

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGUYỄN DUY BẮC

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI
TỔN THƯƠNG NÃO TRÊN BỆNH NHÂN
ALZHEIMER VÀ ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Giải phẫu người

Mã số: 62.72.01.10

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2010

Công trình được hoàn thành tại: HỌC VIỆN QUÂN Y

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Hoàng Văn Lương
2. TS. Trần Hải Anh

Phản biện 1: GS.TS. Hoàng Đức Kiệt

Phản biện 2: GS.TS. Lê Quang Cường

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Văn Huy

**Luận án đã được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp
Nhà nước, họp tại Học viện Quân Y
vào hồi: 08 giờ 30 ngày 22 tháng 05 năm 2010**

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia
2. Thư viện Học viện Quân Y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lý do lựa chọn đề tài:

Bệnh Alzheimer (Alzheimer Disease, AD) là bệnh não thoái hoá nguyên phát không hồi phục, căn nguyên chưa rõ, biểu hiện lâm sàng bằng trạng thái mất trí tiến triển, không phục hồi với tỷ lệ mắc bệnh ở người trên 65 tuổi trong cộng đồng khoảng 3 – 11%. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Kim Việt và cs. (2000) cho thấy tỷ lệ bị sa sút trí tuệ trong cộng đồng là 0,64%, trong đó số người trên 60 tuổi chiếm 7,9%. Về giải phẫu bệnh, các tổn thương bao gồm sự mất tế bào của vùng hải mã và vỏ não, tích lũy các xơ tơ thần kinh và các mảng viêm thần kinh. Thành phần chính của các mảng viêm thần kinh là peptid β -amyloid ($A\beta$).

Nguyên nhân gây ra bệnh có thể do tác động của nhiều yếu tố như nhiễm độc kim loại (nhôm), nhiễm virus, chấn thương sọ não hay do các khiếm khuyết trong sửa chữa ADN tạo thành. Yếu tố gen cũng đóng vai trò trong cơ chế bệnh sinh của AD do việc phát hiện được các đột biến trội trên 3 gen APP, PSEN1 và PSEN2. Đột biến trên các gen này liên quan tới một số nhỏ các trường hợp bệnh AD có tính chất gia đình và thường là khởi phát sớm (trước 65 tuổi). Đối với dạng bệnh AD khởi phát muộn (sau 65 tuổi), cơ chế di truyền đều tập trung vào chức năng của gen ApoE.

Chẩn đoán lâm sàng trong sa sút trí tuệ AD có độ chính xác từ 70% đến 90% khi áp dụng tiêu chí DSM-IV-TR và tiêu chí NINCDS-ADRDA. Nhiều tác giả cũng đã quan tâm nghiên cứu ứng dụng MRI đo thể tích hải mã, nhân hạnh nhân trong chẩn đoán cũng như tiên lượng của bệnh AD. Tuy nhiên vẫn còn nhiều vấn đề cần tiếp tục nghiên cứu sâu hơn, như phương pháp xác định thể tích não

và vùng hải mã, cách đo khoảng cách liên cuống hải mã, ... nên đề tài xác định các mục tiêu nghiên cứu như sau:

Mục tiêu nghiên cứu:

1. *Mô tả những thay đổi hình thái của một số vùng não ở bệnh nhân AD trên hình ảnh MRI.*

2. *Xác định các điểm đa hình/đột biến trên một số gen chọn lọc ở bệnh nhân AD (gen ApoE, PSEN1 và APP).*

3. *Xác định những thay đổi hình thái mô não và hoạt động trí nhớ trên động vật thực nghiệm đã được gây bệnh AD.*

Ý nghĩa của luận án:

- Đây là công trình đầu tiên trong nước nghiên cứu về cơ chế di truyền phân tử của bệnh AD. Kết quả nghiên cứu chưa xác định được những điểm đa hình/đột biến đặc trưng cho bệnh AD ở 2 gen APP, PSEN1; nhưng cho thấy đa hình gen ApoE là một yếu tố nguy cơ cao cho khởi phát bệnh AD, đặc biệt người mang alen $\epsilon 4$.

- Teo hải mã và tăng khoảng cách liên móc là dấu hiệu khá đặc hiệu trong chẩn đoán bệnh AD. Đây là cơ sở khoa học cho việc ứng dụng đo 2 chỉ số này để chẩn đoán và tiên lượng bệnh AD.

- Bổ sung cơ sở khoa học về cơ chế tổn thương giải phẫu bệnh của AD, đó là lắng đọng β -amyloid ở não, giảm số lượng tế bào hạt và tế bào tân sinh ở vùng nhân răng hải mã cùng với giảm khả năng học tập và trí nhớ.

Cấu trúc luận án: Gồm 4 chương, phần đặt vấn đề (2 trang), tổng quan tài liệu (35 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (20 trang), kết quả (26 trang), bàn luận (35 trang) và kết luận (2 trang), tài liệu tham khảo (với 197 tài liệu: 12 tài liệu tiếng Việt, 185 tài liệu tiếng Anh) và phần phụ lục.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Một số đặc điểm chung về bệnh Alzheimer

1.1.1. Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bệnh Alzheimer

Bệnh AD là bệnh não thoái hoá nguyên phát không hồi phục, căn nguyên chưa rõ, biểu hiện lâm sàng bằng trạng thái mất trí tiến triển, không phục hồi. Biểu hiện lâm sàng của bệnh AD là sa sút nhận thức toàn bộ, bao gồm ảnh hưởng về trí nhớ, định hướng và năng lực trí tuệ, thậm chí dẫn đến tử vong. Thời gian sống trung bình là từ 5 đến 12 năm kể từ khi khởi phát. Bệnh hay gặp từ lứa tuổi tiền lão (45 – 60 tuổi), với tỷ lệ mắc bệnh AD ở người trên 65 tuổi trong cộng đồng ước tính khoảng 3 – 11%, và tần suất mắc bệnh tăng nhanh theo tuổi. Về giải phẫu bệnh, các tổn thương bệnh lý bao gồm sự mất tế bào của vùng hải mã và vỏ não, tích lũy các mảng cận protein nội bào (mảng rối xơ thần kinh), và tích lũy các mảng protein ngoại bào (các mảng cận lão hoá, hay mảng cận kiểu tinh bột).

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh của bệnh Alzheimer

Người bị bệnh AD có thể được chia vào hai thể dựa trên tuổi khởi phát của bệnh và yếu tố tập hợp gia đình, là: AD gia đình khởi phát sớm và AD khởi phát muộn. Bệnh AD gia đình, chỉ chiếm dưới 1% trong tổng số các ca bệnh AD, có đặc điểm theo quy luật Mendel di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường và khởi phát sớm (dưới 65 tuổi). Bệnh AD khởi phát muộn có đặc trưng xuất hiện bệnh muộn (trên 65 tuổi) và có đặc điểm di truyền tương đối phức tạp. Bằng chứng di truyền cho thấy vai trò của alen $\epsilon 4$ gen Apolipoprotein E (APOE) là một yếu tố nguy cơ đối với bệnh AD tân phát khởi phát muộn hay bệnh AD khởi phát muộn mang tính gia đình. Tuy nhiên,

nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy rằng sự có mặt của một mình $\epsilon 4$ không đủ để gây ra bệnh AD.

1.2. Biến đổi đại thể và vi thể một số vùng não ở bệnh Alzheimer

1.2.1. Biến đổi đại thể một số vùng não liên quan đến AD

AD gây thoái hóa nghiêm trọng một số vùng não có liên quan chặt chẽ với trí nhớ và cảm xúc. Các vùng thường được thấy có thay đổi đại thể trên não của các bệnh nhân AD là vùng hải mã, vỏ não khứu (entorhinal cortex), hạnh nhân (amygdala), và một số vùng của vỏ bán cầu đại não (đặc biệt là vùng vỏ não liên hợp của thùy trán và thùy thái dương), hạch nền (basal ganglia), nhân xanh (nucleus ceruleus) và nhân cuống nói (nucleus raphe). Các rãnh, các khe ở trên não bệnh nhân AD bị rộng ra hơn so với trên não người bình thường. Những thay đổi đại thể này được thấy rõ hơn ở nửa trước của não (như vùng trán và vùng thái dương) hơn là nửa sau của não. Hiện tượng này cho thấy có mất tế bào thần kinh, làm thể tích của một số vùng não bị nhỏ đi, các rãnh phân thùy trán-đỉnh, đỉnh-thái dương doãng rộng ra bất thường, và mức độ điển hình là tạo thành hình chữ V trong bệnh AD. Quan sát kỹ càng hơn có thể nhận thấy sự thay đổi của một số cấu trúc não nằm khuất ở mặt trong, mặt dưới của đại não, đặc biệt ở thùy thái dương. Phần cuốn móc cũng bị nhỏ lại, và nếu đo khoảng cách liên cuốn móc thấy rộng ra hơn bình thường. Tương ứng với sự teo nhỏ nhận thấy trên đại thể ở vùng này, là hiện tượng teo nhỏ của hồi hải mã.

Các vùng não bị ảnh hưởng trong bệnh AD phần lớn nằm ở thùy thái dương và thùy trán, với các cấu trúc có liên quan tới vòng thần kinh cảm xúc và trí nhớ bị ảnh hưởng nhiều. Do đó, những bệnh nhân AD có những biểu hiện thay đổi về tâm thần kinh, tính cách, trí nhớ và nhận thức v.v...

1.2.2. Biến đổi vi thể ở não của bệnh Alzheimer

1.2.2.1. Mảng viêm thần kinh (Neuritic plaque)

Dấu hiệu mô bệnh học đầu tiên trong não bệnh nhân AD là xuất hiện β -amyloid bám xung quanh các mạch máu màng não và tạo thành các mảng viêm (cũng gọi mảng bám) β -amyloid ($A\beta$) trong chất xám. Thành phần protein lắng cặn chủ yếu là chuỗi polypeptid $A\beta$ chứa 40 – 42 amino acid ($A\beta_{40}$ và $A\beta_{42}$), chúng có nguồn gốc từ quá trình phân huỷ các protein tiền amyloid có kích thước lớn hơn (*amyloid precursor protein, APP*).

1.2.2.2. Xơ tơ thần kinh (Neurofibrillary tangle, NFT)

Các xơ tơ thần kinh có thể tìm thấy trong các thân tế bào và các sợi trục như là các đám rối xơ thần kinh. Các xơ tơ thần kinh là các cấu trúc bất thường trong các tế bào thần kinh, chúng hình thành quanh màng nhân của tế bào thần kinh trong bệnh AD. Xơ tơ thần kinh cấu thành bởi nguyên liệu là các bó sợi trong bào tương của tế bào thần kinh, chúng được thấy rõ nhất khi sử dụng phương pháp nhuộm bạc (Hình 1.6). Vùng hải mã, hạnh nhân, vùng hạ đồi và các nhân cuống não có sự nhạy cảm đặc biệt với sự thay đổi này. Ngược lại, có những quần thể tế bào khác như tế bào Purkinje không bao giờ bị ảnh hưởng. Trong vùng vỏ não, xơ tơ thần kinh thường thấy ở các tế bào tháp lớn lớp III và V.

1.2.2.3. Mật tế bào thần kinh ở một số vùng não

Mật các tế bào thần kinh ở vùng não nhất định đóng vai trò quan trọng ở bệnh AD. Mật các tế bào vùng tân vỏ não thường khó đánh giá. Đếm số lượng tế bào thần kinh cũng gặp phải rất nhiều vấn đề kỹ thuật như việc giảm thể tích đồng nhất ở các vùng não khác nhau gây ra sự thay đổi mật độ tế bào từng khu vực.

1.2.2.4. Teo thần kinh

Teo thần kinh được thấy được thấy rõ bằng phương pháp nhuộm Golgi, với phương pháp này cho thấy mất phần chính của sợi nhánh của các tế bào thần kinh tiến triển nghiêm trọng.

1.3. Đặc điểm hình thái não trên phim MRI ở bệnh nhân AD

1.3.1. Biến đổi ở vùng hải mã

Seab và cộng sự (1988) đã phát hiện diện tích vùng này giảm 49% ở nhóm bệnh AD so với ở nhóm chứng. Năm 1991, Kessalk và cộng sự cũng thấy vùng hải mã giảm 48,8% về thể tích ở 8 bệnh nhân AD so với 7 người nhóm chứng cùng lứa tuổi. Cùng năm đó, Kahlbeck và cộng sự đưa ra thông số gọi là khoảng cách liên móc, và nó được đề xuất như một phương pháp chẩn đoán đơn giản bệnh AD. Khi khoảng cách liên móc, nó được coi là thể hiện sự teo vùng hải mã. Khi khoảng cách liên móc $\geq 30\text{mm}$ có thể coi là bị bệnh AD.

1.4. Một số gen liên quan đến bệnh AD

Trong bệnh AD khởi phát sớm có tính chất gia đình, nhiều đột biến gen đã được tìm ra ở các gen: gen APP, ApoE, và presenilin-1 (PSEN1) và presenilin-2 (PSEN2). Bản thân gen APP và các gen mã hóa cho presenilin-1 và -2, một thành tố tạo nên phức bộ APP-Protease. Vị trí locus trên nhiễm sắc thể (NST) và một số đặc điểm của các gen được xác định liên quan bệnh AD được trình bày trên Bảng 1.2. Đối với bệnh AD tản phát, hiện nay nghiên cứu về cơ chế di truyền vẫn còn rất nhiều điều phải bàn luận.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nghiên cứu trên người

30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là bệnh AD, 15 bệnh nhân nhóm chứng: không mắc các bệnh liên quan đến sa sút trí tuệ, không mắc các bệnh hệ thống hay tổn thương hệ thần kinh trung ương.

2.1.2. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm

60 chuột cống trắng dòng Wistar cùng tuổi (từ 7-10 tuần tuổi), cân nặng từ 260-340 g chia làm 2 lô: lô chứng truyền dung môi và lô gây bệnh truyền dung dịch A β .

2.2. Thiết bị và hóa chất nghiên cứu

2.2.1. Thiết bị và hóa chất nghiên cứu về mô bệnh học

2.2.2. Thiết bị nghiên cứu hình ảnh MRI

2.2.3. Thiết bị và hóa chất nghiên cứu gen liên quan đến AD

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp và kỹ thuật nghiên cứu biến đổi vi thể trên chuột

2.3.2. Phương pháp đánh giá đối tượng nghiên cứu bằng test thần kinh tâm thần

2.3.2. Phương pháp và kỹ thuật nghiên cứu trên MRI

2.3.2.1. Phương pháp mô tả và tính thể tích não

2.3.2.2. Kỹ thuật đo khoảng cách liên móc

Khoảng cách liên móc (IUD) được xác định là khoảng cách ngắn nhất giữa hai đầu hải mã (hippocampal heads (pes)) trên một lát cắt vòng ở mức mép trước xuất hiện lần đầu tiên (Hình 2.6).

2.3.2.3. Kỹ thuật đo thể tích hải mã và vùng hải mã

Vùng hải mã được đo từ lát cắt mà ở đó mép trước xuất hiện đầu tiên tính từ trước ra sau. Hải mã bao gồm có hồi răng (dentate gyrus), hải mã chính (hippocampus proper) và phức hợp subicular (subicular complex). Phần đầu của hải mã khi mà nó xuất hiện đầu

tiên ngay dưới hạnh nhân, là điểm bắt đầu về giải phẫu. Phần đuôi của hải mã được lấy ở lát cắt khi mà chân của thể vòm bắt đầu từ đuôi hải mã.

Đường giới hạn của vùng quan tâm được vẽ phác bởi đầu con trỏ của chuột và số lượng các đơn vị thể tích (voxel) trong vùng quan tâm được tính bởi chương trình tính thể tích chuyên biệt (Asahi Kasei Joho System, Tokyo, Nhật Bản), thực hiện trên các lát cắt từ trái qua phải. Tất cả các hình ảnh được phân tích mù (không có thông tin về bệnh cảnh lâm sàng của bệnh). Thể tích của các cấu trúc được ước tính theo công thức số điểm ảnh được nhân với thể tích điểm ảnh để chuyển sang đơn vị thể tích (cm^3). Atlas của Paxinos và Voss (2008) được sử dụng để tham chiếu các mốc giải phẫu.

2.3.3. Phương pháp và kỹ thuật nghiên cứu đột biến gen liên quan

Các kỹ thuật tách chiết và bảo quản ADN tổng số từ máu toàn phần, phương pháp nhân các đoạn gen bằng kỹ thuật PCR, phương pháp đọc trình tự trên máy xác định trình tự ADN tự động ABI 3130 xl, phương pháp so sánh trình tự gen bằng phần mềm chuyên dụng: SEQSCAPE, DNASTAR, BIOEDIT, CLUSTAL...

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số thông tin chung về bệnh nhân Alzheimer

Tuổi khởi phát bệnh AD là $71,47 \pm 9,09$, không có sự khác nhau về tuổi, giới giữa nhóm chứng và nhóm bệnh AD (với $p > 0,05$). Điều này cho thấy sự tương đồng giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu, là cơ sở cho việc so sánh các chỉ số về test thần kinh tâm lý cũng như các chỉ số hình ảnh, gen học.

3.2. Biến đổi não bộ ở bệnh nhân Alzheimer trên hình ảnh MRI

3.2.1. Biến đổi chung não bộ của bệnh nhân Alzheimer

Các hồi não và cuộn não mỏng; các rãnh cuộn não, khe Sylvius sâu và rộng. Khoảng cách giữa bề mặt não bộ và mặt trong của hộp sọ rộng ra làm cho các khoang dưới nhện rộng hơn, đặc biệt vùng thái dương. Buồng não thất bên rộng hơn, đặc biệt là sừng thái dương. Khoảng cách giữa hai hải mã hai bên rộng.

Thể tích nội sọ giữa nhóm bệnh nhân AD và nhóm chứng không khác biệt ($p > 0,05$), nhưng thể tích não chung và thể tích từng bán cầu não ở nhóm bệnh nhân đều nhỏ hơn rõ rệt so với ở nhóm chứng. Thể tích não của bệnh nhân giảm 11,2%, bán cầu phải giảm 14,3% và bán cầu trái giảm 12,2% (đều với $p < 0,01$). Thể tích thể chai ở nhóm bệnh nhân cũng giảm hơn 17% ($p < 0,01$) so với ở nhóm chứng.

3.2.2. Biến đổi của hải mã

Bảng 3.5. Thể tích hải mã chung và của từng nửa (mm^3) ở nhóm chứng và nhóm bệnh Alzheimer

Hải mã	Bệnh nhân AD	Nhóm chứng	Thay đổi thể tích	p
Hải mã phải	2285 ± 166	3759 ± 120	36,6%	<0,001
Hải mã trái	2535 ± 184	3909 ± 107	39,2%	<0,001
Hải mã	4821 ± 328	7601 ± 178	35,1%	<0,001
Hải mã/ICV	0,337 ± 0,019	0,502 ± 0,008	32,9%	<0,001
Hải mã/BA	0,401 ± 0,022	0,565 ± 0,011	29,0%	<0,001

Thể tích trung bình hải mã ở bệnh nhân giảm 35,1%, hải mã phải và hải mã trái trên bệnh nhân giảm 36,6% và 39,2% so với của nhóm chứng ($p < 0,001$). Các chỉ số % hải mã/nội sọ (hải mã/ICV) và hải mã/não bộ (hải mã/BA) của bệnh nhân giảm lần lượt 32,9% và 29,0% so với của nhóm chứng.

Bảng 3.6. Thể tích hải mã phải và trái (mm^3) theo giới

Hải mã	Bệnh nhân AD		Nhóm chứng		p
	Nam (1)	Nữ (2)	Nam (3)	Nữ (4)	
Hải mã phải	2132 ± 396	2362 ± 166	3886 ± 182	3648 ± 160	$p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-4} < 0,01$
Hải mã trái	2614 ± 339	2496 ± 230	4097 ± 131	3745 ± 147	$p_{1-3} < 0,01$, $p_{2-4} < 0,01$

Kết quả cho thấy thể tích trung bình hải mã phải và trái ở cả nam và nữ ở nhóm bệnh nhân đều giảm hơn so với ở nhóm chứng. Hải mã trái ở nam nhóm bệnh giảm 36,2%, ở nữ giảm 33,4%, hải mã phải ở nam nhóm bệnh giảm 45,1% và ở nữ giảm 35,2% ($p < 0,01$).

Ở nhóm chứng, thể tích hải mã tương quan chặt chẽ với cả thể tích nội sọ ($r = 0,75$, $p < 0,01$), nhưng không thể hiện tương quan rõ với thể tích não. Còn ở nhóm bệnh, thể tích hải mã không có tương quan với thể tích nội sọ ($p > 0,05$), nhưng lại có tương quan thuận với thể tích não bộ ($r = 0,57$, $p < 0,05$).

Việc phân tích bao gồm thể tích hải mã đạt được độ nhạy là 86,7% và độ đặc hiệu là 93,3% (χ^2 , df 2, $p < 0,001$). Các phân tích bao gồm các thể tích đã được chuẩn hóa theo thể tích nội sọ và thể tích não cũng cho độ nhạy và độ đặc hiệu tương đương (Bảng 3.7).

3.2.3. Khoảng cách liên móc

Bảng 3.8. Kích thước khoảng cách liên móc

Các chỉ số	Nhóm chứng	Nhóm bệnh AD	p
IUD (mm)	27,8 ± 0,32	34,1 ± 0,68	<0,001
Khoảng dao động IUD	26,2 – 30,1	29,7 – 39,8	<0,001
IUD/ICW	0,21 ± 0,002	0,26 ± 0,005	<0,001
IUD/BTD	0,21 ± 0,002	0,27 ± 0,006	<0,001

Kết quả cho thấy khoảng cách liên móc (IUD) ở nhóm bệnh AD rộng hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$) ($34 \pm 0,68$ mm ở nhóm bệnh AD và $27,8 \pm 0,32$ mm ở nhóm chứng). Trong nhóm bệnh nhân AD, có tương quan nghịch giữa MMSE với khoảng cách liên móc. Chỉ số liên móc vượt quá giới hạn bệnh lý giả thuyết là 30 mm ở 14/15 (93,3%) số bệnh nhân AD. Điểm khác biệt rõ rệt (cut-off) là 30 mm mang lại độ nhạy là 93,3% % và độ đặc hiệu là 100 % trong phân biệt nhóm chứng và nhóm bệnh AD. Trong phân tích tương quan của các chỉ số này với tuổi (cả chứng và nhóm bệnh AD), tuổi liên quan với chỉ số IUD ($r = 0,49$, $p < 0,05$), với IUD/BTD ($r = 0,38$, $p < 0,05$) và với IUD/ICW ($r = 0,6$, $p < 0,01$).

3.2.4. Mối liên quan giữa biến đổi não bộ với triệu chứng lâm sàng của bệnh

- Thề tích hải mã có tương quan đồng biến với test MMSE, khả năng nhớ từ và sự chú ý, ngôn ngữ, xây dựng hình ảnh thị giác, đánh giá chức năng thực hiện, tốc độ vận động thị giác, các hoạt động hàng ngày, và với tổng điểm trắc nghiệm với $p < 0,05 - 0,01$. Thề tích hải mã không có tương quan với trí nhớ hình ảnh và thang trầm cảm lão khoa.

- Chỉ số IUD/ICW tương quan nghịch biến với MMSE, khả năng nhớ từ, ngôn ngữ, xây dựng hình ảnh thị giác, đánh giá chức năng thực hiện, hoạt động hàng ngày ($p < 0,05 - 0,01$); nhưng không có tương quan với trí nhớ hình, sự chú ý, tốc độ vận động thị giác cũng như thang trầm cảm lão khoa ($p > 0,05$).

3.3. Một số đột biến gen chọn lọc trên bệnh Alzheimer

3.3.1. Gen APP

3.3.1.1. Nhân đoạn exon 17 của gen APP bằng kỹ thuật PCR

Bằng phương pháp giải trình tự trực tiếp sản phẩm PCR, chúng tôi đã đọc và phân tích được toàn bộ exon 17 với tổng số 147 bp. Qua phân tích, chúng tôi không thu được điểm đa hình hay đột biến nào, chỉ xuất hiện alen dị hợp ở vị trí 114 ở 3 mẫu 3, 23, 19.

3.3.2. Gen *ApoE*

- Ở cả nhóm chứng và nhóm bệnh AD, tỷ lệ người mang alen ϵ_3 (alen trung tính) cao nhất, sau đó đến alen ϵ_4 (alen nguy cơ gây bệnh), cuối cùng alen ϵ_2 (alen bảo vệ). Nhóm bệnh AD, tỷ lệ alen ϵ_4 là 43,3% cao hơn so với nhóm chứng (20,0%) ($p < 0,05$). Alen ϵ_2 có tỷ lệ gặp cao hơn ở nhóm chứng so với nhóm bệnh.

- Kiểu gen $\epsilon_3/3$ và $\epsilon_3/4$ gặp với tỷ lệ cao nhất ở cả nhóm chứng và nhóm bệnh AD, không có trường hợp nào mang kiểu gen $\epsilon_2/2$ ở cả hai nhóm nghiên cứu. Kiểu gen $\epsilon_4/4$ gặp ở 2 trường hợp trong nhóm chứng và 7 trường hợp trong nhóm bệnh AD, tỷ lệ mang kiểu gen này ở nhóm bệnh cao hơn ở nhóm chứng. Trong nhóm có alen ϵ_4 , nữ chiếm tỷ lệ cao hơn (66,67% so với 55,6%). Ở nam không có sự khác biệt giữa nhóm mang alen ϵ_4 và không mang alen ϵ_4 .

Bảng 3.14. Phân bố kiểu gen ở bệnh nhân AD theo tuổi

Kiểu gen	Số lượng	Tuổi trung bình	SD
$\epsilon_3/3$	9	72,4	8,3
$\epsilon_3/4$	12	70,5	9,8
$\epsilon_4/4$	7	69,2	8,7

Tuổi khởi phát bệnh giữa nhóm có và không có alen ϵ_4 ($70,02 \pm 9,7$ tuổi so với $72,4 \pm 8,3$ tuổi) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.15. So sánh thể tích hải mã giữa các nhóm có alen $\epsilon 4$

Kiểu gen	Kiểu gen $\epsilon 3/4$	Kiểu gen $\epsilon 4/4$	p
Số lượng	19	7	<0,05
Trung bình (mm ³)	4802	4789	>0,05
SD	304	296	

Thể tích trung bình ở 2 nhóm có 1 alen và 2 alen $\epsilon 4$ không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.16. So sánh mức độ nặng lâm sàng dựa trên kiểu gen

Các chỉ số lâm sàng	$\epsilon 3/4$	$\epsilon 4/4$	p
MMSE	8,4±1,23	7,9±1,23	>0,05
Thang trầm cảm lão khoa	0,66±0,18	0,61±0,19	>0,05
Tổng	19	7	

Kết quả bảng trên cho thấy, chưa xác định được ảnh hưởng của số lượng alen $\epsilon 4$ đến các biểu hiện lâm sàng.

3.3.3. Gen *PSEN1*

Kết quả phân tích trình tự exon 5 cho thấy có 1 điểm đột biến ở vị trí 344 (344A→G) làm thay đổi acid amin Tyr thành Cys (Tyr115Cys).

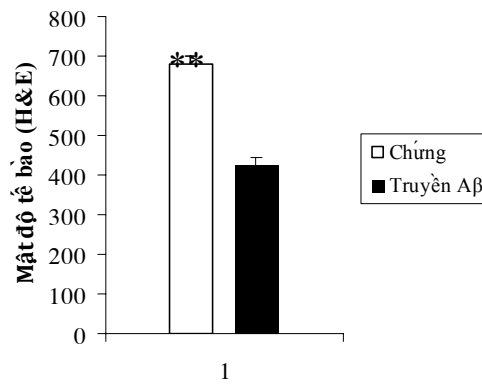
3.4. Một số biến đổi vi thể trên mô hình gây bệnh thực nghiệm bệnh Alzheimer

3.4.1. Biến đổi hành vi học tập và trí nhớ

Những chuột được truyền A β có biểu hiện thay đổi hành vi như giảm trí nhớ tiến triển, giảm hoạt động học tập. Hình đường chạy và số lượng phần thưởng thu được trong một lần kiểm định và thời gian hoàn thành kiểm định được dùng làm các chỉ số đánh giá khả năng học tập không gian.

3.4.2. Biến đổi số lượng tế bào hạt vùng hải mã

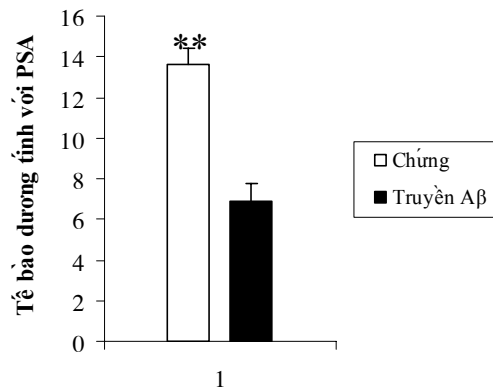
Mật độ tế bào hạt trung bình ở nhóm truyền A β ít hơn rõ rệt, giảm đi 37,6% so với ở nhóm chứng ($p < 0,01$) (Hình 3.12).



Hình 3.12. So sánh mật độ tế bào hạt ở hồi răng giữa nhóm chứng và truyền A β , ** $p < 0,01$.

3.4.3. Biến đổi số lượng tế bào tân sinh

Kết quả đếm số lượng tế bào tăng sinh ở hồi răng bằng kỹ thuật nhuộm PSA trên nhóm truyền A β cho thấy làm giảm đi 49,3% so với nhóm chứng ($p < 0,01$) (Hình 3.16).



Hình 3.16. Số lượng tế bào dương tính với PSA ở vùng hồi răng ** $p < 0,01$ so với nhóm chứng chỉ truyền dung môi.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm tuổi và giới của bệnh nhân Alzheimer

Có rất nhiều nghiên cứu đề cập đến tỷ lệ mắc bệnh AD theo tuổi và giới tính. Các nghiên cứu đều cho thấy tuổi khởi phát của bệnh AD thường trên 70 tuổi, tỷ lệ nam/nữ chưa hoàn toàn thống nhất. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình mắc bệnh AD là $71,47 \pm 9,09$, tỷ lệ nữ chiếm cao hơn so với nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với hầu hết các kết quả nghiên cứu trước đây.

4.2. Một số biến đổi não bộ trên MRI

4.2.1. Biến đổi não bộ chung ở bệnh nhân Alzheimer

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự thoái hóa teo não ở hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán AD, với thể tích não bộ giảm đi hơn 11%. Thùy trán và thùy thái dương của bệnh nhân AD cũng giảm nhỏ so với nhóm chứng, cho thấy những chức năng có liên quan tới các cấu trúc này có thể bị ảnh hưởng. Các cấu trúc trong não cũng có thay đổi, đặc biệt là hình ảnh não thất rộng ra, làm tăng thể tích não thất và dịch ở sọ não trên các bệnh nhân AD so với nhóm chứng.

Bên cạnh sự thoái hóa của vỏ não, thể chai ở nhóm bệnh nhân AD cũng giảm thể tích, mỏng hơn so với nhóm chứng. Điều này cho thấy ở não bộ bệnh nhân AD có thể thay đổi ở cả những cấu trúc chất trắng làm nhiệm vụ liên lạc giữa hai bán cầu, có thể làm giảm sự liên hệ giữa hai bán cầu não về chức năng.

4.2.2. Thể tích hải mã trên bệnh nhân Alzheimer

Thể tích vùng hải mã chung và thể tích nửa phải và trái không thấy có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$). Nhưng kết

quả cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về các thể tích này giữa nhóm chứng và nhóm bệnh. Các kết quả này hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trước đây.

Nhóm nghiên cứu của Laakso và cộng sự nghiên cứu khả năng phân biệt dựa trên vùng hải mã. Kết quả cũng cho thấy các vùng hải mã của nhóm bệnh nhân AD nhỏ hơn nhóm chứng ở cả bên trái và bên phải. Phân tích khả năng phân biệt cho ra độ nhạy là 76,9% và độ đặc hiệu là 72,4%, kết quả chung trong phân loại đúng chỉ là 75,3%. Theo nghiên cứu của Convit và cộng sự (1997) cho thấy thể tích hải mã giảm 14% ở nhóm suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) và 22% ở nhóm AD so với ở nhóm chứng.

Cássio M. và cộng sự (2002) đã tiến hành đánh giá mức độ chính xác của kỹ thuật đo thể tích não trên MRI để chẩn đoán phân biệt với nhóm chứng bình thường và nhóm suy giảm nhận thức nhẹ. Kết quả cho thấy thể tích nhân hạnh nhân, hồi hải mã và cận hải mã đều có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân AD so với nhóm suy giảm nhận thức nhẹ và nhóm chứng. Phân tích chính xác chức năng phân biệt đã phân biệt được 88,14% bệnh nhân AD và nhóm chứng, 81,67% bệnh nhân AD và suy giảm nhận thức nhẹ, và 80,49% bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ và nhóm chứng.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy thể tích vùng hải mã có tương quan với tổng điểm của test MMSE ($r = 0,74$, $p < 0,01$) trên các bệnh nhân AD. Thể tích hải mã cũng có tương quan với khả năng nhớ từ, ngôn ngữ, xây dựng hình ảnh qua thị giác, thực hiện hoạt động hàng ngày và với tổng điểm của test thần kinh tâm lý. Sử dụng thể tích hải mã trong phân tích phân biệt, chúng tôi thấy đạt được độ nhạy là 86,7% và độ đặc hiệu đạt được 93,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho phép đề xuất tính toán thể tích hải

mã nên được dùng như một chỉ số hữu ích trong nghiên cứu bệnh AD.

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

4.2.3. Khoảng cách liên móc ở bệnh nhân Alzheimer

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy IUD là một kỹ thuật đo chiều dài đơn giản xác định thoái hóa thùy thái dương, là một công cụ hữu ích cho chẩn đoán phân biệt bệnh nhân MCI và AD với các tổn thương tăng tín hiệu trên MRI.

Nhiều tác giả nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng chỉ số IUD lớn hơn 30 mm đặc hiệu cao cho bệnh AD và không có ở nhóm người già bình thường, tuy có một số kết quả chưa thống nhất trong một số nghiên cứu về sử dụng IUD sau đó, nhất là với chẩn đoán ở giai đoạn nhẹ. Theo nghiên cứu khác của Doraiswamy và cộng sự (1993) đã nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của tuổi và giới tới khoảng cách liên móc trên MRI ở 75 người tình nguyện tuổi từ 21-82, thấy khoảng cách liên móc tăng lên theo tuổi. Trị số trung bình là 21,4 mm ở tất cả các lứa tuổi (từ 12 tới 29 mm).

Về nghiên cứu khoảng cách liên móc và mức độ nặng về lâm sàng, nhóm nghiên cứu Laakso và cộng sự (1995) đã xác định chỉ số IUD trung bình của bệnh nhân AD ở bệnh nhân sa sút trí tuệ nặng và trung bình lần lượt là $28,9 \pm 1,7$ mm và $30,9 \pm 5,7$ mm. Trong nhóm bệnh nhân AD, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa MMSE với khoảng cách liên móc.

Theo nghiên cứu của Cheon JS và cộng sự (2004), đánh giá sự khác nhau giữa IUD giữa nhóm MCI, AD và người khỏe mạnh cho thấy trị số trung bình của IUD ở nhóm AD là $(26,52 \pm 3,37$ mm) khác có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($24,35 \pm 2,91$ mm). Tuy nhiên không có sự khác nhau về chỉ số IUD giữa nhóm MCI ($25,60 \pm 2,66$ mm) và nhóm AD và giữa nhóm MCI và nhóm chứng. Các biến khác như tuổi, giới, trình độ giáo dục, các yếu tố nguy cơ mạch máu não và mức độ nặng của rối loạn nhận thức không có mối liên quan đến chỉ số IUD. Nhóm tác giả cũng đi đến kết luận, chỉ số IUD có thể không phải là giá trị hữu ích cho thực tế lâm sàng chẩn đoán bệnh AD. Nhóm nghiên cứu của Saka và cộng sự (2007) chứng minh được rằng giá trị điểm cut off là 28,3 mm có thể phân biệt đáng tin cậy giữa nhóm AD và MCI.

Nghiên cứu của chúng tôi về khoảng cách liên móc và các chỉ số IUD/BTD và IUD/ICW cũng thu được các kết quả tương đồng với một số tác giả nói trên. Chỉ số IUD/BTD và IUD/ICW ở nhóm bệnh nhân AD lớn hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Các chỉ số này cũng đều có liên quan với tuổi ở nhóm bệnh nhân, nên các chỉ số này cũng phản ánh một phần tính chất của bệnh AD.

Cùng với chỉ số về thể tích hải mã, khoảng cách liên móc và những chỉ số được chuẩn hóa của nó như IUD/ICW có thể được gợi ý để sử dụng trong đánh giá chức năng trí tuệ trong bệnh AD. Phân

tích về độ dự báo dương tính dùng chỉ số khoảng cách liên móc cho giá trị 93%. Như vậy chỉ riêng giá trị khoảng cách liên móc với giá trị cut-off ở 30 mm cũng có giá trị chẩn đoán tốt trong bệnh AD. Các chỉ số này có thể sử dụng để bổ sung cho nhau trong nghiên cứu và chẩn đoán bệnh AD.

4.3. Một số đột biến/đa hình của gen liên quan đến AD

4.3.1. Gen ApoE

4.3.1.1. Tần suất và mối liên quan của kiểu gen ApoE

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân AD mang alen $\epsilon 4$ là 43,3% cao hơn so tỷ lệ 20% ở nhóm chứng. Tỷ lệ mang alen $\epsilon 2$ rất hiếm gặp cả ở nhóm chứng và nhóm bệnh nhân AD. Trong mối liên quan giữa alen $\epsilon 4$ với bệnh AD, thấy tần suất alen $\epsilon 34$ (40%) cao hơn so với $\epsilon 44$ (23,3%) và thấy ít gặp ở nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước đây.

Một nghiên cứu cho thấy 2% số dân có kiểu gen $\epsilon 44$ có nguy cơ gấp 15 lần so với 60% số dân mang kiểu gen $\epsilon 33$ và gấp 20 số mang kiểu gen $\epsilon 23$ genotype (Bảng 4.9). Ở tuổi 80, 91,3% số bệnh nhân AD có kiểu gen $\epsilon 44$, 47,8% kiểu gen $\epsilon 34$ và chỉ có 20,0% không có một alen $\epsilon 4$. Alen $\epsilon 4$ được cho là một gen nhạy cảm, không có người nào mang alen $\epsilon 44$ đến tuổi 90 không mắc bệnh AD. Mặt khác, người mang alen $\epsilon 2$ đại diện cho người sống lâu, và vẫn có một số liệu không đầy đủ người mang alen $\epsilon 22$ được khám ở tuổi già xác định mối liên quan giữa kiểu gen này và sự biến đổi AD cổ điển trên khám nghiệm tử thi. Với sự xem xét những đa hình về nguy cơ từ kiểu gen $\epsilon 44$ cho tới $\epsilon 22$, hơn 75% số nguy cơ của bệnh AD có thể do kiểu gen của APOE.

Bảng 4.10. Tuổi khởi phát và kiểu gen APOE của 50 bệnh nhân AD khả thể được khám tại phòng Trung tâm Y học cho cựu chiến binh trong 2 năm

Kiểu gen APOE	Số lượng	Tuổi trung bình	SD
ε33	20	73,6	4,7
ε34	20	69,5	6,7
ε44	10	68,3	5,6

4.3.1.2. Mối liên quan giữa kiểu gen ApoE với thể tích hải mã

Nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy mối liên quan giữa kiểu gen ApoE với tỷ lệ giảm thể tích hải mã, kết quả này tương tự như một số kết quả nghiên cứu trên MRI khác. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu khác công bố ảnh hưởng của ApoE4 lên thể tích hải mã của những bệnh nhân sa sút nhận thức nhẹ và AD, kết quả nghiên cứu cho thấy kiểu gen ApoE chỉ giới hạn tác động ở bệnh nhân AD.

4.3.1.3. Mối liên quan giữa kiểu gen ApoE với triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng tâm thần xảy ra thường gặp ở xu hướng phát triển bệnh AD, là một yếu tố thường gặp tác động đến sự chuyển giai đoạn bệnh, dự đoán suy giảm nhận thức và tử vong, và thường đòi hỏi điều trị bằng các thuốc tâm thần. Nhiều nghiên cứu trước đó phát hiện mối liên quan giữa kiểu gen ApoE và triệu chứng học tâm thần trong bệnh AD đã công bố nhiều kết quả trái ngược nhau.

4.3.2. Gen APP

Chúng tôi chưa xác định được điểm đa hình hay đột biến nào trên gen APP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đều phù hợp với nhiều kết quả nghiên cứu trên thế giới, cho thấy đột biến gen APP chỉ xuất hiện trong nhóm bệnh nhân AD khởi phát sớm và mang tính gia đình, không xuất hiện trong nhóm bệnh nhân AD tản phát, khởi phát muộn.

4.3.3. Gen PSENI

Số liệu nghiên cứu của chúng tôi ở exon 5 cho thấy có 1 điểm đột biến ở vị trí 344 (344A→G) làm thay đổi acid amin Tyr thành Cys (Tyr115Cys). Đột biến này chỉ xuất hiện ở 1 trường hợp AD khởi phát ở tuổi 56. Vị trí đột biến này phù hợp với nghiên cứu của Cruets và cộng sự (1998).

4.4. Một số biến đổi não trên mô hình gây bệnh AD trên chuột

4.4.1. Mô hình gây bệnh AD bằng truyền trường diễn A β

Ngày càng có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng tiêm cấp tính hay truyền trường diễn A β vào trong não chuột sẽ gây ra các rối loạn ở não, như thoái hóa thần kinh và suy giảm khả năng học tập và trí nhớ.

Để lặp lại những biến đổi chậm ở bệnh AD, chúng tôi sử dụng kỹ thuật truyền liên tục vào não thất (continuous i.c.v. infusion) A β bằng một bơm áp lực thẩm thấu nhỏ (mini-osmotic pump). Kỹ thuật truyền liên tục A β vào não thất của chúng tôi tương tự như kỹ thuật của Yamada và cộng sự (1999) và Nitta và cộng sự (1994).

4.4.2. Hình ảnh thoái hóa vùng hải mã và nhân răng

Các nghiên cứu này cũng chứng minh rằng độc tính của A β dạng sợi có tính đặc hiệu loài cao và phụ thuộc vào tuổi. Tiêm mũi tiêm nhỏ nồng độ A β tương đương trong các màng bám nhưng không hòa tan vào vỏ não khi Rhesus đã già gây ra mất tế bào thần kinh, quá trình phosphoryl hóa tau và tăng sinh tế bào thần kinh đệm khá nhiều mặc dù nó không gây độc ở động vật còn non. Độc tính thần kinh lớn hơn ở khi già so với khi chớm già và không có ý nghĩa với chuột già.

Nhóm nghiên cứu của Hu và cộng sự (2008) cũng tiến hành gây mô hình thực nghiệm bằng truyền Ab1-40 trường diễn vào não

thất cho thấy những đặc điểm tương tự của bệnh AD như giảm khả năng học tập và trí nhớ, thoái hóa tế bào thần kinh và giảm mật độ synap.

Những thay đổi mô học của hải mã ở động vật truyền A β biểu hiện rất rõ trong nghiên cứu của chúng tôi. Số lượng tế bào hạt và mật độ của chúng giảm đi rõ rệt trên nhóm truyền A β .

4.4.3. Hình ảnh tăng sinh tế bào tại hồi răng

Não động vật có vú trưởng thành có chứa một quần thể các tế bào gốc mà có thể tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào thần kinh chính thức và tế bào thần kinh đệm. Tuy nhiên, sự tăng sinh tế bào thần kinh không bù đắp cho việc mất tế bào thần kinh trong các bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh liên quan đến tuổi ví dụ như bệnh AD. Điều này gợi ý về khả năng mà sự tăng sinh tế bào thần kinh bị ảnh hưởng tham gia vào cơ chế bệnh sinh của những rối loạn này.

Kết quả nghiên cứu về đếm số lượng tế bào tân sinh bằng kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch PSA cho thấy số lượng tế bào dương tính với PSA của nhóm chứng cao hơn so với nhóm gây độc bằng A β . Những phát hiện này phù hợp với với ý tưởng cho rằng cơ chế bệnh học liên quan với bệnh AD bao gồm nồng độ của Ab1-42 trong não tăng cao ảnh hưởng đến sự tăng sinh tế bào thần kinh trưởng thành.

KẾT LUẬN

1. Biến đổi của não bộ trên hình ảnh MRI ở bệnh AD

- Thể tích hải mã trung bình ở nhóm bệnh AD là 4821 ± 328 mm³, giảm 36,6% so với nhóm chứng, thể tích hải mã tương quan thuận với thể tích não bộ ($r = 0,57$). Phân tích khả năng phân biệt giữa nhóm bệnh AD và nhóm chứng đạt được độ nhạy là 86,7% và

độ đặc hiệu là 93,3%. Thử nghiệm hồi mã liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ nặng trên lâm sàng được đánh giá bằng test MMSE và với khả năng nhớ từ, với sự chú ý, ngôn ngữ, xây dựng hình ảnh và vận động thị giác, với chức năng hoạt động hàng ngày.

- Khoảng cách liên móc ở bệnh nhân AD trung bình là $34,1 \pm 0,68$ mm, rộng hơn so với nhóm chứng. Nếu lấy điểm cut-off là 30 mm, mang lại độ nhạy là 93,3% và độ đặc hiệu là 100% trong phân biệt nhóm chứng và nhóm bệnh AD. Khoảng cách liên cuống hải mã và chỉ số IUD/ICW có tương quan nghịch với điểm số của test thần kinh tâm lý.

2. Đặc điểm đột biến/đa hình gen liên quan đến bệnh AD

2.1. Gen ApoE

- Tỷ lệ alen $\epsilon 4$ trong nhóm bệnh AD là 43,3% cao hơn so với tỷ lệ 20,0% ở nhóm chứng.

- Kiểu gen $\epsilon 33$ và $\epsilon 34$ gặp với tỷ lệ cao nhất ở cả nhóm chứng và nhóm bệnh AD, không có trường hợp nào mang kiểu gen $\epsilon 22$ ở cả hai nhóm nghiên cứu. Kiểu gen $\epsilon 44$ chiếm tỷ lệ 13,3% trong nhóm chứng và 23,3% trong nhóm bệnh AD. Trong nhóm có alen $\epsilon 4$, nữ chiếm tỷ lệ cao hơn (66,67% ở nữ so với 55,6% ở nam).

- Tuổi khởi phát bệnh giữa nhóm có và không có alen $\epsilon 4$ ($70,02 \pm 9,7$ tuổi so với $72,4 \pm 8,3$ tuổi) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Thử nghiệm hồi mã trung bình ở 2 nhóm có 1 alen và 2 alen $\epsilon 4$ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, chưa xác định được ảnh hưởng của số lượng alen $\epsilon 4$ đến các biểu hiện lâm sàng.

2.2. Gen APP và gen PSEN1

- Phân tích trình tự của toàn bộ exon 17 với chiều dài 147 bp của gen APP, chỉ phát hiện alen dị hợp ở vị trí 114 ở 3 mẫu 3, 19, 23.

- Phân tích trình tự exon 5 gen PSEN1 với chiều dài 142 bp của toàn bộ mẫu nghiên cứu, chỉ phát hiện thấy có 1 điểm đột biến ở vị trí 344 (344A→G) làm thay đổi acid amin Tyr thành Cys (Tyr115Cys).

3. Biến đổi não bộ trên mô hình gây bệnh AD

- Đã xây dựng được mô hình chứng bệnh AD trên chuột bằng truyền A β (1-40) trường diễn vào não thắt chuột trong 5 tuần với liều 300 pmol/ngày. Đây là cơ sở cho việc nghiên cứu thử nghiệm một số thuốc, dược liệu trong hỗ trợ điều trị chứng bệnh AD.

- Động vật được truyền A β có biểu hiện giảm hoạt động vận động, học tập được đánh giá thông qua kiểu đường chạy, thời gian hoạt động học tập tìm vị trí kích thích cố định, số kích thích thu được trong một lần kiểm định và thời gian hoàn thành một kiểm định.

- So sánh mật độ tế bào vùng nhân răng hải mã cho thấy, số lượng tế bào hạt khi nhuộm HE giảm 37,6%, số lượng tế bào tân sinh nhuộm bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch giảm 49,3% ở lô truyền A β so với nhóm chứng.

- Kết quả nghiên cứu chứng minh cơ chế tổn thương bệnh lý trong bệnh AD do độc tính của A β gây tổn thương các tế bào vỏ não vùng hải mã.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1. Nguyễn Duy Bắc, Hoàng Văn Lương, Lê Văn Sơn, Trần Hải Anh (2009),** “Nghiên cứu một số biến đổi hóa tổ chức ở vùng hải mã trên mô hình động vật gây bệnh Alzheimer”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 362 (1), Tr 28-33.
- 2. Nguyễn Duy Bắc, Hoàng Văn Lương, Trần Hải Anh (2009),** Đánh giá vai trò bảo vệ thần kinh của chất T-817MA trên mô hình động vật gây bệnh Alzheimer, *Tạp chí Y dược học Quân sự*, 34 (7), Tr 5-9.
- 3. Nguyễn Duy Bắc, Hoàng Văn Lương, Trần Hải Anh, Lê Thị Kim Dung, Đỗ Minh Trung (2009),** Phân tích sự đa hình kiểu gen ApoE ở các bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 364 (1), Tr 42-48.
- 4. Nguyễn Duy Bắc, Trần Hải Anh, Lê Thị Kim Dung, Hoàng Văn Lương, Đỗ Minh Trung (2009),** Phân tích trình tự exon 17 của gen APP trên bệnh nhân Alzheimer, *Tạp chí Sinh lý*, 13 (3), Tr 10-16.
- 5. Nguyễn Duy Bắc, Hoàng Văn Lương, Lê Văn Sơn, Trần Hải Anh (2009),** “Nghiên cứu biến đổi thể tích hải mã ở bệnh nhân Alzheimer”, *Tạp chí Sinh lý*, 13 (3), Tr 1-9.