự suy giảm cholinergic trong hệ limbic, Cumming và cs (1993) cho hai bệnh nhân Alzheimer uống physostigmin thì thấy những hoang tưởng được giảm bớt đáng kể. Sau đó, Cumming và Kaufer (1996), Cumming và Back (1998) đưa gia giả thuyết rằng các triệu chứng thần kinh tâm thần khác nhau trong bệnh Alzheimer có thể liên quan tới sự suy giảm cholinergic và có thể đáp ứng với liệu pháp điều trị cholinergic. Cumming (2000) đề xuất rằng các thuốc ức chế cholinesterase nên được xem như các thuốc hướng tâm thần (psychotropic) và mất tín hiệu từ các neuron cholinergic từ sàn não trước đi vào vùng limbic và paralimbic và tới vỏ não có thể là cơ chế cơ bản giải thích cho mối liên quan giữa các triệu chứng hành vi và tâm thần với hệ cholinergic.

Raskin và cs (1997) nhận xét dữ liệu đánh giá hành vi của một nghiên cứu trong 30 tuần sử dụng tacrin. Họ so sánh kết quả của 181 bệnh nhân dùng giả dược và 234 bệnh nhân dùng tacrin với liều từ 40 đến 160 mg/ngày. Kết quả thấy rằng 3 trong số 10 tiêu chí phi nhận thức của thang điểm ADAS (gồm khả năng phối hợp, hoang tưởng, đi lang thang) có sự cải thiện đáng kể ở nhóm dùng tacrin so với nhóm giả dược. Một nghiên cứu nhãn mở khác về sử dụng tacrin ở bệnh nhân Alzheimer ngoại trú có sự giảm đáng kể điểm NPI tổng hợp, trong đó mức độ cải thiện ở những đối tượng bị bệnh mức trung bình tốt hơn mức độ cải thiện ở những đối tượng bệnh nhẹ hoặc nặng (Kaufer và cs 1998).

Mega và cs (1999) nghiên cứu 86 đối tượng trong cộng đồng mắc Alzheimer được điều trị bằng donepezil 5 mg/ngày trong 4 tuần, sau đó là liều 10 mg/ngày trong 4 tuần kế tiếp. Sử dụng thang điểm NPI tổng quan để đánh giá thấy có 41% số đối tượng có cải thiện hành vi, trong khi tỷ lệ xấu đi là 28%. Những người có sự cải thiện hành vi là những người có điểm số ban đầu thấp hơn trên tiểu mục NPI: ảo giác, lo âu, trầm cảm, thờ ơ, mất các phản xạ có

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

điều kiện, dễ bị kích thích. Cummings (2000) so sánh 84 người mắc Alzheimer được điều trị bằng bằng donepezil trong 6 tháng và nhóm 248 người mắc bệnh không được điều trị. Những bệnh nhân được dùng thuốc có ít các biểu hiện: đe doạ hành hung, đập phá đồ đạc hay nói to, và nhóm này cũng ít phải sử dụng thuốc an thần hơn. Weiner và cs (2000) tiến hành một nghiên cứu theo dõi trong 12 tháng với 25 bệnh nhân Alzheimer được sử dụng donepezil so sánh với dữ liệu của 153 bệnh nhân Alzheimer trong cộng đồng không được điều trị bằng thuốc kháng cholinesterase trong một nghiên cứu đánh giá các thiết bị trợ giúp cho bệnh nhân Alzheimer tiến hành trong 1 năm (Patterson và cs 1997). Sử dụng thang điểm CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) và CBRSD (Behavioral Rating Scale for Dimentia), Tariot và cs 1995) thấy rằng nhóm được điều trị bằng donepezil có sự cải thiện tổng điểm CBRSD sau 3 tháng và cải thiện điểm trầm cảm và rối loạn hành vi sau 4 tháng. Trong nhóm này, các điểm: tổng CBRSD, trầm cảm và rối loạn hành vi trở lại giá trị ban đầu sau 12 tháng, trong khi đó ở nhóm chứng, điểm CBRSD giảm tối thiểu sau 12 tháng.

Những bệnh nhân được chẩn đoán sa sút trí tuệ thể Lewy, mô bệnh học thấy các mảng amyloid và đám rối tơ thần kinh lan toả điển hình của bệnh Alzheimer cũng như các thể Lewy. Trong một nghiên cứu nhãn mở sử dụng rivastigmin cho 11 bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng mắc sa sút trí tuệ thể Lewy, điểm đánh giá thần kinh tâm thần giảm sau 12 tuần điều trị: ảo giác - 73%, thờ ơ - 63%, lo lắng – 45% và ảo giác – 27%. Trong số 11 bệnh nhân được điều trị có 5 người không đáp ứng với trị liệu trước đó là thuốc chống động kinh liều thấp, ngoài ra các triệu chứng parkinson có xu hướng được cải thiện. Liều trung bình của rivastigmin là 9,6 mg/ngày (dao động từ 3 đến 12 mg/ngày) (McKeith và cs 2000a). Một nghiên cứu có đối chứng, mù đôi lớn (n=120) được tiến hành trong 20 tuần đối với bệnh nhân sa sút trí tuệ thể Lewy. Trong số đó, 18 bệnh nhân dùng rivastigmin và 10 bệnh nhân dùng giả dược đã bỏ cuộc giữa chừng. Liều trung bình của rivastigmin là 9,4 mg/ngày, đạt được sau khi điều chỉnh liều mỗi 8 tuần và giảm nhẹ sau đó. Liều tối đa một ngày đạt được là 12 mg, ghi nhận ở 56% trong số 48 người hoàn thành nghiên cứu; phần lớn (93%) có thể dung nạp liều tối thiểu 6 mg/ngày. Không có sự thay đổi các triệu chứng ngoại tháp khi bệnh nhân được sử dụng rivastigmin. Mặc dù không có sự khác biệt đáng kể sau 20 tuần giữa hai nhóm trong thang điểm MMSE và Clinical Global Change, những bệnh nhân sử dụng rivastigmin ít hơn đáng kể các biểu hiện lo lắng và thờ ơ cũng như có ít hơn các cơn ảo giác hay hoang tưởng so với nhóm đối chứng (McKeith và cs 2000b). Một báo cáo sau đó từ một nghiên cứu tương tự như nghiên cứu này nói rằng hiệu quả điều trị mất đi khi ngừng sử dụng thuốc sau 20 tuần (Wesnes và cs 2000), nhấn mạnh sự cần thiết phải duy trì điều trị bằng các

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thuốc kháng cholinesterase. Ringman và Simmons (2000) báo cáo điều trị thành công 3 ca rối loạn hành vi giấc ngủ bằng donepezil.

Mặc dù có nhiều báo cáo về tác dụng có lợi trên hành vi của các thuốc kháng cholinesterase, đây là kết quả của các nghiên cứu trường hợp không được kiểm soát hay những phân tích hồi cứu phụ. Những bệnh nhân này thường có ít các bất thường về hành vi trước khi tham gia nghiên cứu và ý nghĩa lâm sàng của sự khác biệt này không rõ ràng.

2.3.8. Sử dụng các thuốc kháng cholinesterase trong thực tế.

Nên thận trọng khi sử dụng các thuốc kháng cholinesterase ở bệnh nhân block tim hoàn toàn, nhịp nhanh xoang, loét dạ dầy tiến triển, hen hay bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Tuy nhiên tương tác thuốc – thuốc ít khi xảy ra. Bệnh nhân và người nhà của họ cần được hướng dẫn về việc sử dụng đồng thời các thuốc có tác dụng kháng cholinergic mạnh như: diphenylhydramin, oxybutynin, và dicyclomin.

Trong thực hành lâm sàng, thuốc kháng cholinesterase thường được sử dụng ở các bệnh nhân Alzheimer nhẹ và trung bình và kể cả những bệnh nhân ở giai đoạn tiền lâm sàng. Thuốc còn được sử dụng cho các bệnh nhân bị các tổn thương mạch máu làm trầm trọng thêm các biểu hiện của Alzheimer dựa trên các nghiên cứu thấy rằng các bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng là sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu có đáp ứng với thuốc tương tự như các bệnh nhân Alzheimer. Tất cả các bệnh nhân sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu, sa sút trí tuệ do nguyên nhân hỗn hợp và bệnh nhân Alzheimer đều có đáp ứng điều trị thuận lợi với galantamin (Erkinjuntti và cs 2002). Thực tế thấy rằng, các đối tượng sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu và nguyên nhân hỗn hợp có giải phẫu bệnh học Alzheimer nhẹ nhất. Một số tác giả thường cố gắng đạt được liều tối đa do nhà sản xuất khuyến cáo ở tất cả các bệnh nhân sa sút trí tuệ bất kể chẩn đoán chuyên biệt là gì vì tác dụng của thuốc liên quan tới liều sử dụng.. Mục tiêu là duy trì các chức năng hoạt động sống hàng ngày của bệnh nhân càng lâu càng tốt. Với sự chia sẻ của gia đình bệnh nhân, cần nhấn mạnh rằng sự cải thiện nhỏ, tình trạng ổn định hay làm chậm quá trình tiến triển của bệnh đều là các kết quả tốt. Rất khó để xác định nên kéo dài điều trị trong thời gian bao lâu vì khó xác định ảnh hưởng của việc dừng thuốc đối với tiến triển của bệnh cũng như liệu khi dừng thuốc thì biểu hiện bệnh có diễn biến nặng hơn không. Trước khi dừng thuốc cần có giai đoạn giảm liều từ từ vì thực tế lâm sàng thấy rằng nếu dừng thuốc đột ngột sẽ làm tăng các triệu chứng về nhận thức và hành vi. Nếu trong quá trình giảm liều và triệu chứng bệnh xấu hơn thì nên tái sử dụng thuốc. Trong những giai đoạn sau đó của bệnh, khi bệnh nhân không thể tiếp xúc đầy đủ với gia đình

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

hoặc người chăm sóc thì chúng ta được phép nghĩ rằng thuốc không còn tác dụng nữa và nên trao đổi với gia đình bệnh nhân để dừng điều trị.

3. CÁC THUỐC KHÁNG THỤ THỂ N-METHYL-D-ASPARTATE

3.1. Memantine

Chất kháng thụ thể N-methyl-D-aspartat (NMDA) này (tên thương mại là Namenda) ức chế tác dụng của glutamat ở vị trí này, cải thiện dẫn truyền synap và/hoặc ngăn cản giải phóng calci – chất có thể có tác dụng bảo vệ thần kinh. Thuốc đã được sử dụng ở Đức từ những năm 1980 để điều trị hội chứng chứng não hệ thống (organic brain syndrome). Memantine được hấp thu tốt, có thời gian bán huỷ ≥ 70 giờ nhưng vẫn được sử dụng hai lần mỗi ngày dựa trên các kết quả nghiên cứu trong các năm cuối 1990.

Một nghiên cứu đa trung tâm tại EU tiến hành trong 12 tuần với các bệnh nhân trong trại dưỡng lão bị Alzheimer trung bình đến nặng hoặc sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu được điều trị bằng memantine 10 mg/ngày so với giả dược thấy rằng thuốc có tác dụng làm chậm tiến triển của bệnh trên các biểu hiện chức năng và nhận thức. Bệnh nhân được điều trị bằng memantine còn giảm rõ sự phụ thuộc vào nhân viên chăm sóc. Trong một nghiên cứu có đối chứng, mù đôi lớn tiến hành ở Mỹ, trong đó memantine được dùng với liều 20 mg/ngày kéo dài 12 tuần ở các bệnh nhân Alzheimer từ trung bình đến nặng, hiệu quả tương tự cũng đã được ghi nhận trong việc làm chậm quá trình suy giảm nhận thức và sự suy giảm chức năng trên thang điểm ADL. Bệnh nhân được điều trị bằng memantine cần ít thời gian chăm sóc hơn các bệnh nhân khác. Trong thực hành lâm sàng, memantine rất hữu ích với các bệnh nhân Alzheimer giai đoạn từ trung bình đến nặng với liều khởi đầu là 5 mg/ngày, mỗi tuần điều chỉnh liều 5 mg/ngày cho đến khi đạt liều 10 mg, hai lần mỗi ngày. Có thể gặp hiện tượng lú lẫn thoảng qua hoặc ngầy ngật trong quá trình điều chỉnh liều nhưng nhìn chung trong thực hành lâm sàng memantine có ít tác dụng phụ hơn các thuốc kháng cholinesterase (xem bảng 11.2). Hai nghiên cứu có đối chứng, mù đôi lớn sử dụng memantine ở bệnh nhân giai đoạn nhẹ đã cho thấy các kết quả tối thiểu.

3.2. Kết hợp các thuốc kháng cholinesterase và memantine trong điều trị

Vì các thuốc khác cholinesterase và memantine khác nhau về cơ chế tác dụng nên việc phối hợp chúng với nhau có thể làm tăng hiệu quả trong điều trị bệnh Alzheimer. Một nghiên cứu có đối chứng, mù đôi lớn được tiên hành với memantin được bổ sung vào các bệnh nhân đã đạt được liều donepezil ổn định, thời gian sử dụng donepezil trung bình trước đó là 12 tháng. Những bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân sử dụng kết hợp donepezil và memantine hầu như đều hoàn thành thử nghiệm, có ít tác dụng phụ trên dạ dày – ruột hơn và có sự cải thiện về: chức năng chung, nhận thức, điểm chức năng trong thang ADL và hành vi so với nhóm dùng donepezil liều ổn định kết hợp với giả dược. Các nghiên cứu nhãn mở về kết hợp galantmine hay rivastigmine với memantine cũng cho những kết quả tương tự.

Việc kết hợp các thuốc kháng cholinesterase với memantine đã trở thành ưu tiên trong thực hành lâm sàng để điều trị bệnh nhân Alzheimer trung bình hoặc nặng ngoại trừ các trường hợp gặp phải tác dụng phụ hay điều kiện tài chính không cho phép sử dụng đồng thời hai thuốc.

4. TĂNG CƯỜNG HOẠT TÍNH CỦA SEROTONIN

Sự mất tế bào trong bệnh Alzheimer thường xảy ra ở nhân rãnh sau của cuống não, nơi kích thích serotonergic của não trước (Yamamoto và Hirano 1985). Kết quả là chuyển hoá serotonin giảm 30%-40% (Gottfries và cs 1983). Mối liên quan giữa hệ serotonergic và nhận thức trong bệnh Alzheimer còn chưa rõ ràng nhưng kinh nghiệm lâm sàng cho thấy kích thích vừa phải hệ serotonergic có thể tăng biểu hiện chức năng. Giả định này được hỗ trợ bởi hai nghiên cứu có đối chứng, mù đôi gần đây ở các bệnh nhân MCI và bệnh nhân Alzheimer nhẹ và trung bình. Trong nghiên cứu MCI, đối tượng được điều trị bằng fluoxetine có sự cải thiện nhẹ về trí nhớ và nhận thức so với nhóm dùng giả dược (Mowla và cs 2007b); trong nghiên cứu Alzheimer, những bệnh nhân được điều trị bằng fluoxetine kết hợp rivastigmine cho kết quả tốt hơn trong thang điểm ADLs và chức năng chung so với các bệnh nhân điều trị bằng rivastigmin đơn độc hay giả dược (Mowla và cs 2007a).

Phương pháp tác động lên serotonergic thành công nhất là sử dụng các thuốc ức chế tái hấp thu serononin chọn lọc (SSRIs). Các thuốc trong nhóm này gồm: fluoxetine (Prozac), sertraline (Zoloft), citalopram (Celexa) và escitalopram (Lexapro). Paroxetine (Paxil) là một thuốc khác cũng thuộc nhóm này nhưng không nên sử dụng do tác dụng phụ kháng cholinergic của nó. SSRIs là nhóm thuốc được chỉ định nhiều nhất trong điều trị trầm cảm ở người cao tuổi vì nó không gây các tác dụng phụ nguy hiểm đến tính mạng, ít gây các tác dụng phụ và sử dụng một lần mỗi ngày. Các thuốc này được sử dụng vào buổi sáng và chúng có tác dụng kích thích nhẹ. Tất cả các thuốc thuộc nhóm này đều làm tăng thoáng qua các triệu chứng: lo lắng, mất ngủ, giảm tập trung, đi ngoài và rối loạn tình dục (ức chế cực khoái hay xuất tinh, giảm ham muốn tình dục).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BẢNG 11.2. Tỷ lệ các phản ứng có hại (>=5%) liên quan tới việc sử dụng các thuốc kháng cholinesterase và memantin ở các bệnh nhân bị Alzheimer

Biểu hiện	Donepezil uống N=747	Rivastigmine uống N=1189	Rivastigmine qua da N=291	Galantamine uống N=1040	Memantine uống N=940
Đau bụng		13		5	
Tai nạn	7	10			
Chán ăn		17		9	
Lo lắng		5			
Suy nhược		6			
Lú lẫn		8			6
Táo bón		5			5
Trầm cảm		6		7	
Đi ngoài	10	19	6	9	
Chóng mặt	8	21		9	7
Khó tiêu		9		5	
Mệt mỏi	5	9		5	
Đau đầu	10	17		8	6
Mất ngủ	9	9		5	
Khó ở		5			
Chuột rút	6				
Buồn nôn	11	47	7	24	
Đau	9				
Lơ mơ		5			
Nhiễm trùng tiết niệu		7		8	
Nôn		31	6	13	
Giảm cân	5			7	

Ghi chú: số liệu ghi trong bảng biểu thị các phản ứng có hại được ghi nhận ở ít nhất 5% số bệnh nhân dùng thuốc và ở tần suất cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược. Do sự khác nhau của thiết kế các nghiên cứu, tỷ lệ các phản ứng có hại của mỗi thuốc không được so sánh trực tiếp với nhau, nhưng cho ta biết viễn cảnh về các phản ứng có hại dễ xảy ra đối với mỗi thuốc. Thông tin do nhà sản xuất cung cấp trong tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm sản phẩm.

Fluoxetine gần như không có tác dụng phụ kháng cholinergic, kháng histamin hay kháng adrenergic (Harris và Benfield 1995). Đôi khi nó có tác dụng kháng dopaminergic, có thể liên quan tới các tác dụng phụ ngoại tháp

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

của thuốc ở một số bệnh nhân. Thuốc được sử dụng rộng rãi ở người cao tuổi và gây ra giảm cân ở những bệnh nhân trong trại dưỡng lão (Brymer và Winograd 1992) và các triệu chứng của rối loạn bài tiết hormon chống bài niệu (Druckenbroad và Mulsant 1994). Rối loạn giấc ngủ và tăng lo âu cũng đã được ghi nhận. Thuốc có thời gian bán huỷ dài (từ 1 đến 3 ngày), ức chế mạnh cytochrom P450 CYP2D6 và ức chế vừa phải CYP3A4 có thể làm kéo dài tác dụng của thuốc. Vì vậy cần sử dụng liều thấp cho những bệnh nhân già yếu bị sa sút trí tuệ. Liều hàng ngày của fluoxetine là 5-20 mg và có thể giảm nếu thấy thuốc có tác dụng quá mức bằng cách sử dụng sử dụng viên nang cách ngày hoặc dùng thuốc dạng dung dịch.

Sertraline có thời gian bán huỷ là 24 giờ, ức chế nhẹ CYP3A4 và CYD2D6. Hiện tượng buồn nôn thoáng qua có thể xảy ra khi sử dụng thuốc. Thuốc được dung nạp tốt ở người già (Cohn và cs 1990). Liều sử dụng cho bệnh nhân ngoại trú cao tuổi là 50 hoặc 100 mg/ngày, bắt đầu bằng liều 50 mg/ngày; với bệnh nhân già yếu nên bắt đầu bằng liều 25 mg/ngày. Có rất ít bằng chứng rằng dùng liều lớn hơn 100 mg/ngày có tác dụng hơn liều 50-100 mg/ngày. Việc tăng liều nên được tiến hành từ từ để tránh các tác dụng phụ.

Citalopram và đồng phân S của nó là escitalopram có tác dụng chọn lọc serotonin cao nhất trong số các SSRIs (Owens và cs 1997). Những thuốc này được dung nạp tốt ở các bệnh nhân cao tuổi mắc Alzheimer. Citalopram được đề nghị dùng liều 20 mg/ngày và escitalopram được đề nghị liều 10 mg/ngày.

4.1. Hội chứng serotonin

Hội chứng serotonin có thể liên quan tới tất cả các thuốc thuộc nhóm SSRIs và gần đây đã được Isbister và cộng sự tóm tắt lại (2007). Nó là một biến chứng ít khi xảy ra, nhưng khi kết hợp giữa các thuốc thì dễ xảy ra hơn. Các sự kết hợp sau đây dễ gây hội chứng serotonin nhất: các thuốc kháng monoamino oxidase (MAOIs) và các thuốc chống trầm cảm ba vòng, MAOIs và SSRIs và MAOIs và venlafaxine (Effexor). Hội chứng serotonin nặng bao gồm: thay đổi trạng thái tâm thần, kích động, rung giật cơ, tăng phản xạ quá mức, vã mồ hôi, mất phối hợp động tác, rối loạn chức năng tự động, tăng thân nhiệt, và cứng cơ. Myoglobin niệu và suy thận có thể gặp do hậu quả của co giật hoặc đông máu nội mạch rải rác. Điều trị hội chứng serotonin bằng cách ngưng sử dụng thuốc.

4.2. Ngừng thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc

Hội chứng ngừng thuốc khá phổ biến khi ngừng sử dụng các thuốc ức chế tái hấp thu seretonin chọn lọc (SSRI), thậm chí khi chúng được giảm liều một

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cách từ từ. Các triệu chứng có xu hướng hay gặp hơn với các SSRI có thời gian bán huỷ ngắn, như paroxetine, hơn các thuốc sertraline hay fluoxetine. Các triệu chứng tồn tại tới 21 ngày, và phổ biến nhất là: hoa mắt, ngủ lịm, rối loạn cảm giác, buồn nôn, ác mộng, tăng xúc cảm và giảm khí sắc. Các triệu chứng này giảm (thường trong vòng 24 giờ) bằng cách tái sử dụng thuốc (Lader 2007) và không đáp ứng với các thuốc benzodiazepine.

5. CÁC CHẤT CHỐNG OXY HOÁ (ANTIOXIDANTS)

Bằng chứng của sự có thể làm tổn thương hệ thần kinh trung ương do nguyên nhân oxy hoá và peroxyd hoá lipid (Lethem và Orrell 1997; Sano và cs 1996) dẫn tới một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng của vitamin E (α-tocopherol) và MAOI selegiline ở 341 bệnh nhân bị Alzheimer từ trung bình đến nặng (Sano và cs 1997). Thử nghiệm được tiến hành trong hai năm, so sánh α-tocopherol (2000 IU/ngày), selegiline (10 mg/ngày) và α-tocopherol kết hợp selegiline với giả dược. Các chỉ tiêu kết quả cơ bản (điểm kết thúc) là thời gian sống, phải vào các cơ sở chăm sóc, giảm khả năng hoạt động hàng ngày hoặc sa sút trí tuệ nặng (điểm CDR từ 3 trở lên). Khi điều chỉnh theo mức độ nặng của bệnh vào lúc bắt đầu nghiên cứu, selegiline kéo dài điểm kết thúc 655 ngày, α-tocopherol 670 ngày và selegiline kết hợp α-tocopherol 585 ngày. Ở nhóm dùng thuốc, thời gian tới điểm kết thúc kéo dài khoảng 25% so với giả dược. Không có sự khác biệt giữa các nhóm ở các chỉ số nhận thức và các tác dụng phụ chung. Chống chỉ định quan trọng nhất đối với vitamin E liều cao là sử dụng warfarin để chống đông. Trong nhiều năm, vitamin E 2000 IU đã được được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân MCI và Alzheimer. Tuy nhiên, một năm sau đó, một nghiên cứu mù đôi có đối chứng sử dụng miếng dán qua da selegiline liều cao thấy không có hiệu quả so với giả dược (Farlow và cs 1999). Các nghiên cứu gần đây thấy có tăng nguy cơ đông máu trong ổ bụng với liều trên 1000 IU và trong một nghiên cứu sử dụng vitamin E ở bệnh nhân MCI, kéo dài 3 năm, kết quả không thấy cải thiện về nhận thức so với giả dược. Vì những lý do này, việc sử dụng vitamin E như là tác nhân bảo vệ tế bào thần kinh trong điều trị MCI và Alzheimer đã giảm đáng kể.

Chiết xuất flavonoid từ lá cây Ginkgo biloba tham gia trong các chế phẩm không kê đơn rộng rãi khắp thế giới cho một số chỉ định không chuyên biệt, trong đó có hy vọng cải thiện trí nhớ ở người khoẻ mạnh và cho những bệnh nhân có các rối loạn ảnh hưởng tới trí nhớ. Chế phẩm có thể có các tính chất chống oxy hoá và chống viêm (Oken và cs 1998). Trong một mẫu chuột bị Alzheimer, Ginkgo biloba có tác dụng ức chế oligo hoá amyloid beta (Aβ), bảo vệ tế bào thần kinh chống lại độc tính của Aβ và kích thích phát triển tế bào thần kinh vùng hải mã qua đó hỗ trợ việc cải thiện sự suy giảm nhận thức

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

(Tchantchou và cs 2007). Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trong 6 tuần trên đối tượng là những người già khoẻ mạnh không có suy giảm nhận thức thấy không có tác dụng trên các tiêu chí nhận thức ở liều 40 mg, ba lần mỗi ngày (Solomon và cs 2002). Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi tiến hành trong 52 tuần được thực hiện ở Hoa Kỳ trên các bệnh nhân Alzheimer và sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu (LeBars và cs 1997). Bệnh nhân được dùng liều 40 mg, 3 lần mỗi ngày chế phẩm Egb 761, một loại dược phẩm là chiết xuất flavonoid được tiêu chuẩn hoá của ginkgo. Có 309 bệnh nhân tham gia nghiên cứu và 202 bệnh nhân có dữ liệu nghiên cứu của 52 tuần. Nhóm được điều trị bằng ginkgo có điểm các tiêu chí nhận thức của thang ADAS-Cog cao hơn 1,4 điểm so với nhóm dùng giả dược (P=0,004). Trong phân nhóm bệnh nhân Alzheimer sự khác biệt là 1,5 điểm. Không có sự khác biệt trên thang điểm CGIC (Clinical Global Impression of Change). Giữa hai nhóm cũng không có sự khác nhau về các tác dụng phụ. Phân tích của Oken và cs (1998) về các nghiên cứu đối với Ginkgo biloba kết luận rằng chỉ có 4 nghiên cứu (trong đó có nghiên cứu của LeBars và cs 1997) đạt tiêu chuẩn cho phân tích meta. Nhìn chung là có hiệu quả nhỏ nhưng có ý nghĩa ở các bệnh nhân Alzheimer sau 3 đến 6 tháng điều trị với liều 120-240 mg/ngày, sự khác biệt là 3% trên thang điểm ADAS-Cog giữa nhóm dùng thuốc và nhóm dùng giả dược. Mazza và cs (2006) tiến hành một thử nghiệm so sánh trực tiếp giữa Egb 761 liều 160 mg/ngày với chất kháng cholinesterase donepezil liều 5 mg/ngày và giả dược ở các đối tượng bị Alzheimer. Các bệnh nhân tuổi từ 50 tới 80 và có sa sút trí tuệ nhẹ hoặc trung bình. Trong nghiên cứu ngày, Egb 761 được so sánh về hiệu quả điều trị với donepezil. Gần đây, Schneider và cs (2005) tiến hành một nghiên cứu lớn đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng về Egb 761 ở 600 bệnh nhân Alzheimer giai đoạn nhẹ và trung bình. Sau 6 tháng nghiên cứu thấy không có hiệu quả về các khía cạnh: nhận thức, ADL và hành vi.

Mặc dù Ginkgo biloba vẫn được sử dụng rộng rãi ở các bệnh nhân cao tuổi có hay không có các vấn đề về trí nhớ, cũng như các bệnh nhân Alzheimer, bằng chứng cho thấy nó có rất ít hoặc không có tác dụng trên chức năng nhận thức. Ở khía cạnh tích cực khác thì thuốc có rất ít tác dụng phụ.

6. ĐIỀU TRỊ SUY GIẢM NHẬN THỨC NHẸ

Một báo cáo tóm tắt gần đây thấy có 3 nghiên cứu đã được công bố và 5 nghiên cứu chưa được công bố. Đây là các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng về sử dụng các thuốc kháng acetylcholinesterase ở bệnh nhân MCI. Có ba nghiên cứu tiến hành với donepezil, hai với rivastigmine và ba với galantamine (Raschetti và cs 2007). Các nghiên cứu được tiến hành trong thời gian từ 24 tuần tới 3 năm. Trong suốt thời gian nghiên cứu, không có sự khác

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

biệt có ý nghĩa về sự cải thiện tình trạng bệnh giữa nhóm được sử dụng thuốc và nhóm dùng giả dược. Thử nghiệm nổi tiếng nhất trong số này so sánh sự chuyển từ MCI thành sa sút trí tuệ ở những bệnh nhân được điều trị bằng donepezil 10 mg/ngày, vitamin E 2000 IU/ngày và giả dược trong thời gian 3 năm (Petersen và cs 2005). Trong 12 tháng đầu tiên, thời gian chuyển từ MCI sang sa sút trí tuệ chậm hơn đáng kể ở nhóm sử dụng donepezil, nhưng sau 3 năm thì không có sự khác biệt giữa các nhóm. Người ta quan tâm rằng các thể apolipoprotein ε4 liên quan khá chặt chẽ tới việc chuyển thành bệnh Alzheimer và việc điều trị bằng donepezil liên quan tới việc làm chậm diễn biến tới sa sút trí tuệ. Những thử nghiệm ngắn hơn với donepezil nhận thấy rằng hiệu quả rất ít trong cải thiện triệu chứng ở một số bệnh nhân và một số khác thì không. Nghiên cứu lớn nhất với rivastigmine được tiến hành với hơn 1000 bệnh nhân, theo dõi trong 4 năm cho kết quả âm tính. Những thử nghiệm galantamine ở bệnh nhân MCI có số người chết cao hơn ở nhóm được điều trị bằng thuốc, hay nói đúng hơn là có ít người chết hơn ở nhóm giả dược so với kết quả các thử nghiệm tương tự trước đó, có lẽ là do ngẫu nhiên. FDA không công nhận MCI là một chỉ định điều trị, lý do chính là tính đặc hiệu của chẩn đoán bệnh là không rõ ràng. Trong thực hành lâm sàng, nhiều thầy thuốc điều trị MCI như là giai đoạn nhẹ nhất của bệnh Alzheimer và đề xuất có thể lựa chọn một thuốc ức chế cholinesterase cho bệnh nhân.

7. KẾT LUẬN

Các thuốc kháng cholinesterase thể hiện tác dụng cải thiện nhẹ nhận thức và chức năng trên ADL ở bệnh Alzheimer giai đoạn từ nhẹ đến nặng. Thuốc có tác dụng tốt nhất ở liều tối đa có thể dung nạp, liều dùng thường bị giới hạn bởi các tác dụng phụ trên đường dạ dày - ruột. Tác dụng của thuốc là trên triệu chứng. Hiệu quả của thuốc khá khiêm tốn và nhiều bệnh nhân không có hiệu quả. Gần đây hơn, một chất đối kháng cục bộ ở thụ thể NMDA là memantine có tác dụng cải thiện nhẹ nhận thức và các hoạt động sống hàng ngày của các bệnh nhân Alzheimer có sa sút trí tuệ từ trung bình đến nặng, và hiệu quả này có thể bổ sung cho tác dụng của các thuốc kháng cholinesterase. Những thuốc được sử dụng phổ biến khác là ginkgo biloba và các thuốc chống trầm cảm có rất ít bằng chứng cho thấy việc sử dụng chúng là có hiệu quả. Vấn đề cốt yếu là cần có các thuốc làm chậm quá trình tiến triển sinh học của bệnh. Nhiều tác nhân tác dụng trực tiếp vào quá trình thúc đẩy sự loại bỏ, ngăn cản sự hình thành và lắng đọng các mảng amyloid trong não đang được nghiên cứu. Nếu các trị liệu mới này thành công thì sẽ có những hứa hẹn tốt đẹp hơn trong vài năm tới. Trường hợp các nghiên cứu này thất bại thì cần phải đánh giá lại một cách thận trọng xem đâu là cơ chế thực của bệnh Alzheimer. Những hướng điều trị khác, như tăng hoạt động, giảm cân nặng

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

và/hoặc điều trị tích cực hội chứng chuyển hoá đang được các thầy thuốc đề xuất để giảm bệnh tim mạch và hoặc bệnh Alzheimer, mặc dù bằng chứng khách quan chứng minh các nỗ lực này sẽ có hiệu quả trên lâm sàng vẫn chưa có. Hiện nay, điều trị bằng các thuốc ức chế chilinesterase và/hoặc memantine kết hợp các thuốc hướng tâm thần là cần thiết để điều trị các triệu chứng hành vi vẫn là cách tiếp cận điều trị cho hiệu quả lâm sàng tốt nhất ở các bệnh nhân bị Alzheimer hay các sa sút trí tuệ khác có liên quan.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albuquerque EX, Alkondon M, Pereira EF, et al: Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: pharmacological characterization and modulation for synaptic function. J Pharmacol Exp Ther 280:1117–1136, 1997
2. Auriacombe S, Pere J-J, Loria-Kanza Y, et al: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. Curr Med Res Opin 18:129–138, 2002
3. Black SE, Doody RS, Li H: Donepezil preserves function and global function in patients with severe Alzheimer disease. Neurology 69:459–469, 2007
4. Bores GM, Huger FP, Petko W, et al: Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibitors related to galantamine. J Pharmacol Exp Ther 277:728–738, 1996
5. Brymer C, Winograd CH: Fluoxetine in elderly patients: is there cause for concern? J Am Geriatr Soc 40:902–905, 1992
6. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al: Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Curr Med Res Opin 21:1317–1327, 2005
7. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, et al: Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. J Clin Psychiatry 51:28–33, 1990
8. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychopharmacol 1:55–65, 1998
9. Court J, Martin-Ruiz C, Piggott M, et al: Nicotinic receptor abnormalities in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 49:175–184, 2001
10. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD 2000): randomised double-blind trial. Lancet 363:2105–2115, 2004
11. Crismon ML: Pharmacokinetics and drug interactions of cholinesterase inhibitors administered in Alzheimer's disease. Pharmacotherapy 18 (suppl 2):47S–54S, 1998

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

12. Cummings JL: Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. Am J Psychiatry 157:4–15, 2000

13. Cummings JL, Back C: The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 6 (suppl 1):S64–S78, 1998

14. Cummings JL, Kaufer D: Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. Neurology 47:876–883, 1996

15. Cummings J, Winblad B: A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. Expert Rev Neurother 7:1457–1463, 2007

16. Cummings JL, Gorman DG, Shapira J: Physostigmine alleviates the delusions of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 33:536–541, 1993

17. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive-assessment of psychopathology in dementia. Neurology 44:2308–2314, 1994

18. Cummings JL, Tractenberg RE, Gamst A, et al: Regression to the mean: implications for clinical trials of psychotropic agents in dementia. Curr Alzheimer Res 1:323–328, 2004

19. Davies P, Maloney AJF: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease (letter). Lancet 2:1403, 1976

20. Davis KL, Hollander E, Davidson M, et al: Induction of depression with oxotremorine in patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 144:468–471, 1987

21. Davis KL, Mohs RC, Marin D, et al: Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. JAMA 281:1401–1406, 1999

22. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, et al: Open-label multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 58:427–433, 2001

23. Drachman DA, Leavitt J: Human memory and the cholinergic system. Arch Neurol 30:113–121, 1974

24. Druckenbrod R, Mulsant BH: Fluoxetine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a geriatric case report and a review of the literature. J Geriatr Psychiatr Neurol 7:254–256, 1994

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

25. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. Lancet 359:1283–1290, 2002

26. Farlow MR, Tariot P, Hochadel T, et al: Disease stage severity at baseline influenced progression rate in a 48-week selegiline Alzheimer's disease treatment trial. Neurology 52 (suppl 2):S172–S173, 1999

27. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al: Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 20:559–569, 2005

28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198, 1975

29. Gottfries CG, Adolfsson R, Aquilonius SM, et al: Biochemical changes in dementia disorders of the Alzheimer type (AD/SDAT). Neurobiol Aging 4:261–271, 1983

30. Granacher RP, Baldessarini RJ: The usefulness of physostigmine in neurology and psychiatry, in Clinical Neuropharmacology, Vol 1. Edited by Klawans HL. New York, Raven, 1976,pp 63–79

31. Harris MG, Benfield P: Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in older patients with depressive illnesses. Drugs Aging 6:64–68, 1995

32. Hughes CP, Berg L, Danziger WL: A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 140:566–572, 1982

33. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM: Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. Med J Aust 187:361–365, 2007

34. Jann MW: Rivastigmine: a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. Pharmacotherapy 20:1–12, 2000

35. Katz IR, Sands LP, Bilker W, et al: Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. J Am Geriatr Soc 46:8–13, 1998

36. Kaufer D, Cummings JL, Christine D: Differential neuropsychiatric symptom responses to tacrine in Alzheimer's disease: relationship to dementia severity. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 10:55–63, 1998

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

37. Knopman D, Schneider L, Davis K, et al: Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. Neurology 47:166–177, 1996

38. Knopman D, Schneider L, Davis K, et al: Long-term tacrine treatment effects. Neurology 50:567–568, 1998

39. Lader M: Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. Drugs 67:1657–1663, 2007

40. LeBars PL, Katz MM, Berman N, et al: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba in dementia. JAMA 278:1327–1332, 1997

41. Lethem R, Orrell, M: Antioxidants and dementia. Lancet 349:1189–1190, 1997

42. Mattis S: Dementia Rating Scale. Luz, FL, Psychological Assessment

43. Resources, 2005

44. Mazza M, Capuano A, Bria P, et al: Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. Eur J Neurol 13:981–986, 2006

45. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 356:2031–2036, 2000a

46. McKeith IG, Grace JB, Walker Z, et al: Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings

47. from an open trial. Int J Geriatr Psychiatry 15:387–392, 2000b

48. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, et al: The spectrum of responses of cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. Arch Neurol 56:1388–1393, 1999

49. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al: A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. Neurology 57:481–488, 2001

50. Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, et al: Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Psychopharmacol 27:484–487, 2007a

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

51. Mowla A, Mosavinasab M, Pani A: Does fluoxetine have any effect on the cognition of patients with mild cognitive impairment? A double-blind, placebo-controlled, clinical trial. J Clin Psychopharmacol 27:67–70, 2007b

52. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA: The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. Arch Neurol 55:1409–1415, 1998

53. Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, et al: Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. J Pharmacol Exp Ther 283:1305–1322, 1997

54. Patterson MB, Mack JL, Mackell JA, et al: A longitudinal study of behavioral pathology across five levels of dementia severity in Alzheimer's disease: the CERAD Behavior Rating Scale for Dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 11 (suppl 2):S30–S44, 1997

55. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 352:2379–2388, 2005

56. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, et al: Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic view of randomized trials. PLoS Med 4:818–826, 2007

57. Raskind MA, Sadowsky CH, Sigmund WR, et al: Effect of tacrine on language, praxis and noncognitive behavioral problems in Alzheimer's disease. Arch Neurol 54:836–840, 1997

58. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al: Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. Neurology 54:2261–2268, 2000

59. Ringman JM, Simmons JH: Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. Neurology 55:870–871, 2000

60. Robbins TW, Roberts AC: Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. Cereb Cortex 17 (suppl 1):151–160, 2007

61. Rogers SL, Friedhoff LT: The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a U.S. multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Dementia 7:293–303, 1996

62. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al: A 24-week, doubleblind placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology 50:136–145, 1998

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

63. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 141:1356–1364, 1984

64. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al: Efficacy and safety of rivastigmin in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ 318:633–640, 1999

65. Sano M, Ernesto C, Klauber MR, et al: Rationale and design of a multicenter study of selegiline and alpha-tocopherol in the treatment of Alzheimer disease using novel outcome measures. Alzheimer Dis Assoc Disord 10:132–140, 1996

66. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. N Engl J Med 336:1216–1222, 1997

67. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, et al: Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study—clinical global impression of change. Alzheimer Dis Assoc Disord 11 (suppl 2):S22–S32, 1997

68. Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. Curr Alzheimer Res 2:541–551, 2005

69. Solomon PR, Adams F, Silver A, et al: Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. JAMA 288:835–840, 2002

70. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, et al: The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Am J Psychiatry 152:1349–1357, 1995

71. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al: A 5-month randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology 54:2269–2276, 2000

72. Tchantchou F, Xu Y, Christen Y, et al: EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. FASEB J21:2400–2408, 2007

73. Thal LJ, Carta A, Clarke WR, et al: A 1-year multicenter placebocontrolled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. Neurology 47:705–711, 1996

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

74. Weiner MF, Martin-Cook K, Foster BM, et al: Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients. J Clin Psychiatry 61:487–492, 2000

75. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, et al: Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomized placebo-controlled international study using the Cognitive Drug Research Computerized Assessment System. Dement Geriatr Cogn Disord 13:183–193, 2002

76. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E: Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International Study Group. Br Med J 321:1445–1449, 2001

77. Wilcock GK, Howe I, Coles H, et al: A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Drugs Aging 20:777–789, 2003

78. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock B, et al: A multinational, randomized, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Practice 56:441–446, 2002

79. Winblad B, Kilander L, Ericksson S, et al: Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study. Lancet 367:1057–1065, 2006a

80. Winblad B, Wimo A, Engedal K, et al: 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. Dement Geriatr Cogn Disord 21:353–363, 2006b

81. Womack KB, Heilman KM: Tolterodine and memory: dry but forgetful. Arch Neurol 60:771–773, 2003

82. Yamamoto T, Hirano A: Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: neurofibrillary tangles and loss of large neurons. Ann Neurol 17:573–577, 1985

83. Zhao Q, Janssens L, Verhaeghe T, et al: Pharmacokinetics of extended-release and immediate release formulations of galantamine at steady state in healthy volunteers. Curr Med Res Opin 21:1547–1554, 2005

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 12

ĐIỀU TRỊ CÁC TRIỆU CHỨNG TÂM THẦN TRONG SA SÚT TRÍ TUỆ

PGS.TS. Phạm Thắng

Khoảng 90-100% bệnh nhân SSTT sẽ phát triển các rối loạn hành vi tại một thời điểm nào đó trong quá trình tiến triển của bệnh (Tariot và cs. 1993; Lyketsos và cs. 2000). Hàm ý "các dấu hiệu và triệu chứng về hành vi và tâm thần của SSTT" (Finkel và cs. 1996) là những biểu hiện chính của SSTT và cần phải được ý thức một cách sâu sắc về biểu hiện, đánh giá và điều trị. Các ví dụ về rối loạn hành vi trong SSTT bao gồm các biểu hiện gợi ý trầm cảm, hưng cảm, lo âu, loạn thần, thờ ơ, và kích động.

Người ta đã cố gắng đưa ra các tiêu chuẩn "loạn thần" (Jeste và Finkel 2000) và "trầm cảm của bệnh Alzheimer" (Olin và cs. 2001), nhưng những tiêu chuẩn này chưa được thừa nhận. Cohen-Mansfield (1986) định nghĩa *kích động* là "lời nói, giọng nói, hoặc hành động không phù hợp, không giải thích được bởi các nhu cầu bên ngoài hoặc sự nhầm lẫn". Điều này nhấn mạnh vai trò của người thầy thuốc, trước hết phải ý thức được mọi hành vi đều có ý nghĩa nhất định, thậm chí có thể chưa hiểu ngay được.

Những thay đổi hành vi trong SSTT thường có xu hướng xảy ra dưới dạng một tập hợp các dấu hiệu và triệu chứng có thể thay đổi từ người này sang người khác, từ lúc này sang lúc khác, chứ không hằng định như trong một số rối loạn tâm thần khác. Điều này phản ánh mối tương tác phức tạp giữa thiếu hụt nhận thức và sự thay đổi của môi trường. Các tập hợp dấu hiệu và triệu chứng này có thể được dự đoán và phát hiện; và là cơ sở để chọn biện pháp điều trị thích hợp. Điều quan trọng cần nhấn mạnh là chưa có thuốc nào được FDA chấp nhận cho điều trị các rối loạn tâm thần trong SSTT; điều này có nghĩa là thầy thuốc phải giải quyết vấn đề khó khăn này tuỳ từng trường hợp.

1. THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN

Các thuốc chống loạn thần, đầu tiên được sử dụng để điều trị tình trạng kích động với các biểu hiện loạn thần. Trên thực tế, các thuốc này đã được sử

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

dụng và nghiên cứu ở các bệnh nhân bị các rối loạn tâm thần khác nhau. Có hai loại chính là: thuốc chống loạn thần cổ điển và thuốc không điển hình thế hệ mới.

1.1. Thuốc chống loạn thần cổ điển

Schneider và cs. (1990) xuất bản một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng sử dụng thuốc chống loạn thần cổ điển ở các bệnh nhân SSTT, cho thấy trung bình, 59% bệnh nhân dùng thuốc có cải thiện về hành vi, so với 41% ở nhóm dùng giả dược. Sự khác nhau giữa hai nhóm thuốc-giả dược là 18%, còn gọi là "ước tính hiệu quả điều trị", tương đối ổn định với hầu hết các thuốc hướng tâm thần.

Gần đây hơn, Lanctôt và cs. (1998) tiến hành một phân tích tổng hợp các nghiên cứu sử dụng thuốc chống loạn thần cổ điển, kết quả cho thấy hiệu quả điều trị trung bình (thuốc kháng loạn thần so với giả dược) là 26%. Tác dụng phụ ở nhóm dùng thuốc cao hơn nhóm dùng giả dược (sự khác biệt trung bình là 25%). Các tác dụng phụ bao gồm không ngồi yên, hội chứng Parkinson, loạn động muộn, an thần, các tác dụng kháng cholinergic ngoại vi và trung ương, tụt huyết áp tư thế, rối loạn dẫn truyền tim, và ngã.

Lonergan và cs. (2002) phân tích tổng hợp năm nghiên cứu ngẫu nhiên dùng haloperidol so với giả dược, trong đó có hai nghiên cứu không nằm trong phân tích trên (Allain 2000; Devanand 1998), kết quả cho thấy có giảm hành vi gây gổ nhưng không cải thiện đáng kể các triệu chứng kích động ở nhóm dùng haloperidol. Có tăng rõ rệt các tác dụng phụ có hại như cứng và giảm động. Lonergan và cs. kết luận bằng cách khuyên hạn chế sử dụng haloperidol và phải theo dõi các tác dụng phụ. Do nhóm thuốc chống loạn thần cổ điển có nhiều tác dụng phụ không mong muốn, vì vậy người ta đặt hy vọng nhiều vào nhóm thuốc chống loạn thần không điển hình trong điều trị bệnh nhân SSTT (Alexopoulos và cs. 2004b).

1.2. Các thuốc chống loạn thần không điển hình

1.2.1. Clozapine

Clozapine là thuốc chống loạn thần không điển hình, ban đầu được dùng để điều trị các trường hợp tâm thần phân liệt; người ta cho rằng thuốc này có hiệu quả ở những bệnh nhân kháng với các thuốc điều trị khác và có tỷ lệ tác dụng phụ về vận động thấp nhất. Tuy nhiên, không có thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng dùng giả dược trong điều trị bệnh nhân SSTT, mà chỉ có các báo cáo một số trường hợp (Loy và cs. 1999; Rosenquist và cs. 2000; Tariot 1999).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Những nghiên cứu này gợi ý liều khởi đầu khoảng 12,5 mg/ngày và liều duy trì vào khoảng 12,5–50 mg/ngày.

Một số ít y văn nhấn mạnh đến các tác dụng phụ có thể gặp, bao gồm an thần, mất điều hoà vận động, ngã, sảng, và suy tuỷ. Clozapine có nguy cơ gây giảm bạch cầu đa nhân (khoảng 1%), thường gặp ở người già hơn là người trẻ, và cần theo dõi công thức máu ít nhất là hàng tuần trong 6 tháng đầu, hàng tháng trong 6 tháng tiếp theo, sau đó, nếu công thức máu vẫn chấp nhận được, thì cứ 4 tháng kiểm tra lại một lần. Các thuốc chống loạn thần khác hiếm khi gây giảm bạch cầu đa nhân, và không cần theo dõi công thức máu thường quy để tìm biến chứng này (Salzman và cs. 1995). Clozapine cũng làm tăng nguy cơ bị tiểu đường và rối loạn lipid máu ở người trẻ, tuy nhiên chưa có các dữ kiện ở người già (American Diabetes Association 2004). Trong số các thuốc chống loạn thần không điển hình, clozapine là thuốc ít gây loạn động muộn nhất, mặc dù có một vài báo cáo cho thấy cần phải tính đến biến chứng này (Ertugrul và Demir 2005). Do các lý do như tác dụng phụ, phải theo dõi công thức máu, và thiếu các dữ kiện về tính hiệu quả, nên việc sử dụng Clozapine ở bệnh nhân SSTT bị hạn chế, mặc dù thuốc có vai trò nhất định ở các bệnh nhân có rối loạn vận động, khi các thuốc khác đã thất bại (Parkinson Study Group 1999).

1.2.2. Risperidone

Risperidone được nghiên cứu nhiều hơn bất cứ thuốc chông loạn thần nào khác trong SSTT. Các nghiên cứu ban đầu gợi ý liều từ 0,5-2 mg/ngày được dung nạp tốt nhất (Rosenquist và cs. 2000). Ba thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, có nhóm chứng dùng giả dược được tiến hành ở các bệnh nhân trong nhà dưỡng lão. Hai nghiên cứu đầu có thời gian theo dõi 3 tháng, ở bệnh nhân bị bệnh Alzheimer và/hoặc SSTT do mạch máu, có biểu hiện kích động, loạn thần, hoặc cả hai. Nghiên cứu đầu tiên so sánh risperidone liều 0,5; 1, và 2 mg/ngày với giả dược ở 625 đối tượng (Katz và cs. 1999). Lý do ngừng nghiên cứu bao gồm tác dụng phụ (15,4%), không hiệu quả (5%), và "lý do khác" (10,1%). Nhiều nhất là các triệu chứng ngoại tháp, gặp trong 22% bệnh nhân được dùng liều 2 mg/ngày, với xu hướng phù ngoại vi và an thần liên quan đến liều thuốc, tuy nhiên có vẻ dung nạp tốt và an toàn. Sử dụng định nghĩa đáp ứng lâm sàng đặt ra từ trước, tức là giảm 50% tổng điểm của một thang điểm đánh giá hành vi, 30% đối tượng ở nhóm dùng giả dược có cải thiện; tỷ lệ tương tự ở nhóm dùng risperidone liều 0,5 mg/ngày; 45% ở nhóm dùng liều 1 mg/ngày; và 50% ở nhóm dùng liều 2 mg/ngày. Hiệu quả điều trị là có ý nghĩa thống kê với liều 1 và 2 mg/ngày. Điểm của các tiểu mục trắc nghiệm cho thấy thuốc có hiệu quả lên cả loạn thần lẫn hành vi gây gổ bằng lời nói và hành động.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Thử nghiệm lâm sàng lớn thứ hai tiến hành trên 344 bệnh nhân SSTT có kích động và/hoặc loạn thần tại nhà dưỡng lão, so sánh giữa giả dược với risperidone hoặc haloperidol với liều thay đổi (từ 0,5-4mg/ngày) (De Deyn và cs. 1999). Liều trung bình là 1,2 mg/ngày với risperidone và 1,1 mg/ngày với haloperidol. 18% bệnh nhân phải ngừng thuốc do tác dụng phụ, 15% do không hiệu quả, và 6% do nguyên nhân khác. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh nhân được điều trị theo các tiêu chí được chọn từ trước. Phân tích thứ hai cho thấy điều trị tích cực không làm thay đổi điểm số trắc nghiệm về loạn thần, nhưng có tác dụng với hành vi gây gổ. Tỷ lệ có tác dụng phụ về ngoại tháp là 11% ở nhóm dùng giả dược, 15% ở nhóm dùng risperidone, và 22% ở nhóm dùng haloperidol. Kết quả này, nhìn chung tương tự với các nghiên cứu trước. Tác dụng phụ về an thần thường gặp nhất với nhóm dùng haloperidol (18,3%) và risperidone (12,2%), so với nhóm dùng giả dược (4,4%).

Brodaty và cs. (2003) tiến hành một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng dùng giả dược ở các bệnh nhân trong nhà dưỡng lão, bị bệnh Alzheimer hoặc SSTT do mạch máu, hoặc hỗn hợp và có các rối loạn hành vi gây gổ nghiêm trọng. Lưu ý là trong nghiên cứu này, tiêu chuẩn chọn bệnh nhân là có hành vi gây gổ, còn hai nghiên cứu trên là có loạn thần và/hoặc hành vi gây gổ. Trong nghiên cứu này, 345 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào hai nhóm, một nhóm dùng giả dược, nhóm kia dùng dung dịch risperidone, liều thay đổi, tối đa là 2 mg/ngày trong 12 tuần (trung bình là 1 mg/ngày). Ở nhóm dùng risperidone, có sự cải thiện rõ trên thang điểm *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) (Cohen-Mansfield 1986), cũng như thang điểm *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) (Guy 1976). Tác dụng phụ chủ yếu là ngủ gà và nhiễm trùng tiết niệu ở nhóm dùng risperidone và kích động ở nhóm dùng giả dược.

Risperidone cũng có tác dụng điều trị các rối loạn giấc ngủ. Trong một nghiên cứu trên 338 bệnh nhân SSTT, Durán và cs. (2005) nhận thấy có cải thiện giấc ngủ ở bệnh nhân và người chăm sóc sau 12 tuần điều trị bằng risperidone.

Phân tích các dữ kiện hiện có cho thấy, nhìn chung risperidone có hiệu quả tương tự haloperidol. Khả năng dung nạp của risperidone có vẻ tốt hơn, với nguy cơ thấp và trung bình bị tác dụng phụ về hội chứng Parkinson và an thần. Tỷ lệ phù ngoại vi ở nhóm dùng risperidone cao hơn nhóm chứng.

1.2.3. Olanzapine

Nghiên cứu ban đầu của Satterlee và cs. (1995) trên 238 bệnh nhân SSTT ngoại trú, có kích động, loạn thần, hoặc cả hai, sử dụng olanzapine, liều thay

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đổi từ 1–10 mg/ngày, liều trung bình lúc kết thúc nghiên cứu là 2,7mg/ngày. Kết quả nghiên cứu này cho thấy không có tác dụng, cũng không có biến chứng. Do vậy, các nghiên cứu khác được tiến hành, sử dụng olanzapinel liều cố định. Street và cs (2000) nghiên cứu trên 206 bệnh nhân SSTT ở nhà dưỡng lão, có các triệu chứng kích động, loạn thần hoặc cả hai, với olanzapine liều 5, 10, and 15 mg/ngày trong 6 tuần. Những bệnh nhân dùng từ 5 đến 10 mg/ngày có cải thiện đáng kể (giảm hơn 50% tổng điểm của các tiểu mục về hành vi kích động/gây gổ, ảo giác, và hoang tưởng trong bộ trắc nghiệm *Neuropsychiatric Inventory: Nursing Home Version* (NPI-NH) (Cummings và cs. 1994; Wood và cs. 2000). Bệnh nhân dùng liều 5 mg/ngày cũng có cải thiện đáng kể trên tổng điểm NPI-NH và *Brief Psychiatric Rating Scale* (Overall và Gorham 1962). 25% bệnh nhân ở tất cả các liều, có các tác dụng phụ an thần và mất thăng bằng. Một số bệnh nhân trong thử nghiệm này, tiếp tục tham gia thử nghiệm mở với liều thay đổi, trong 8 tuần; kết quả tương tự báo cáo đầu tiên (Street và cs. 2001).

Meehan và cs. (2002), nghiên cứu điều trị cấp tình trạng kích động bằng tiêm bắp olanzapine ở 272 bệnh nhân bị bệnh Alzheimer và/hoặc SSTT do mạch máu trong nhà dưỡng lão. Bệnh nhân được tiêm 3 mũi olanzapine 2,5 mg hoặc 5,0 mg, lorazepam 1,0 mg hoặc 0.5 mg, hoặc giả dược, và được đánh giá trong 24 giờ. Olanzapine tốt hơn giả dược trong điều trị trạng thái kích động tại thời điểm 2 giờ và 24 giờ. Lorazepam tốt hơn giả dược tại thời điểm 2 giờ nhưng không có tác dụng tại thời điểm 24 giờ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tác dụng phụ giữa hai nhóm.

De Deyn và cs. (2004) nghiên cứu trên 652 bệnh nhân Alzheimer có ảo tưởng hoặc ảo giác. Bệnh nhân được chia nhóm ngẫu nhiên, một nhóm dùng giả dược, các nhóm kia dùng olanzapine liều cố định (1; 2,5; 5,0; và 7,5 mg/ngày) trong 10 tuần. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi. Kết quả cho thấy có sự cải thiện rõ tổng điểm của trắc nghiệm NPI-NH ở nhóm dùng 7,5 mg/ngày. Trên thang điểm CGI-C, cải thiện rõ nhất ở nhóm dùng olanzapine 2,5 mg. Các nhóm dùng olanzapine có tăng cân, chán ăn và tiểu tiện không tự chủ hơn so với nhóm chứng, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các triệu chứng ngoại tháp.

1.2.4. Quetiapine

Một nghiên cứu mở, thời gian theo dõi 1 năm, sử dụng quetiapine, liều thay đổi trên những bệnh nhân già có loạn thần do các nguyên nhân khác nhau để tìm hiểu về liều dùng, mức độ an toàn và hiệu quả của thuốc. Tổng số bệnh nhân là 151, trong đó có 101 bệnh nhân Alzheimer hoặc SSTT do mạch máu (Tariot và cs. 2000). Liều khởi đầu là 25 mg/ngày, thay đổi từ 25-800

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

mg/ngày, và liều trung vị lúc kết thúc nghiên cứu là khoảng 100 mg/ngày. Kết quả nghiên cứu này gợi ý rằng thuốc có thể có hiệu quả trong điều trị trạng thái kích động và/hoặc loạn thần ở một số bệnh nhân. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của một nghiên cứu mở trên bệnh nhân ngoại trú bị bệnh Alzheimer, có loạn thần hoặc hành vi gây gổ, được điều trị bằng quetiapine 50–150 mg/ngày, cho thấy có cải thiện về hoang tưởng và hành vi gây gổ trên thang điểm NPI (Cummings và cs. 1994). Khả năng thực hiện *trắc nghiệm đánh giá bệnh Alzheimer – phần nhận thức* (ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive) (Rosen 1984) không thay đổi đáng kể (Scharre và Chang 2002).

Dựa vào nghiên cứu thí điểm này, một nghiên cứu đa trung tâm, có nhóm chứng, kéo dài 10 tuần được tiến hành trên 284 bệnh nhân người già có loạn thần tại nhà dưỡng lão (Tariot và cs. 2006). Những tiêu chuẩn này được áp dụng trước khi có tiêu chuẩn lâm sàng loạn thần trong bệnh Alzheimer năm 2000 (Jeste và Finkel 2000). Hầu hết bệnh nhân có SSTT. Đây có thể là thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn đầu tiên có dùng giả dược, sử dụng một thuốc kháng loạn thần không điển hình ở các bệnh nhân SSTT có các triệu chứng tâm thần. Liều thuốc thay đổi được chấp nhận; liều trung bình của haloperidol là 2 mg/ngày tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, trong khi liều trung bình của quetiapine là 120 mg/ngày. Kết quả đầu tiên của nghiên cứu này là không có sự khác biệt giữa các nhóm dùng thuốc về giảm loạn thần. Một trong các trắc nghiệm về trạng thái kích động cho thấy có cải thiện cả ở nhóm dùng haloperidol lẫn quetiapine. Tỷ lệ gặp tác dụng phụ ngủ gà là 25,3% ở nhóm quetiapine, 36,2% ở nhóm haloperidol, và 4,1% ở nhóm chứng. Tỷ lệ gặp hội chứng Parkinson "nặng", lần lượt là 11%, 16% và 12,2%; các tác dụng phụ khác không khác nhau nhiều giữa các nhóm.

Một nghiên cứu thứ hai trên 333 bệnh nhân SSTT có trạng thái kích động ở nhà dưỡng lão (Zhong và cs. 2007). Đây là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có nhóm chứng, dùng giả dược, sử dụng quetiapine liều cố định 100 hoặc 200 mg/ngày. Thời gian tăng liều tương đối nhanh, đạt 100 mg/ngày sau 4 ngày và 200 mg/ngày sau 8 ngày. Có sự cải thiện đáng kể với nhóm Quetiapine 200 mg/ngày trên thang điểm *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay và cs. 1987); ở nhóm 100 mg/ngày, không thấy sự thay đổi đáng kể. Tỷ lệ gặp các biến cố mạch não, tụt huyết áp tư thế, và ngã tương tự giữa các nhóm. Số trường hợp tử vong ở nhóm dùng quetiapine cao hơn, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Kết quả của nghiên cứu này gợi ý quetiapine liều 200 mg/ngày có thể có hiệu quả trong điều trị trạng thái kích động trong SSTT. Tuy nhiên, cần thận trọng vì tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng thuốc chống loạn thần không điển hình có vẻ cao hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Ballard và cs. (2005) tiến hành một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có nhóm chứng, dùng giả dược, thời gian theo dõi 26 tuần, để đánh giá tác dụng của quetiapine và rivastigmine ở 93 bệnh nhân bị SSTT có trạng thái kích động nặng. So với nhóm dùng giả dược, không có nhóm nào có cải thiện rõ trên thang điểm *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) ở cả thời điểm 6 và 26 tuần. Cả nhóm quetiapine lẫn nhóm rivastigmine đều không có hiệu quả trong điều trị trạng thái kích động ở các bệnh nhân SSTT trong nhà dưỡng lão. So với nhóm dùng giả dược, nhóm dùng quetiapine có tỷ lệ suy giảm nhận thức nhiều hơn một cách rõ rệt, điều này không thấy trong các thử nghiệm lâm sàng lớn đã trình bày ở trên (Tariot và cs. 2006; Zhong và cs. 2007).

Kurlan và cs. (2007) tiến hành một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng dùng giả dược trên 40 bệnh nhân SSTT, có trạng thái kích động và hội chứng Parkinson. Kết quả cho thấy quetiapine (liều trung bình 120 mg/ngày) được dung nạp tốt và không làm nặng thêm hội chứng Parkinson, nhưng không có hiệu quả điều trị trạng thái kích động hoặc loạn thần.

1.2.5. Ziprasidone

Ziprasidone là thuốc được chỉ định trong điều trị hưng cảm lưỡng cực và tâm thần phân liệt, có ít thông tin về việc sử dụng thuốc này ở bệnh nhân SSTT. Rocha và cs. (2006) tiến hành một thử nghiệm lâm sàng mở, kéo dài 7 tuần trên 25 bệnh nhân để đánh giá tác dụng của ziprasidone liều thấp trong điều trị trạng thái kích động và các triệu chứng về hành vi khác trong SSTT. Kết thúc nghiên cứu chỉ còn lại 15 người; lý do ngừng nghiên cứu bao gồm ngủ gà, triệu chứng tiêu hoá, và hội chứng Parkinson. Tổng điểm NPI trung bình giảm một cách có ý nghĩa, từ 47,1±17,1 xuống 25,8±17,9, và điểm NPI cho gánh nặng chăm sóc cũng được cải thiện đáng kể. Những số liệu hạn chế này chưa đủ để khuyến cáo trên thực hành.

1.2.6. Aripiprazole

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có nhóm chứng, được tiến hành trên 208 bệnh nhân ngoại trú đáp ứng tiêu chuẩn lâm sàng loạn thần của bệnh Alzheimer để đánh giá tác dụng của aripiprazole (De Deyn 2005). Liều thuốc thay đổi từ 2–15 mg/ngày; liều trung bình tại thời điểm kết thúc nghiên cứu là khoảng 10 mg/ngày. Điều chỉnh tăng liều từ từ, trong nhiều tuần. Kết quả ban đầu cho thấy không có sự thay đổi trên tiểu mục loạn thần của thang điểm NPI so với nhóm chứng dùng giả dược, trong khi trên các phép thử thứ hai, có tác dụng có lợi trên hành vi. Nói chung, thuốc được dung nạp tốt, tuy trong nhóm điều trị tích cực, số bệnh nhân bị biến chứng an thần là cao hơn.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

1.3. Phân tích tổng hợp về các thuốc chống loạn thần không điển hình

Phân tích tổng hợp của Schneider và cs. (2006a) bao gồm 15 thử nghiệm lâm sàng, thời gian theo dõi từ 6-12 tuần, trên các bệnh nhân SSTT thuộc các thể khác nhau, có biến chứng kích động và/hoặc gây gổ và/hoặc loạn thần. 3353 bệnh nhân được dùng thuốc và 1757 bệnh nhân dùng giả dược. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể với điều trị tích cực là từ 48-65% so với 30-48% ở nhóm dùng giả dược. Trung bình tăng được 18% so với nhóm chứng. Hay nói cách khác là cứ 1 trên 5 bệnh nhân trong các thử nghiệm này có cải thiện đáng kể các triệu chứng.

Trong phân tích tổng hợp này, các bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống loạn thần không điển hình có tỷ lệ gặp tác dụng phụ cao gấp ba lần so với nhóm dùng giả dược, hay gặp nhất là ngủ gà, ngã có hoặc không có chấn thương, ngất, hội chứng Parkinson, phù ngoại vi, và nhiễm trùng. Nguy cơ ở nhóm dùng risperidone cao hơn nhóm chứng. Đặc biệt 1,9% bệnh nhân dùng thuốc chống loạn thần không điển hình có các biến cố về mạch não, so với 0,9% ở nhóm dùng giả dược.

Một phân tích tổng hợp bao gồm chín thử nghiệm lâm sàng đánh giá tác dụng của olanzapine, có nhóm chứng dùng giả dược (Ballard và Waite 2006), kết quả cho thấy olanzapine có tác dụng làm cải thiện các hành vi gây gổ so với nhóm chứng, tuy nhiên cũng cũng có tỷ lệ gặp tác dụng phụ cao hơn, ví dụ như các biến cố mạch não và triệu chứng ngoại tháp.

Trong một phân tích tổng hợp khác bao gồm 5 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, Lee và cs. (2004) so sách các thuốc chống loạn thần không điển hình với giả dược trên 1570 trường hợp, hơn 96% là bệnh nhân của nhà dưỡng lão và 76% được chẩn đoán là bệnh Alzheimer. Các thuốc chống loạn thần bao gồm risperidone, haloperidol, và olanzapine. Ba thử nghiệm thấy các thuốc chống loạn thần không điển hình có hiệu quả điều trị cao hơn so với nhóm dùng giả dược. Hai thử nghiệm so sánh risperidone với haloperidol không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mặt hiệu quả. Các tác dụng phụ có thể gặp bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và ngủ gà.

1.4. Cảnh báo của FDA về các biến cố mạch máu não và tử vong

Tháng mười năm 2002, Health Canada cảnh báo các nhân viên y tế về việc risperidone có thể làm tăng nguy cơ tai biến mạch não (TBMN) ở những người già bị SSTT (Wooltorton 2002). Cảnh báo này dựa trên nhận xét risperidone làm tăng TBMN ở bệnh nhân SSTT trong bốn thử nghiệm lâm sàng, có nhóm chứng dùng giả dược. Các số liệu cho thấy 4% (29/764) bệnh nhân ở nhóm dùng risperidone so với 2% (7/466) ở nhóm dùng giả dược bị tai

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

biến mạch não, được định nghĩa là thiếu máu cục bộ não thoáng qua hoặc đột quỵ, bao gồm 4 trường hợp tử vong ở nhóm dùng risperidone so với 1 trường hợp ở nhóm dùng giả dược. Hiệu quả điều trị chỉ thấy ở hai trong bốn nghiên cứu.

Tháng tư 2003, FDA đưa ra cảnh báo tương tự về các tai biến mạch não khi dùng risperidone ở bệnh nhân SSTT và ghi chú rằng risperidone không được xem là an toàn hoặc hiệu quả trong điều trị loạn thần do SSTT (U.S. Food and Drug Administration 2003). Các nghiên cứu cho thấy các bằng chứng về tăng tỷ lệ tai biến mạch não liên quan đến ba loại thuốc chống loạn thần không điển hình thế hệ hai (aripiprazole, olanzapine, và risperidone). Năm 2004, Eli Lilly cũng đưa ra cảnh báo về tăng nguy cơ bị tai biến mạch não ở bệnh nhân SSTT được điều trị bằng olanzapine. Tỷ lệ tai biến mạch não ở nhóm dùng olanzapine là 1,3%, cao gấp ba lần ở nhóm dùng giả dược (0,4%), đồng thời tỷ lệ tử vong cũng cao hơn (3.5% so với 1.5%) (U.S. Food and Drug Administration 2004).

FDA đã xem xét lại 17 thử nghiệm lâm sàng sử dụng olanzapine, aripiprazole, risperidone, và quetiapine trên 5106 bệnh nhân già bị SSTT có rối loạn về hành vi. Tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân ở nhóm được điều trị tăng gấp 1,6 đến 1,7 lần so với nhóm chứng. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là tim mạch (suy tim, đột tử) hoặc nhiễm trùng (chủ yếu là viêm phổi). Năm 2005, FDA yêu cầu các nhà sản xuất olanzapine, aripiprazole, risperidone, quetiapine, clozapine, và ziprasidone đưa cảnh báo nguy cơ vào hộp thuốc (U.S. Food and Drug Administration 2005).

Kết quả này cũng phù hợp với phân tích tổng quát của Schneider và cs. (2005) về các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng dùng giả dược, sử dụng aripiprazole, olanzapine, quetiapine, và risperidone trên tổng số 3353 bệnh nhân (603 dùng aripiprazole, 1184 dùng olanzapine, 391 dùng quetiapine, 1175 dùng risperidone, và 1757 dùng giả dược). Tỷ lệ tử vong tổng thể là 3,5% với bệnh nhân dùng các thuốc chống loạn thần không điển hình, so với 2,3% ở nhóm dùng giả dược, với nguy cơ tương đối là 1,65.

2. THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM

2.1. Trazodone

Các báo cáo trường hợp và các thử nghiệm lâm sàng mở gợi ý về ích lợi của trazodone liều 50 mg/ngày - 400 mg/ngày (Rosenquist và cs. 2000). Có sự cải thiện các triệu chứng như dễ bị kích thích, lo âu, bồn chồn, và trầm cảm ở một số trường hợp, kèm theo rối loạn giấc ngủ; tác dụng phụ bao gồm an thần, tụt huyết áp tư thế, và đôi khi sảng.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sultzer và cs. (1997) so sánh trazodone liều trung bình 220 mg/ngày với haloperidol, liều trung bình 2,5 mg/ngày ở 28 bệnh nhân trong 9 tuần. Kết quả cho thấy trạng thái kích động được cải thiện ở cả hai nhóm, nhưng dung nạp tốt hơn ở nhóm trazodone.

Teri và cs. (2000) báo cáo kết quả âm tính của trazodone và haloperidol trong một nghiên cứu đa trung tâm với bệnh nhân ngoại trú. Một hướng dẫn đồng thuận (Alexopoulos và cs. 2004a) khuyên dùng trazodone chủ yếu để điều trị rối loạn giấc ngủ, và chỉ là thuốc hàng thứ hai hoặc ba trong điều trị trạng thái kích động "nhẹ". Liều khởi đầu là 25 mg/ngày. Tối đa là 100-250 mg/ngày.

2.2. Thuốc ức chế tái nhập serotonin chọn lọc 2 (SSRI)

Có những kết quả trái ngược nhau về các thử nghiệm lâm sàng sử dụng thuốc ức chế tái nhập serotonin chọn lọc trong điều trị trạng thái kích động ở bệnh nhân SSTT. Nyth và Gottfries (1990) tiến hành một phân tích tổng hợp các nghiên cứu có nhóm chứng, dùng citalopram ở các bệnh nhân SSTT, gợi ý rằng thuốc có hiệu quả điều trị các rối loạn về hành vi. Kết luận này được ủng hộ bởi hai nghiên cứu mở dùng citalopram (Pollock và cs. 1997; Ragneskog và cs. 1996ootjg

Sử dụng một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, Karlsson và cs. (2000) so sánh hiệu quả và tính dung nạp của citalopram và mianserin ở 336 bệnh nhân mắc và không mắc SSTT. Sử dụng *thang điểm đánh giá trầm cảm của Montgomery-Åsberg* (Montgomery và Åsberg 1979), các tác giả nhận thấy cả hai thuốc có tác dụng tương đương nhau trong điều trị trầm cảm ở bệnh nhân SSTT. Các thuốc này có độ dung nạp tốt và tương đối ít các tác dụng phụ như mệt mỏi, ngủ gà và mất ngủ. Dựa vào những dữ kiện này, các tác giả khuyến cáo citalopram là thuốc có hiệu quả và dung nạp tốt trong điều trị trầm cảm ở bệnh nhân có hoặc không có SSTT.

Một nghiên cứu có nhóm chứng dùng giả dược, mù đôi, so sánh citalopram và perphenazine với giả dược được tiến hành ở các bệnh nhân SSTT (chủ yếu là bệnh Alzheimer – rất có thể và SSTT thể Lewy), có ít nhất là một triệu chứng của loạn thần hoặc rối loạn hành vi (Pollock và cs. 2002). Bệnh nhân nhập viện (n=85), được điều trị với liều citalopram 20 mg/ngày hoặc perphenazine 0,1 mg/kg/ngày, trong 14 ngày. Cả citalopram và perphenazine đều cải thiện đáng kể trên thang điểm *Neurobehavioral Rating Scale* (Levin và cs. 1987) về trạng thái kích động, dễ kích thích và loạn thần. Tác dụng phụ là tương tự giữa ba nhóm.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Pollock và cs. (2007) đánh giá hiệu quả của citalopram so với risperidone trong điều trị loạn thần và kích động ở bệnh nhân SSTT. Nghiên cứu này bao gồm 103 bệnh nhân SSTT được nhập viện do các triệu chứng về hành vi, thời gian theo dõi 12 tuần. Kết quả cho thấy không có sự khác nhau giữa citalopram và risperidone về sự cải thiện các triệu chứng về hành vi trên thang điểm NPI; các triệu chứng kích động và loạn thần giảm ở cả hai nhóm. Nhóm dùng risperidone có nhiều tác dụng phụ, đặc biệt là an thần, hơn nhóm dùng citalopram. Các triệu chứng ngoại tháp tăng trong cả hai nhóm.

Trong một phân tích tổng hợp 29 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có nhóm chứng dùng giả dược, mù đôi, Sink và cs. (2005) nhận thấy trong 5 thử nghiệm dùng thuốc trầm cảm, chỉ có một nghiên cứu dùng citalopram là có cải thiện các triệu chứng thần kinh tâm thần khác ngoài trầm cảm ở bệnh nhân SSTT. fluoxetine hoặc fluvoxamine không thấy có hiệu quả (Loy và cs. 1999).

Một nghiên cứu mở trên 15 bệnh nhân trong nhà dưỡng lão hoặc tại cộng đồng, bị bệnh Alzheimer hoặc SSTT do mạch máu não, được điều trị bằng paroxetine 10–40 mg/ngày trong 3 tháng. Tất cả bệnh nhân đều có cải thiện và hành vi kích động bằng lời nói trên *thang điểm CMAI* (Cohen-Mansfield 1986; Ramadan và cs. 2000).

Các thuốc serotonergic được sử dụng khá rộng rãi, mặc dù còn thiếu các bằng chứng lâm sàng về tính hiệu quả. Các tác dụng phụ của nhóm thuốc này bao gồm các triệu chứng tiêu hoá, an thần hoặc mất ngủ, rối loạn tình dục, hạ natri máu, và đôi khi các dấu hiệu thần kinh cơ; hiếm khi thấy trạng thái kích động nghịch thường.

3. BENZODIAZEPINE

Hầu hết các nghiên cứu cũ trên người bệnh, thường không có nhóm chứng dùng giả dược, cho thấy có giảm trạng thái kích động trong điều trị ngắn ngày (Loy và cs. 1999). Nghiên cứu của Coccaro và cs. (1990) là nghiên cứu có phương pháp chặt chẽ nhất, so sánh Oxazepam 10–60 mg/ngày với liều thấp haloperidol ở các bệnh nhân SSTT hỗn hợp. 5% bệnh nhân trong nhóm dùng benzodiazep có cải thiện, so với 24% bệnh nhân ở nhóm dùng haloperidol.

Một nghiên cứu khác so sánh alprazolam 0.5 mg ngày hai lần với haloperidol 0,6 mg/ngày (Christensen và Benfield 1998) không thấy hiệu quả, có lẽ do liều của cả hai thuốc tương đối thấp. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, có nhóm chứng, mù đôi, so sánh lorazepam và olanzapine ở 331 bệnh nhân, kết quả cho thấy lorazepam tiêm bắp có tác dụng tương đương olanzapine tiêm bắp tại thời điểm 2 giờ, nhưng kém hơn tại thời điểm 24 giờ (Meehan và cs.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2002). Tuy nhiên, tại thời điểm hiện tại, không có nghiên cứu nào so sánh benzodiazepine với một thuốc nào khác, cũng như đánh giá hiệu quả của thuốc sau 8 tuần.

Nhiều tác giả gợi ý rằng so với các thuốc chống loạn thần, benzodiazepine có thể có nhiều tác dụng phụ và ít hiệu quả hơn (Cevera 1974; Christensen và Benfield 1998; Coccaro và cs. 1990; Covington 1975; Kirven và Montero 1973; Meehan và cs. 2002; Stotsky 1984). Tác dụng phụ của benzodiazepine bao gồm mất điều hoà vận động, ngã, lú lẫn, và an thần. Không nên dùng benzodiazepine kéo dài do nguy cơ gây phụ thuộc thuốc, an thần, suy giảm nhận thức, mất phản xạ có điều kiện và sảng (Patel Tariot 1995). Những thuốc này cũng gây hạn chế hô hấp trong khi ngủ.

Vì những lý do này, chỉ dùng benzodiazepine khi trạng thái kích động trong giai đoạn cấp, và chỉ dùng lâu dài khi các thuốc khác không hiệu quả. Khuyên cáo dùng benzodiazepine với liều thấp nhất có hiệu quả để hạn chế các tác dụng phụ. Ngoài ra, do nguy cơ bị hội chứng ngừng thuốc, khi dùng kéo dài phải giảm dần liều trước khi ngừng, không được ngừng thuốc đột ngột. Người ta thích dùng các thuốc có chuyển hoá đơn giản và thời gian bán huỷ ngắn ví dụ như lorazepam 0,5 mg một đến bốn lần một ngày. Không nên dùng các thuốc có tác dụng kéo dài như diazepam, clonazepam, flurazepam, và nitrazepam. Ở người già, các thuốc như clonazepam, có thời gian bán huỷ và chuyển hoá dài sẽ cần nhiều tuần để đạt được hiệu quả điều trị, vì vậy không nên dùng.

4. BUSPIRONE

Sử dụng buspirone trong điều trị bệnh nhân SSTT chỉ được báo cáo trong một vài nghiên cứu trường hợp và thử nghiệm lâm sàng nhỏ (Colenda 1988; Cooper 2003; Herrmann và Eryavec 1993; Sakauye và cs. 1993; Tiller và cs. 1988). Một nghiên cứu có nhóm chứng, mù đơn trong 8 tuần cho thấy có cải thiện trạng thái kích động, mặc dù chỉ có 12 trên 20 bệnh nhân theo nghiên cứu đến cùng (Levy và cs. 1994).

Lawlor và cs. (1994) nghiên cứu trên 10 bệnh nhân, so sánh giữa buspirone với trazodone, không ghi nhận được ích lợi tương đối của buspirone. Cantillon và cs. (1996) so sánh buspirone 15 mg/ngày với haloperidol 1,3 mg/ ngày trong 10 tuần ở 26 bệnh nhân cũng không thấy ích lợi rõ rệt nào. Thuốc được dùng ngày hai lần, nói chung dung nạp tốt, và có thể cần vài tuần để đạt hiệu quả lâm sàng tối đa.

Các bằng chứng ủng hộ cho việc dùng thuốc này rất hạn chế. Khuyến cáo đồng thuận (ví dụ Alexopoulos và cs. 2004a) gợi ý có thể chỉ định ở các bệnh

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhân có kích động nhẹ, phối hợp với lo âu hoặc dễ kích thích, liều khởi đầu là 5 mg, ngày hai lần và tăng dần đạt liều tối đa 40-60 mg.

5. THUỐC CHỐNG CO GIẬT

5.1. Carbamazepin

Chambers và cs. (1982) tiến hành một nghiên cứu 8 tuần, sử dụng carbamazepine trên 19 bệnh nhân nữ có trạng thái kích động nhẹ, những bệnh nhân này đang dùng thuốc chống loạn thần: kết quả là âm tính. Tariot và cs. (1994, 1995) tiến hành một nghiên cứu 12 tuần, có nhóm chứng dùng giả dược trên 25 bệnh nhận thấy thuốc có tác dụng đáng khích lệ trên trạng thái kích động và không có tác dụng trên các khía cạnh tâm thần khác, và khả năng dung nạp tốt.

Một nghiên cứu 6 tuần trên 51 bệnh nhân, có nhóm chứng dùng giả dược cho thấy có cải thiện rõ các triệu chứng kích động, với liều trung bình 300 mg/ngày (Tariot và cs. 1998). Khả năng dung nạp thuốc trong các nghiên cứu này nói chung là tốt, với các tác dụng phụ như an thần và mất điều hoà vận động; 8% bệnh nhân phải dừng nghiên cứu do tác dụng phụ của thuốc. Các tác dụng phụ khác như nổi ban, an thần, những bất thường về huyết học, giảm chức năng gan, rối loạn điện giải, có thể gặp ở người già. Hơn nữa có nguy cơ cao tương tác thuốc-thuốc. Các nghiên cứu về carbamazepine cung cấp bằng chứng ủng hộ quan điểm cho rằng các thuốc chống co giật có tác dụng chống trạng thái kích động. Vấn đề này cần được nghiên cứu kỹ hơn.

5.2. Axít valproic

Axít valproic, tên gốc là valproate, và có dưới dạng a xít cũng như các dẫn chất như divalproex sodium, được FDA chấp thuận trong điều trị hưng cảm cấp phối hợp với rối loạn lưỡng cực.

Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên có nhóm chứng dùng giả dược của thuốc này trong điều trị trạng thái kích động ở bệnh nhân SSTT trong 6 tuần (Porsteinsson và cs. 2001) được tiến hành trên 56 bệnh nhân SSTT có trạng thái kích động trong trại dưỡng lão. Divalproex sodium liều trung bình 826 mg/ngày (nồng độ trung bình 46 µg/dL) với mục đích đánh giá hiệu quả, mức độ an toàn và dung nạp thuốc cũng như liều dùng để chuẩn bị cho một nghiên cứu có quy mô lớn hơn. Kết quả bước đầu cho thấy không có cải thiện về trạng thái kích động, tuy nhiên có xu hướng đủ để tiến hành một nghiên cứu quy mô lớn hơn. Các tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra ở 10% ở cả hai nhóm; các tác dụng phụ nhẹ hơn gặp nhiều hơn ở nhóm dùng thuốc, bao gồm an

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

thần, rối loạn tiêu hoá, và mất điều hoà động tác và giảm nhẹ tiểu cầu (khoảng 20.000/mm^3).

Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, có nhóm chứng dùng giả dược, kéo dài 6 tuần, sử dụng divalproex sodium trên 172 bệnh nhân SSTT có trạng thái kích động, đáp ứng tiêu chuẩn cơn hưng cảm thứ phát; thuốc được sử dụng liều cao và tăng nhanh để đạt nồng độ đích 20 mg/kg/ngày sau 10 ngày (Tariot và cs. 2001). Do dùng liều cao và tăng nhanh như vậy, tỷ lệ gặp tác dụng phụ an thần ở nhóm dùng thuốc là 20% và tỷ lệ bỏ nghiên cứu tương đối cao, dẫn đến phải ngừng nghiên cứu trước thời hạn. Số bệnh nhân còn lại tại thời điểm ngừng nghiên cứu là 100. Không có sự khác nhau có ý nghĩa giữa hai nhóm về các triệu chứng hưng cảm, nhưng thuốc có tác dụng lên trạng thái kích động. An thần xảy ra 36% bệnh nhân ở nhóm dùng thuốc, so với 20% ở nhóm dùng giả dược, và giảm tiểu cầu nhẹ gặp ở 7% nhóm dùng thuốc, so với 0% ở nhóm dùng giả dược.

Kết quả của một số nghiên cứu gợi ý rằng liều khởi đầu của valproate vào khoảng 125 mg, uống hai lần một ngày, tăng thêm 125-250 mg mỗi 5-7 ngày để đạt liều tối đa được xác định theo đáp ứng lâm sàng, hoặc nếu không chắc chắn, đạt nồng độ thuốc huyết thanh khoảng 60–90 µg/mL.

Hiện chưa có các nghiên cứu về các thế hệ thuốc chống co giật mới như lamotrogine, gabapentin, và topiramate trong điều trị các rối loạn tâm thần ở bệnh nhân SSTT. Các dữ kiện sinh học về cơ chế hoạt động của các bình ổn khí sắc, gợi ý lithium và valproate có thể có tác dụng bảo vệ thần kinh trên lâm sàng (Tariot và cs. 2002).

6. KẾT LUẬN

Các thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân SSTT cho thấy hiệu quả điều trị các rối loạn tâm thần của thuốc vào khoảng 20%, đồng thời tỷ lệ gặp các tác dụng phụ nặng cũng cao gần như vậy. Một số bệnh nhân có cải thiện triệu chứng mà không có tác dụng phụ nặng, một số khác không cải thiện, và một số chỉ có hại. Các thầy thuốc lâm sàng cần nắm vững các bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn của các thuốc hiện có. Để quyết định một biện pháp điều trị, cần cân nhắc kỹ mức độ nặng của triệu chứng chủ quan, mức độ suy giảm hoạt động chức năng, phản ứng nguy hiểm của bệnh nhân, hoặc nguy cơ đối với bản thân bệnh nhân và những người xung quanh. Chỉ quyết định điều trị sau khi đã cân nhắc kỹ lợi và hại, và cũng chỉ điều trị tuỳ từng trường hợp. Phải theo dõi sát bệnh nhân, nếu thấy không đáp ứng hoặc có hại cho bệnh nhân thì ngừng điều trị. Nếu có thể, nên phối hợp với các biện pháp không dùng thuốc.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abilify prescribing information. 2008. Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_abilify.pdf. Accessed October 8, 2008.
2. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, et al: Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients: using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry 65 (suppl 2):S5–S99, 2004a
3. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, et al: Using antipsychotic agents in older patients. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. J Clin Psychiatry 65 (suppl 2):5–99, 2004b
4. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K: Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. Psychopharmacology (Berl) 148:361–366, 2000
5. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Endocrinologists, et al: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 27:596–601, 2004
6. Ballard C, Waite J: The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 1:CD003476, 2006
7. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, et al: Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 330:874, 2005
8. Breder C, Swanink R, Marcus R, et al: Dose-ranging study of aripiprazole in patients with Alzheimer's dementia. Philadelphia. Poster presented at the 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Philadelphia, PA, July 17–22, 2004
9. Bristol-Myers Squibb: Labeling Change for Abilify on Risk of CVA in Elderly. Bristol-Myers Squibb Medical Letter. February 10, 2005
10. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al: A randomized placebocontrolled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. J Clin Psychiatry 64:134–143, 2003

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

11. Cantillon M, Brunswick R, Molina D, et al: Buspirone vs. haloperidol: a double-blind trial for agitation in a nursing home population with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 4:263–267, 1996

12. Cevera AA: Psychoactive drug therapy in the senile patient: controlled comparison of thioridazine and diazepam. Psychiatry Dig 15–21, 1974

13. Chambers CA, Bain J, Rosbottom R, et al: Carbamazepine in senile dementia and overactivity: a placebo controlled double blind trial. IRCS Med Sci 10:505–506, 1982

14. Christensen DB, Benfield WR: Alprazolam as an alternative to low-dose haloperidol in older, cognitively impaired nursing facility patients. J Am Geriatr Soc 46:620–625, 1998

15. Coccaro EF: Neurotransmitter correlates of impulsive aggression in humans. Ann N Y Acad Sci 794:82–89, 1996

16. Coccaro EF, Kramer E, Zemishlany Z, et al: Pharmacologic treatment of noncognitive behavioral disturbances in elderly demented patients. Am J Psychiatry 147:1640–1645, 1990

17. Cohen-Mansfield J: Agitated behaviors in the elderly, II: preliminary results in the cognitively deteriorated. J Am Geriatr Soc 34:722–727, 1986

18. Cohen-Mansfield J: Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. Am J Geriatr Psychiatry 9:361–381, 2001

19. Colenda CC: Buspirone in treatment of agitated demented patient. Lancet 1:1169, 1988

20. Cooper JP: Buspirone for anxiety and agitation in dementia.J Psychiatry Neurosci 28:469, 2003

21. Covington JS: Alleviating agitation, apprehension, and related symptoms in geriatric patients: a double-blind comparison of a phenothiazine and a benzodiazepien. South Med J 68:719–724, 1975

22. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 44:2308–2314, 1994

23. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology 53:899–901, 1999

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

24. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al: Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 19:115–126, 2004

25. Deyn P, Jeste DV, Swanink R, et al: Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 25:463–467, 2005. Erratum in: J Clin Psychopharmacol 25:560, 2005

26. Devanand DP, Marder K, Michaels K, et al: A randomized, placebo-controlled, dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 155:1512–1520, 1998

27. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al: Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1154–1166, 2001

28. Durán JC, Greenspan A, Diago JI, et al: Evaluation of risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms and sleep disturbances associated with dementia. Int Psychogeriatr 17:591–604, 2005

29. Ertugrul A, Demir B: Clozapine-induced tardive dyskinesia: a case report. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 29:633–635, 2005

30. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, et al: Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int Psychogeriatr 8:497–500, 1996

31. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, et al; Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ 330:445, 2005

32. Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised (DHEW Publ No ADM-76-338). Rockville, MD, National Institute of Mental Health, 1976

33. Haupt M, Cruz-Jentoft A, Jeste D: Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. J Clin Psychopharmacol 26:566–70, 2006

34. Herrmann N, Eryavec G: Buspirone in the management of agitation and aggression associated with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 1: 249–253, 1993

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

35. Herrmann N, Lanctôt KL: Do atypical antipsychotics cause stroke? CNS Drugs; 19:91–103, 2005

36. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL: Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Am J Psychiatry 161:1113–1115, 2004

37. Jeste DV, Finkel SI: Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: diagnostic criteria for a distinct syndrome. Am J Geriatr Psychiatry 8:29–34, 2000

38. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonça Lima C, et al: A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. Int J Geriatr Psychiatry 15:295–305, 2000

39. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. J Clin Psychiatry 60:107–115, 1999

40. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13:261–276, 1987

41. Kirven LE, Montero EF: Comparison of thioridazine and diazepam in the control of nonpsychotic symptoms associated with senility: double-blind study. J Am Geriatr Soc 21:546–551, 1973

42. Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al: Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. Neurology 68:1356–1363, 2007

43. Lanctôt KL, Best TS, Mittmann N, et al: Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. J Clin Psychiatry 59:550–561, 1998

44. Lawlor BA, Radcliffe J, Molchan SE, et al: A pilot placebo-controlled study of trazodone and buspirone in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 9:55–59, 1994

45. Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al: Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. BMJ 329:75, 2004

46. Leibovici A, Tariot PN: Agitation associated with dementia: a systematic approach to treatment. Psychopharmacol Bull 24:49–53, 1988

47. Levin HS, High WM, Goethe KE, et al: The Neurobehavioral Rating Scale: assessment of the behavioural sequelae of head injury by the clinician. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50:183–193, 1987

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

48. Levy MA, Burgio LD, Sweet R, et al: A trial of buspirone for the control of disruptive behaviors in community-dwelling patients with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 9:841–848, 1994

49. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J: Haloperidol for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2:CD002852, 2002

50. Loy R, Tariot PN, Rosenquist K: Alzheimer's disease: behavioral management, in Annual Review of Gerontology and Geriatrics: Focus on Psychopharmacologic Interventions in Late Life. Edited by Katz IR, Oslin D, Lawton MP. New York, Springer, 1999, pp 136–194

51. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al: Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. Am J Psychiatry 157:708–714, 2000

52. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, et al: Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. Task Force of American Association for Geriatric Psychiatry. Am J Geriatr Psychiatry 14:561–572, 2006

53. Meehan KM, Wang H, David SR, et al: Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a doubleblind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. Neuropsychopharmacology 26:494–504, 2002

54. Montgomery SA, Åsberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 134:382–389, 1979

55. Nyth AL, Gottfries CG: The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicentre study. Br J Psychiatry 157:894–901, 1990

56. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, et al: A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 9:400–405, 2001

57. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol Rep 10:799–812, 1962

58. Parkinson Study Group: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med 340:757–763, 1999

59. Patel S, Tariot PN: Use of benzodiazepines in behaviorally disturbed patients: risk-benefit ratio, in Behavioral Complications of Alzheimer's

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Disease. Edited by Lawlor BA. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 153–170

60. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet R, et al: An open pilot study of citalopram for behavioral disturbances of dementia: plasma levels and real-time observations. Am J Geriatr Psychiatry 5:70–78, 1997

61. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al: Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. Am J Psychiatry 159:460–465, 2002

62. Pollock, BG, Mulsant BH, Rosen J, et al: A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 15:942–952, 2007

63. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, et al: Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. Am J Geriatr Psychiatry 9:58–66, 2001

64. Profenno LA, Jakimovich L, Holt CJ, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of safety and tolerability of two doses of divalproex sodium in outpatients with probable Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2:553–558, 2005

65. Rabinowitz J, Katz IR, De Deyn PP, et al: Behavioral and psychological symptoms in patients with dementia as a target for pharmacotherapy with risperidone. Clin Psychiatry 65:1329–1334, 2004

66. Ragneskog H, Eriksson S, Karlsson I, et al: Long-term treatment of elderly individuals with emotional disturbances: an open study with citalopram. Int Psychogeriatr 8:659–668, 1996

67. Raivio MM, Laurila JV, Strandberg TE, et al: Neither atypical nor conventional antipsychotics increase mortality or hospital admissions among elderly patients with dementia: a twoyear prospective study. Am J Geriatr Psychiatry 15:416–424, 2007

68. Ramadan FH, Naughton BJ, Bassanelli AG: Treatment of verbal agitation with a selective serotonin reuptake inhibitor. J Geriatr Psychiatry Neurol 13:56–59, 2000

69. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, et al: Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. J Clin Psychiatry 48(suppl):9–15, 1987

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

70. Rocha FL, Hara C, Ramos MG, et al: An exploratory open-label trial of ziprasidone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 22:445–448, 2006

71. Rosen WG, Mohs R, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 141:1356–1364, 1984

72. Rosenquist K, Tariot PN, Loy R: Treatments for behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease and other dementias, in Dementia. Edited by Ames D, Burns A, O'Brien J. London, Chapman and Hall, 2000, pp 571–601

73. Sakauye KM, Camp CJ, Ford PA: Effects of buspirone on agitation associated with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 1:82–84, 1993

74. Salzman C, Vaccaro B, Lieff J, et al: Clozapine in older patients with psychosis and behavioral disturbances. Am J Geriatr Psychiatry 3:26–33,1995

75. Satterlee WG, Reams SG, Burns PR, et al: A clinical update in olanzapine treatment in schizophrenia and in elderly Alzheimer's disease patients. Psychopharmacol Bull 31:534, 1995

76. Scharre DW, Chang SI: Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. Alzheimer Dis Assoc Disord 16:128–130, 2002

77. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA: A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. J Am Geriatr Soc 38:553–563, 1990

78. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 294:1934–1943, 2005

79. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry 14:191–210, 2006a

80. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al: CATIE-AD Study Group: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med 355:1525–1538, 2006b

81. Sink KM, Holden KF, Yaffe K: Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. JAMA 293:596–608, 2005

82. Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, et al: Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia—a

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

randomized placebo controlled clinical trial. Int J Geriatr Psychiatry 17:579–585, 2002

83. Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al: Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statementof the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. JAMA 278:1363–1371, 1997

84. Stotsky B: Multicenter study comparing thioridazine with diazepam and placebo in elderly, nonpsychotic patients with emotional and behavioral disorders. Clin Ther 6:546–559, 1984

85. Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al: Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 57:968–976, 2000

86. Street JS, Clark WS, Kadam DL, et al: Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. Int J Geriatr Psychiatry 16 (suppl 1):S62–S70, 2001

87. Streim J, Breder C, Swanink R, et al: Flexible dose aripiprazole in psychosis of Alzheimer's dementia. Poster presented at the 57th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, May 1–6, 2004

88. Suh GH, Son HG, Ju YS, et al: A randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioral disturbances. Am J Geriatr Psychiatry 12:509–516, 2004

89. Suh GH, Son HG, Ju YS, et al: Comparative efficacy of risperidone versus haloperidol on behavioural and psychological symptoms of dementia. Int J Geriatr Psychiatry 21:654–660, 2006

90. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al: A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 5:60–69, 1997

91. Tariot P: Treatment of agitation in dementia. J Clin Psychiatry 60 (suppl 8):S11–S20, 1999

92. Tariot PN, Podgorski CA, Blazina L, et al: Mental disorders in the nursing home: another perspective. Am J Psychiatry 150:1063–1069, 1993

93. Tariot PN, Erb R, Leibovici A, et al: Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. J Am Geriatr Soc 42:1160–1166, 1994

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

94. Tariot PN, Frederiksen K, Erb R, et al: Lack of carbamazepine toxicity in frail nursing home patients: a controlled study. J Am Geriatr Soc 43:1026–1029, 1995

95. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al: Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. Am J Psychiatry 155:54–61, 1998

96. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, et al: Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. Clin Ther 22:1068–1084, 2000

97. Tariot PN, Schneider L, Mintzer J, et al: Safety and tolerability of divalproex sodium for the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Curr Ther Res 62:51–67,2001

98. Tariot PN, Loy R, Ryan JM, et al: Mood stabilizers in Alzheimer's disease: symptomatic and neuroprotective rationales. Adv Drug Deliv Rev 54:1567–1577, 2002

99. Tariot PN, Raman R, Jakimovich L, et al: Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer disease complicated by agitation: a randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 13:942–949, 2005

100. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al: Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Am J Geriatr Psychiatry 14:767–776, 2006

101. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al: Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Neurology55:1271–1278, 2000

102. Tiller JW, Dakis JA, Shaw JM: Short-term buspirone treatment in disinhibition with dementia. Lancet 2:510, 1988

103. U.S. Food and Drug Administration: 2003 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements. 2003. Available at: http://www.fda.gov/medwatch/ SAFETY/2003/safety03.htm#risper. Accessed June 16, 2008.

104. U.S. Food and Drug Administration: 2004 Safety Alert: Zyprexa (olanzapine). 2004. Available at: www.fda.gov/medwaTCH/ SAFETY/2004/zyprexa.htm. Accessed June 17,2008.

105. U.S. Food and Drug Administration: FDA Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2005. Available at: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm. Accessed June 17, 2008.

106. Wood S, Cummings JL, Hsu MA, et al: The use of the Neuropsychiatric Inventory in nursing home residents: characterization and measurement. Am J Geriatr Psychiatry 8:75–83, 2000

107. Wooltorton E: Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 167:1269–1270, 2002

108. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, et al: Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. Curr Alzheimer Res 4:81–93, 2007

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 13

ĐIỀU TRỊ SA SÚT TRÍ TUỆ TRONG TƯƠNG LAI

PGS. TS. Phạm Thắng

Như đã nhấn mạnh trong các chương trước, bệnh Alzheimer là một thảm hoạ, tác động đến hàng triệu người, cướp đi của họ phần cốt tinh tuý nhất của con người. Mặc dù có các biện pháp điều trị, nhưng hiệu quả còn thấp, và việc áp dụng các biện pháp điều trị còn hạn chế. Thực tế, còn có những ý kiến chưa thống nhất về lợi ích của các thuốc này, cả trong bệnh Alzheimer và các bệnh khác gây suy giảm nhận thức. Tuy nhiên, các nghiên cứu lớn tiếp tục mở rộng chỉ định điều trị của các thuốc hiện có, kể cả về mức độ nặng của bệnh, các cơ chế có thể, các thể SSTT khác như bệnh Parkinson có SSTT, SSTT thể Lewy, SSTT thuỳ trán-thái dương, và suy giảm nhận thức do mạch máu.

Việc phát triển các biện pháp điều trị mới đòi hỏi xác định được các mục tiêu mới. Nghiên cứu, và sau đó là điều trị, có thể can thiệp vào nhiều khâu trong quá trình hình thành và phát triển bệnh, bên dưới các biểu hiện bệnh học và lâm sàng. Những mục tiêu mới này sẽ được khám phá, do càng ngày chúng ta càng hiểu biết rõ hơn về sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và môi trường. Các quá trình đóng vai trò trong các biểu hiện về hành vi và nhận thức của SSTT, bao gồm sự chết của tế bào thần kinh, mất các xy-náp, thay đổi ở sợi trục, và suy giảm các cơ chế bù trừ như thay đổi thay đổi tính mềm dẻo và các thác tái sinh (regeneration cascades).

Hy vọng lớn nhất, thực tế còn rất xa, là trong tương lai sẽ phát triển các biện pháp điều trị nhằm vào cơ chế bệnh sinh của bệnh Alzheimer với mục tiêu chữa khỏi bệnh. Hiện tại, các cách tiếp cận này tập trung vào việc tổng hợp hai protein là *amyloid* và *tau*. Trong khi các cách tiếp cận trước kia tập trung vào các *mảng* và *đám rối tơ thần kinh*, hiện tại các nghiên cứu tập trung vào sinh học phân tử và xử lý các protein gây nên những cấu trúc tích luỹ này. Sự vận chuyển qua màng tế bào, thông qua việc kiểm soát của nhiều protein, tạo nên vô số các mục tiêu có thể can thiệp. Các cách tiếp cận trong tương lai có thể bao gồm kích thích các nối xy-náp và tái tạo thần kinh. Hấp dẫn nhất là khả năng phối hợp hai cách tiếp cận này, với các kỹ thuật chẩn đoán để xác

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

định chính xác những quần thể nào đáp ứng tốt nhất với các biện pháp điều trị đặc hiệu (Nguyễn Thanh Vân, Phạm Thắng 2004)

1. HIỆN TẠI CHÚNG TA ĐANG Ở ĐÂU: THÁCH THỨC CHO NHỮNG KHÁM PHÁ MỚI

Các thuốc điều trị, được chấp thuận hiện nay ở Hoa Kỳ, bao gồm thuốc *ức chế acetylcholinesterase* (AChEIs) và *memantine*. AchEIs, được chấp thuận từ những năm 90, vẫn tiếp tục là trụ cột điều trị. Donepezil, gần đây được mở rộng chỉ định điều trị ở những bệnh nhân SSTT giai đoạn trung bình đến nặng. Sự mở rộng chỉ định điều trị này dựa vào kết quả của một số nghiên cứu trên bệnh nhân SSTT nặng. Một nghiên cứu tại Thuỵ Điển trên 248 bệnh nhân SSTT nặng với điểm MMSE từ 1 đến 10, cho thấy có sự cải thiện, so với nhóm dùng giả dược, trên thang điểm *Severe Impairment Battery* (SIB) (Schmidt và cs. 1997) và *Activities of Daily Living scale* (Winblad và cs. 2006). Các kết quả tương tự được báo cáo trong một nghiên cứu ở Nhật Bản và trong một nghiên cứu đa quốc gia, trong đó donepezil cải thiện cả trên thang điểm *SIB* và *clinical global scale* (Black và cs. 2007). Howard và cs. (2007) nghiên cứu trên các bệnh nhân Alzheimer có trạng thái kích động, không thấy có sự cải thiện trên các thang điểm về kích động; tuy nhiên ngay cả với nhóm bệnh nhân bị suy giảm nhận thức nặng (điểm MMSE trung bình dưới 10), vẫn thấy có sự cải thiện trên thang điểm MMSE và SIB.

Memantine, được chấp thuận sau AChEIs trong điều trị SSTT trung bình và nặng. Độc tính qua trung gian glutamate, thấy trong thoái hoá thần kinh của bệnh Alzheimer. Hoạt tính của memantine như một chất đối kháng thụ thể *N*-methyl-D-aspartate có thể mang lại ích lợi điều trị. Cho tới nay, thuốc vẫn chưa được mở rộng chỉ định để điều trị SSTT nhẹ, và các dữ kiện hiện có cũng chưa ủng hộ cho việc mở rộng chỉ định (Raina và cs. 2008).

Mặc dù có các bằng chứng về lợi ích của việc điều trị, Lucca và cs. (2006) báo cáo mối tương quan nghịch giữa tỷ lệ bệnh nhân được điều trị và tuổi của họ. Do vậy, vì tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi, rất có khả năng sự quan tâm điều trị sẽ giảm đi. Một số khác cho rằng phương pháp nghiên cứu không chặt chẽ của các thử nghiệm lâm sàng, gây nên sự nghi ngờ hiệu qủa của điều trị SSTT, đặc biệt đối với các thuốc AchEIs, mặc dù, thực tế, hầu hết các nghiên cứu đều thấy có hiệu quả (Kaduszkiewicz và cs. 2005). Gây sốc nhất là khuyến cáo của *National Institute for Clinical Excellence* về sử dụng thuốc điều trị bệnh Alzheimer tại Anh (National Institute for Health and Clinical Excellence 2006), theo đó AchEIs chỉ được dùng ở các bệnh nhân SSTT giai đoạn trung bình (điểm MMSE từ 10-20), và memantine không được sử dụng. Mặc dù bệnh nhân và các nhóm luật sư phản đối những khuyến cáo này, nhưng rõ

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

ràng là người ta chưa thể thoả mãn với hiệu quả của các biện pháp điều trị hiện tại, và mong muốn có các biện pháp điều trị hiệu quả hơn.

2. NHỮNG MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ TIỀM TÀNG

Như đã trình bày trong Chương 8, "Bệnh Alzheimer", tổn thương bệnh học cơ bản nhất của bệnh Alzheimer là các mảng amyloid và đám rối tơ thần kinh; việc thay đổi những thực thể này là những mục tiêu hợp lý cho những can thiệp trong bệnh Alzheimer

2.1. Điều hoà amyloid (modulating amyloid)

Việc phát triển các thuốc chủ yếu tập trung làm giảm các mảng amyloid. Người ta quan tâm nhiều đến dạng oligome của protein tạo mảng, amyloid beta (Aβ), gây độc với tế bào thần kinh và góp phần gây giảm trí nhớ trên mô hình động vật thực nghiệm (Lesne và cs. 2006). Hơn nữa, dạng peptid này được xem là khởi đầu của thác các sự kiện góp phần gây hoạt hoá các tế bào thần kinh đệm nhỏ, thoái hoá xy-náp, tổn thương oxy hoá, và chết theo chương trình; mỗi yếu tố này lại góp phần gây tổn thương tế bào thần kinh, và có thể là mục tiêu để can thiệp. Người ta đã đưa ra nhiều biện pháp can thiệp làm giảm hình thành mảng amyloid, hoặc bằng cách thay đổi chuyển hoá amyloid qua trung gian enzyme, hoặc tối đa hoá sự thanh thải (đặc biệt là tạo miễn dịch).

2.2. Các chất điều biến enzyme (enzyme modulator)

Các sự kiện trong quá trình chuyển hoá protein tiền thân amyloid (APP) có thể quyết định việc hình thành mảng amyloid. Khi APP được cắt bởi men α-secretase sẽ tạo thành APP hoà tan (sAPP), không sinh amyloid (nonamyloidogenic). Khi APP được cắt bằng men β-secretase sẽ tạo thành Aβ, hình thành mảng. Một men khác là γ-secretase, cũng có vai trò hình thành mảng amyloid. Khi APP được cắt bởi men này sẽ tạo thành những đoạn peptid nhỏ, Aβ42, rất dễ dích với nhau và hình thành mảng amyloid. Can thiệp làm giảm sản xuất Aβ có độc tính có thể được thực hiện bằng cách chất ức chế men β- và γ-secretase, hoặc ưa thích hơn, là tăng cường hoạt tính của α-secretase để tạo ra các dạng Aβ không độc. Điều quan trọng là đạt được các thao tác này mà không gây độc tế bào liên quan đến cơ chế.

Có lẽ, cách tiếp cận đạt được nhiều tiến bộ nhất trong thao tác enzyme trên thực nghiệm lâm sàng là ức chế γ-secretase. Các chất ức chế men chọn lọc đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng, với các báo cáo nghiên cứu giai đoạn II và đang tiến hành giai đoạn III. Một nghiên cứu giai

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đoạn II đã được hoàn thành với chất LY450139 (của hãng Eli Lilly), kết quả cho thấy độ dung nạp tương đối tốt và làm giảm nồng độ Aβ trong máu (Siemers và cs. 2006); Nghiên cứu giai đoạn III bắt đầu từ 2008. Một thuốc khác, scyllo-inositol, đang được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II (do Elan Pharmaceuticals tài trợ), có thể thực hiện qua ức chế γ-secretase.

Một số nghiên cứu về chất ức chế β-secretase trên mô hình thực nghiệm động vật đã được báo cáo. Ví dụ, memapsin 2, có tác dụng làm giảm Aβ trên chuột (Chang và cs. 2007). Một nghiên cứu khác cho thấy chất ức chế β-secretase làm giảm nồng độ Aβ trên mô hình động vật chuyển dạng, sử dụng trọng lượng phân tử thấp để làm giảm độc tính (Patrick và cs. 2006). Hiệu quả của các kháng thể trực tiếp lên vị trí (site-directed antibodies), nhằm vào vị trí cắt của β-secretase trên APP, trong các nghiên cứu nuôi cấy tế bào, cho thấy cơ chế này làm giảm 50% nồng độ Aβ chủ yếu tạo thành Aβ42, và các đoạn C-terminal APP (Arbel và Solomon 2007).

Con đường α-secretase điều hoà quá trình phosphoryl hoá protein và tạo thành các APP hoà tan, không gây độc. Kích thích proteinkinase-C qua các hoóc-môn steroid như 17b-estradiol hoặc dehydroepiandrosterone cho thấy kích thích con đường này. Các hệ thống truyền tín hiệu tương tự đã được đề xuất như một biện pháp can thiệp, mặc dù, trên thực tế các thử nghiệm lâm sàng sử dụng cách tiếp cận này chưa thu được kết quả mong muốn.

Các thuốc AchEIs đã được đánh giá trong các mô hình sinh học này, và các bằng chứng gián tiếp gợi ý rằng các thuốc nhóm này có thể kích thích các con đường α-secretase dẫn đến hình thành các peptid không tạo amyloid. Giả thuyết này bắt nguồn từ bằng chứng là bản thân cholinesterase làm tăng sự biểu hiện quá mức của Aβ trên chuột chuyển dạng APP23 (Nitsch và cs.1992). Các dữ kiện khác cho thấy chất ức chế cholinesterase trong mô hình chuyển dạng, cải thiện khả năng thực hiện của chuột trong mê cung nước (khả năng học) (van Dam và De Deyn 2006). Một số nghiên cứu dịch não tuỷ ở bệnh nhân dùng chất ức chế cholinesterase đã được tiến hành để xem có sự cải thiện qua các marker về thác amyloid không. Một nghiên cứu ban đầu ở những bệnh nhân dùng tacrine trong một năm, cho thấy ở những người đáp ứng với điều trị, các marker sinh học trong dịch não tuỷ có thay đổi chứng tỏ có sự tăng tiết của APP hoà tan (Clark và cs. 2001). Một số tác giả khác nghiên cứu các thuốc AchEIs, không thấy sự thay đổi trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn (Parnetti và cs. 2002). Bằng chứng này, mặc dù yếu, ủng hộ cho khái niệm sử dụng dài hạn chất ức chế cholinesterase có thể có tác dụng thay đổi bệnh.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.3. Protein tau

Đám rối tơ thần kinh, bao gồm các protein tau phosphoryl hoá, cũng là một tổn thương bệnh học cơ bản của bệnh Alzheimer, và một số tác giả gợi ý là mục tiêu điều trị tốt hơn là amyloid. Một số nghiên cứu gợi ý rằng việc hình thành đám rối tơ thần kinh là thay đổi giải phẫu bệnh sớm nhất trong bệnh Alzheimer (Haroutunian và cs. 2007; Terry 2004). Các bình luận mới đây về tiêu chuẩn chẩn đoán giải phẫu bệnh lý thần kinh (Consensus Report of the Working Group 1998; Murayama và Saito 2004) gợi ý phải xem xét đậm độ của đám rối tơ thần kinh, đặc biệt ở vùng vỏ não mũi (entorhinal), khi thiết lập chẩn đoán bệnh Alzheimer. Người ta còn chưa chắc việc tăng nồng độ của tau bị biến đổi về mặt hình thể có làm tăng mức độ nặng của SSTT không. Một số tác giả cho rằng nồng độ tau phosphoryl hoá bất thường tăng cao, thậm chí trước khi hình thành đám rối tơ thần kinh, và có thể thấy trong não những người bị suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) cũng như bị bệnh Alzheimer (Haroutunian và cs. 2007). Mối liên quan của marker này với nhận thức trong suốt quá trình tiến triển của bệnh làm cho nó trở thành mục tiêu lý tưởng để can thiệp. Tau bị phosphoryl hoá quá mức cũng gây cản trở lắp ráp của vi ống, làm tăng phá huỷ mạng lưới thần kinh (Geschwind 2003).

Một số cơ chế được sử dụng để can thiệp vào protein tau, bao gồm chất ức chế tau-kinase như GSK-3 (Engel và cs. 2006), CDK-5 (Noble và cs. 2003), và các thuốc trực tiếp hỗ trợ sự lắp ráp của vi ống. Các thao tác này có thể tiến hành trên người; nhưng các thuốc có cơ chế như vậy, được sử dụng trong các chỉ định lâm sàng khác, đang được đánh giá trên các mô hình thực nghiệm trên động vật. Một ví dụ là paclitaxel (Taxol), một thuốc điều trị ung thư, đặc hiệu chu kỳ tế bào có tác dụng ổn định vi ống trên các mô hình tế bào. Thuốc này và các thuốc tương tự có thể có hiệu quả trong điều trị bệnh Alzheimer và các bệnh lý liên quan đến tau khác (Butler và cs. 2007). Lithium, một thuốc khác được sử dụng ở người, làm giảm phosphoryl hoá tau, tích luỹ tau, và thoái hoá sợi trục trên mô hình thực nghiệm động vật. Mặc dù các nghiên cứu dịch tễ gợi ý rằng lithium có một số lợi ích, tuy nhiên điều này chưa được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng (Nakashima và cs. 2005). Các cơ chế liên quan đến tau xứng đáng được nghiên cứu kỹ hơn như một mục tiêu điều trị trong tương lai.

2.4. Các kim loại

Có một số bằng chứng cho thấy có tích luỹ sắt trong não, và điều này có thể xảy ra sớm trong quá trình phát triển bệnh Alzheimer, trước khi xuất hiện các tổn thương giải phẫu bệnh lý cơ bản. Bằng chứng này dẫn đến giả thuyết

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

tích luỹ sắt là căn nguyên gây bệnh Alzheimer, và lấy bỏ sắt có thể là một cơ chế điều trị.

Các bằng chứng từ một nghiên cứu mù đơn trên 48 bệnh nhân Alzheimer, được chọn ngẫu nhiên, sử dụng desferrioxamine (DFO), 125 mg tiêm bắp hai lần một ngày, 5 ngày trong một tuần, trong 24 tháng; kết quả cho thấy tốc độ suy giảm trung bình ở nhóm được điều trị chậm hơn so với nhóm dùng giả dược (Crapper và cs. 1991). Tuy nhiên, DFO, một phân tử lớn, ưa nước được hấp thu kém qua đường tiêu hoá và hàng rào máu-não.

Clioquinol, một hợp chất gắn yếu với kim loại và protein, làm chậm sự suy giảm nhận thức ở bệnh nhân Alzheimer và làm giảm đáng kể Aβ ở chuột chuyển dạng; tuy nhiên, thuốc này, nguyên uỷ được phát triển như một kháng sinh, có độc tính cao (Ritchie và cs. 2003). Thế hệ mới của các thuốc này, được xác định bởi các thử nghiệm mối tương quan cấu trúc-hoạt tính, bao gồm PBT2 (một thuốc của Biotechnology Ltd.), được báo cáo là an toàn trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II. Bằng chứng cho thấy sử dụng PBT2 làm giảm Aβ42 trong dịch não tuỷ ở những bệnh nhân Alzheimer và cải thiện điểm số của bệnh nhân trên các trắc nghiệm chức năng điều hành (Lannfelt và cs. 2008). Các kết quả ban đầu này, không nghi ngờ gì nữa, ủng hộ cho việc tiến hành các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn hơn.

Điều trị bằng axít ethylene-diaminetetraacetic cũng mang lại một số cải thiện ở bệnh nhân Alzheimer. Thành phần hoạt động trong trà xanh, epigallocatechin gallate, có tác dụng đồng thời như một chất antioxidant và loại bỏ kim loại, phối hợp với chức năng nhận thức tốt hơn và tỷ lệ mắc SSTT thấp hơn trong các nghiên cứu dịch tễ. Dưới ánh sáng của bằng chứng này, người ta ngày càng chú ý hơn đến các thuốc gắp bỏ kim loại, qua được hàng rào máu não, và không độc (Kuriyama và cs. 2006).

Trong một báo cáo xem xét lại ba thuốc được mô tả trong các nghiên cứu tiền lâm sàng: VK28, nguyên mẫu là một thuốc gắp kim loại; M-30; HLA-20, một dẫn xuất của VK28, có tác dụng gắp kim loại và bẫy gốc tự do (hiệu quả tương tự DFO). Hiện chưa có các dữ kiện trên người, tuy nhiên trên mô hình chuột thực nghiệm in vitro và in vivo, cho thấy thuốc có tác dụng bảo vệ và hồi phục thần kinh; M-30 có tác dụng hơn HLA-20. Điều đáng nói là *epigallocatechin gallate* (EGCG), dẫn chất của trà xanh, có hiệu lực gắp bỏ sắt tương đương với DFO, M-30, và HLA-20. Thực nghiệm in vitro cho thấy M-30, HLA-20, và EGCG gây ngừng chu trình tế bào, gợi ý là tác dụng bảo vệ thần kinh của chúng, một phần là do khả năng cản trở sự tiến triển của chu kỳ tế bào. Trong một mô hình chuột chuyển dạng, gây hoạt hoá tế bào có thể gây các tổn thương bệnh học giống bệnh Alzheimer, bao gồm các đám rối tơ thần kinh, lắng đọng amyloid, và thoái hoá thần kinh (Amit và cs. 2008).

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Những dữ kiện này gợi ý rằng gắp bỏ sắt có thể là một biện pháp điều trị bệnh Alzheimer, nhằm vào những thay đổi sớm trong chu kỳ tế bào và thiết lập lại những chỗ nối xy-náp bị mất trong các tế bào thần kinh bị tổn thương. Đây là một hướng nghiên cứu có nhiều hứa hẹn.

2.5. Chu kỳ tế bào

Một cách tiếp cận khác nhằm xác định các mục tiêu can thiệp trong bệnh Alzheimer và các bệnh thoái hoá thần kinh khác, xuất phát từ giả thuyết về *chu kỳ tế bào* (cell cycle). Cách tiếp cận này có tác động xuôi dòng, có thể thay đổi cả lắng đọng Aβ và tau, nhưng không điều hoà trực tiếp các đường enzyme, do vậy tránh được các tác dụng phụ không mong muốn. Giả thuyết này dựa trên khái niệm là những rối loạn trong truyền tín hiệu gián phân và kiểm soát chu kỳ tế bào có thể gây những tổn thương bệnh học thần kinh. Nhiều cơ chế gây rối loạn các tín hiệu gián phân trong chu kỳ tế bào, bao gồm ngộ độc kích thích, quá trình tiền-viêm, và tăng giải phóng yếu tố tăng trưởng, tất cả đều có thể là mục tiêu của các thuốc trên lâm sàng cũng như tiền lâm sàng. Về lý thuyết cả AChEIs và memantine, đều có thể hoạt động thông qua các cơ chế này, vì AchEIs có tác dụng làm ngừng quá trình gián phân trong nuôi cấy tế bào và hoạt động của memantine được dự đoán là điều hoà tình trạng độc kích thích qua đối kháng glutamate. Tuy nhiên, giả thuyết này có thể xác định các ứng viên khác có hiệu quả hơn và điều hoà trực tiếp hoạt động của chu kỳ tế bào.

Theo mô hình chu kỳ tế bào, trong bệnh Alzheimer, các tế bào thần kinh trải qua sự tiến triển chu kỳ tế bào tới khi xảy ra sự tái tạo DNA. Có thể chọn lọc các mục tiêu theo khả năng dừng sự phát triển của chu kỳ tế bào ở giai đoạn sớm, do vậy tránh được sự tái tạo, có thể là nguyên nhân của các quá trình như chuyển hoá protein không như ý muốn và hoạt tính enzyme không hiệu quả. Lý tưởng là sinh học phân tử sẽ cung cấp một bản đồ hoàn chỉnh của chu kỳ tế bào thần kinh, xác định chính xác các mục tiêu can thiệp để tránh quá trình thoái hoá. Tuy nhiên, các nhóm thuốc gây gián đoạn chu kỳ tế bào cũng thường kích thích quá trình chết theo chương trình. Do vậy, thuốc được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer phải có tác dụng bảo vệ thần kinh. Trong mô hình gây thoái hoá thần kinh cấp, khả năng bảo vệ thần kinh đã được chứng minh ở các thuốc như flavopiridol, một thuốc thực nghiệm được chiết xuất từ một cây thuốc ở Ấn Độ, và retinoic acid, thuốc đã được chấp nhận sử dụng trong một số bệnh ngoài da (Pepper và cs. 2003; Wu và cs.1996). Một số thuốc khác, như statin và chất đối kháng peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, cũng có tính chất gây gián đoạn chu kỳ tế bào tương tự (Heneka và cs. 2005; Murakami và cs. 2001). Mặc dù cách tiếp cận can thiệp vào chu kỳ tế bào có thể hữu ích, phải đánh giá các khía

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

cạnh khác như khả năng thâm nhập vào não, tính phù hợp khi dùng lâu dài, và các con đường chuyển hoá tối ưu. Hơn nữa, nhiều thuốc được phát triển để điều trị ngắn hạn, có thể có các tác dụng phụ có hại khi dùng lâu dài. Ở người già, thường có nhiều bệnh phối hợp và phải dùng nhiều loại thuốc, càng làm tăng nguy cơ tương tác thuốc-thuốc. Chúng ta chưa hiểu biết đầy đủ về những quá trình bên dưới chu kỳ tế bào thần kinh để xác định các mục tiêu nhằm phát triển các biện pháp điều trị mới. Tuy nhiên, việc xác định các thuốc hiện có, có khả năng ngăn cản sự vào bất thường trong tế bào có thể tạo ra các thuốc bảo vệ thần kinh mới, cần được nghiên cứu trên các mô hình động vật thực nghiệm và sau đó tiến hành các thử nghiệm lâm sàng trên người.

3. Y HỌC CÁ NHÂN HOÁ

Với các biện pháp điều trị SSTT hiện có, việc sử dụng thế nào cho hợp lý là một thách thức. Hiện tại, chỉ có một bệnh được chấp thuận điều trị là bệnh Alzheimer. Vậy mà, có những bằng chứng cho thấy cùng một nhóm thuốc có thể được sử dụng trong nhiều bệnh lý, bao gồm bệnh Pick, suy giảm nhận thức do mạch máu, và thậm chí, cả suy giảm nhận thức nhẹ. Trên thực tế, các biện pháp điều trị hiện nay nhằm vào tăng hoạt tính của các chất dẫn truyền thần kinh; cơ chế này có thể giúp cải thiện triệu chứng của nhiều bệnh, kể cả lão hoá bình thường.

Khái niệm *y học cá nhân hoá* (personalized medicine) – ví dụ, dự báo, chẩn đoán, và điều trị dựa vào đặc điểm sinh học phân tử của từng cá nhân – chắc chắn sẽ mang lại kết quả tốt hơn. Có ít nhất ba cách, qua đó các marker sinh học có thể được sử dụng để định hướng điều trị trong bệnh Alzheimer: để chẩn đoán và dự đoán tiến triển của bệnh với độ chính xác cao hơn; để chọn các biện pháp điều trị với độ nhạy cao nhất; và để xác định các tương tác thuốc có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị (ví dụ tương tác thuốc-thuốc, thuốc-môi trường,...). Chúng ta chưa hiểu biết một cách đầy đủ về cơ sở của thông tin di truyền cũng như sự tương tác giữa di truyền và môi trường, có thể dẫn đến các bệnh hoặc biểu hiện bệnh đặc trưng.

Hiện tại, trong một số lĩnh vực y học khác, người ta đã sử dụng các marker phân tử hoặc di truyền để định hướng điều trị đạt hiệu quả tối ưu. Ví dụ, sử dụng các marker sinh học giúp lựa chọn biện pháp điều trị tối ưu trong ung thư vú, hay chọn liều thuốc chống đông.

Nhiều marker di truyền có thể được sử dụng để chẩn đoán phân biệt SSTT hoặc dự báo tiến triển của bệnh. Một trong các marker được nghiên cứu nhiều nhất là apolipoprotein E, trong đó allele ε4 phối hợp với tỷ lệ cao mắc bệnh Alzheimer. Một số nghiên cứu trên các bệnh nhân suy giảm nhận thức

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

nhẹ, sử dụng các trắc nghiệm thần kinh tâm lý chặt chẽ, sự có mặt của apolipoprotein ε4 allele giúp cải thiện khả năng dự đoán bệnh Alzheimer. Một marker khác liên quan đến bệnh Alzheimer là gen *neuronal sortilin-related receptor* SORL1 (còn được gọi là *LR11* hoặc *SORLA*) (Rogaeva và cs. 2007). Việc xác định các bất thường ở thụ thể đặc hiệu có thể cung cấp các mục tiêu can thiệp đặc hiệu.

Những tiến bộ về kỹ thuật hình ảnh học thần kinh cũng mang lại những khía cạnh khác của điều trị cá nhân hoá. Chụp cắt lớp positron (PET) với Pittsburg compound B có thể xác định và định lượng sự tích luỹ amyloid trong não, ngay cả ở những người không có suy giảm nhận thức (Mintun và cs. 2006). Vì amyloid trong não là một mục tiêu để can thiệp, người ta có thể sử dụng kỹ thuật chụp hình này để xác định bệnh nhân nào sẽ đáp ứng tốt nhất với những can thiệp như vậy. Hơn nữa, chụp hình não đóng một vai trò quan trọng trong đánh giá hiệu quả điều trị thông qua việc định lượng sự giảm của amyloid gắn Pittsburg compound B.

3.1. Ứng dụng các marker di truyền trong chẩn đoán

Một ví dụ về sử dụng các marker di truyền trong chẩn đoán bệnh Alzheimer được Ray và cs. (2007) báo cáo, trong đó tác giả liệt kê 18 protein báo hiệu trong huyết tương, có thể phân biệt bệnh nhân Alzheimer với người bình thường, và các thể SSTT khác. Dựa vào các marker này người ta có thể dự đoán khả năng chuyển từ suy giảm nhận thức nhẹ sang bệnh Alzheimer; các protein đặc hiệu là các chất điều hoà tạo máu, đáp ứng miễn dịch, chết theo chương trình, và hỗ trợ thần kinh. Một xét nghiệm di truyền cho phép dự đoán ai sẽ tiến triển nhanh nhất thành SSTT sẽ là một phương tiện chẩn đoán lâm sàng hữu hiệu. Như một tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng về MCI, xét nghiệm di truyền cho phép xác định các nhóm chuyển dạng nhanh, tối đa hoá khả năng đánh giá tác dụng của thuốc trong một thời gian ngắn. Hơn nữa, nếu marker xác định được cơ chế sinh học có liên quan về mặt căn nguyên với bệnh, việc điều trị có thể nhằm vào cơ chế này.

Ở Việt Nam, một nghiên cứu tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương, định lượng các marker sinh học trong dịch não tuỷ của bệnh nhân SSTT; kết quả cho thấy nồng độ T-Tau và P-Tau 181 tăng cao, AB42 giảm rõ ở nhóm SSTT so với nhóm chứng (Phạm Thắng, Tạ Thành Văn, Nguyễn Trọng Hưng, Trần Viết Lực và cs. 2008)

3.2. Ứng dụng các marker di truyền trong lựa chọn điều trị

Như đã trình bày, có nhiều mục tiêu và cơ chế liên quan đến bệnh học và triệu chứng của bệnh Alzheimer, bao gồm các phân tử như Aβ và tau, và các men liên quan trong việc xử lý sai các phân tử này để tạo thành các dạng gây

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

độc. Khi xác định được các gen gây bệnh, chúng ta có thể áp dụng các biện pháp điều trị cho từng cá nhân, dựa vào đặc điểm di truyền của họ. Việc nhằm vào các protein đơn độc có thể là quá đơn giản để chọn biện pháp can thiệp có hiệu quả ở hầu hết bệnh nhân. Trong tương lai, việc sử dụng nhiều marker di truyền để chọn các biện pháp điều trị chính xác là điều khả thi.

3.3. Ứng dụng các marker di truyền trong việc đảm bảo an toàn tối đa

Vấn đề an toàn là một thách thức lớn nhất với điều trị cũng như phát minh các thuốc mới. Tác dụng phụ là phổ biến, và thường được quy cho dùng liều không đúng, nhưng thật ra, ít nhất là một nửa số trường hợp có liên quan đến các nguyên nhân di truyền (Classen và cs.1997). Tới nay, tỷ lệ gặp các tác dụng phụ khi điều trị bệnh Alzheimer là rất cao, tới 50%. Mặc dù các tác dụng phụ này có thể được quản lý, nhưng không có một xét nghiệm để xác định ai là người có thể gặp các tác dụng phụ như vậy. Đối với việc phát triển các thuốc mới cũng tương tự như vậy. Tác dụng phụ là nguyên nhân phải ngừng nhiều thử nghiệm lâm sàng có hứa hẹn, kể cả trị liệu bằng miễn dịch. Nếu các nhà nghiên cứu có thể dự đoán được các nguy cơ như vậy, họ có thể chọn lựa đối tượng vào nghiên cứu một cách an toàn nhất. Có nhiều ví dụ về tính đa dạng di truyền có thể dự đoán chuyển hoá thuốc và lựa chọn điều trị trong các lĩnh vực bệnh khác, cho phép các nhà nghiên cứu loại bỏ các thuốc có nhiều tác dụng phụ và hiệu quả thấp.

4. HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

Theo nhiều cách khác nhau, các thầy thuốc đã áp dụng y học cá nhân hoá (personalized medicine) trong chẩn đoán và điều trị các rối loạn nhận thức. Ý thức được các bệnh nhân đáp ứng khác nhau với điều trị, các thầy thuốc thường sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán để biết rõ hơn về bệnh tình của bệnh nhân, và chọn các biện pháp điều trị đặc hiệu và liều thuốc phù hợp, dựa vào các kết quả xét nghiệm này, cũng như tiền sử gia đình, các bệnh kèm theo, các yếu tố về lối sống. Trong bệnh Alzheimer và các bệnh khác ảnh hưởng đến nhận thức, từ lâu người ta đã quan tâm đến việc xác định đặc điểm của rối loạn và phân loại một cách chính xác. Các trắc nghiệm thần kinh tâm lý có giá trị trong việc giúp phân biệt các thể suy giảm nhận thức và SSTT khác nhau. Việc xác định các thể đặc biệt của MCI cho phép dự đoán sự phát triển thành SSTT đã được xác định bởi suy giảm đặc hiệu trên các trắc nghiệm về trí nhớ. Các bằng chứng cũng cho thấy sự thay đổi đặc trưng trên các trắc nghiệm thần kinh tâm lý cũng có thể dự đoán các thể SSTT khác (Busse và cs. 2006). Mặc dù không chẩn đoán, việc sử dụng các kiểu gen apolipoprotein E, phối hợp với hỏi bệnh và khám lâm sàng có thể giúp khẳng định chẩn đoán ngay cả ở những giai đoạn sớm nhất của suy giảm nhận thức (Casseli và cs. 2007). Các marker sinh học mới sẽ giúp cho định hướng điều trị. Trong khi chờ đợi, chúng ta cần ý thức là các đặc điểm phân tử như vậy có thể được xác định và cần thiết đầu tư nghiên cứu trong các lĩnh vực này.

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Nguyễn Thanh Vân và Phạm Thắng. Alzheimer: cơ chế và nguyên tắc của các phương pháp điều trị. Tạp chí thông tin Y học. 11:9-12, 2004.
2. Phạm Thắng, Tạ Thảnh Văn, Nguyễn Trọng Hưng, Trần Viết Lực và cs. Bước đầu đánh giá vai trò của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán sa sút trí tuệ.

TIẾNG ANH

1. Amit T, Avramovich-Tirosh Y, Youdim MB, et al: Targeting multiple Alzheimer's disease etiologies with multimodal neuroprotective and neurorestorative iron chelators. FASEB J 22:1296–1305, 2008
2. Arbel M, Solomon B: A novel immunotherapy for Alzheimer's disease: antibodies against the beta-secretase cleavage site of APP. Curr Alzheimer Res 4:437–445, 2007
3. Black SE, Doody R, Li H, et al: Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. Neurology 69:459–469, 2007
4. Busse A, Hensel A, Guhne U, et al: Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. Neurology 67:2176–2185, 2006
5. Butler D, Bendiske J, Michaelis ML, et al: Microtubule-stabilizing agent prevents protein accumulation-induced loss of synaptic markers. Eur J Pharmacol 562:20–27, 2007
6. Caselli RJ, Reiman EM, Locke DE, et al: Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein E epsilon 4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment. Arch Neurol 64:1306–1311, 2007
7. Chang WP, Downs D, Huang XP, et al: Amyloid-beta reduction by memapsin 2 (beta-secretase) immunization. FASEB J 21:3184–3196, 2007
8. Clarke NA, Soininen H, Gustafson L, et al: Tacrine may alter APP-like protein levels in the lumbar CSF of Alzheimer patients. Int J Geriatr Psychiatry 16:1104–1106, 2001

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

9. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al: Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 227:301–306, 1997

10. Consensus Report of the Working Group: Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Neurobiol Aging 19:109–116, 1998

11. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, et al: Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. Lancet 337:1304–1308, 1991

12. Engel T, Hernandez F, Avila J, et al: Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. J Neurosci 26:5083–5090, 2006

13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive status of patients for the physician. J Psychiatr Res 12:189–198, 1975

14. Geschwind DH: Tau phosphorylation, tangles, and neurodegeneration: the chicken or the egg? Neuron 40:457–460, 2003

15. Haroutunian V, Davies P, Vianna C, et al: Tau protein abnormalities associated with the progression of Alzheimer disease type dementia. Neurobiol Aging 28:1–7, 2007

16. Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, et al: Acute treatment with the PPARgamma agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Abeta1–42 levels in APPV717I transgenic mice. Brain 128:1442–1453, 2005

17. Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, et al: Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. N Engl J Med 57:182–192, 2007

18. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al: Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 331:321–732, 2005

19. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, et al: Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. Am J Clin Nutr 83:355–361, 2006

20. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, et al: Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer 's

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

disease: a phase I Ia, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 7:779–786, 2008

21. Lesne S, Koh MT, Kotilinek L, et al: A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. Nature 440:352–357, 2006
22. Lucca U, Nobili A, Riva E, et al: Cholinesterase inhibitor use and age in the general population. Arch Neurol 63:154–155, 2006
23. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al: [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. Neurology 67:446–452, 2006
24. Murakami M, Goto T, Saito Y, et al: The inhibitory effect of simvastatin on growth in malignant gliomas—with special reference to its local application with fibrin glue spray in vivo, Int J Oncol 19:525–531, 2001
25. Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Neuropathology 24:254–260, 2004
26. Nakashima H, Ishihara T, Suguimoto P, et al: Chronic lithium treatment decreases tau lesions by promoting ubiquitination in a mouse model of tauopathies. Acta Neuropathol (Berl) 110:547–556, 2005
27. National Institute for Health and Clinical Excellence: Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for treatment of Alzheimer's disease (final appraisal document,2006). Available at: http://www.nice.org.uk/
28. Nitsch RM, Slack BE, Wurtman RJ, et al: Release of Alzheimer amyloid precursor derivatives stimulated by activation of muscarinic acetylcholine receptors. Science 258:304–307, 1992
29. Noble W, Olm V, Takata K, et al: Cdk5 is a key factor in tau aggregation and tangle formation in vivo. Neuron 38:555–565, 2003
30. Parnetti L, Amici S, Lanari A, et al: Cerebrospinal fluid levels of biomarkers and activity of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase in AD patients before and after treatment with different AChE inhibitors. Neurol Sci 23:S95–S96, 2002
31. Pepper C, Thomas A, Fegan C, et al: Flavopiridol induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells through a p38 and ERK MAP kinase-dependent mechanism. Leuk Lymphoma 44:337–342, 2003

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

32. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al: Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med 148:379–397, 2008

33. Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al: Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. Nat Med 3:1359–1362, 2007

34. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, et al: Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. Arch Neurol 60:1685–1691, 2003

35. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al: The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. Nat Genet 39:168–177, 2007

36. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, et al: The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord 11:S51–S56, 1997

37. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, et al: Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. Neurology 66:602–604, 2006

38. Terry RD: Tangles precede plaques, but don't cause them. Neurobiol Aging 25:741–742, 2004

39. van Dam D, De Deyn PP: Cognitive evaluation of disease-modifying efficacy of galantamine and memantine in the APP23 model. Eur Neuropsychopharmacol 16:59–69, 2006

40. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al: Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Lancet 367:1057–1065, 2006

41. Wu F, Buckley S, Bui KC, et al: Cell cycle arrest in G0/G1 phase by contact inhibition and TGF-beta 1 in mink Mv1Lu lung epithelial cells, Am J Physiol 270:L879–L888, 1996

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỆNH ALZHEIMER VÀ CÁC THỂ SA SÚT TRÍ TUỆ KHÁC

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập, sửa bản can: PGS. TS. PHẠM THẮNG
BÙI THANH KHIẾT

Trình bày bìa: CHU HÙNG

Kỹ thuật viên: ĐỖ THU TRANG

In 1.000 cuốn, khổ 16x24 cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học
Giấy phép xuất bản số: 369 - 2010/CXB/10 – 50/YH.
In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2010

THƯ VIỆN HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

THƯ VIỆN
HUBT
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ