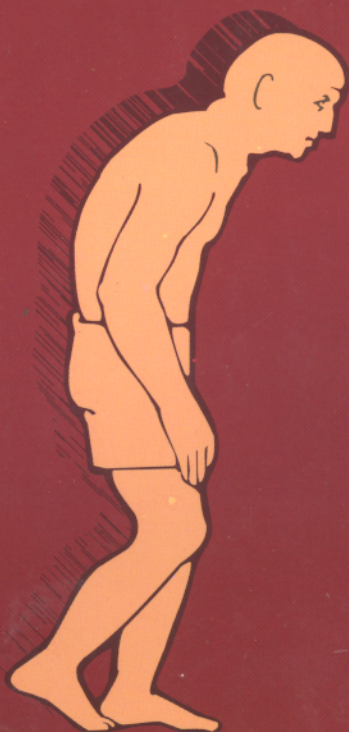


LÊ ĐỨC HÌNH

BỆNH



Parkinson



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

LÊ ĐỨC KINH

BỆNH PARKINSON

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2001

Lời nói đầu

Ở nước ta số người cao tuổi ngày càng gia tăng do tuổi thọ trung bình ngày càng được nâng cao. Theo điều tra dân số năm 1989 số người trên 60 tuổi chiếm 7,19% dân số so với điều tra dân số năm 1979 là 7,06%. Tuổi thọ trung bình trước năm 1945 là 32, đến năm 1979 là 66. Số người trên 100 tuổi là 2.732 vào năm 1979 và là 2.432 vào năm 1989 (theo Phạm Khuê, 1993).

Một đặc điểm lâm sàng quan trọng ở người cao tuổi là tình trạng có thể mắc nhiều bệnh tật, trong đó cần quan tâm đến các chứng bệnh thoái hoá thần kinh như: bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer. Theo y văn, tỷ lệ toàn bộ bệnh Parkinson ước khoảng 1% đối với những người trên 65 tuổi và tỷ lệ mới phát hiện hằng năm ở những người trên 75 tuổi có thể từ 120 đến 140 trường hợp đối với 100.000 người (P. A. Uldry và F. Reglis, 1993).

Nếu như hội chứng ngoại tháp trong bệnh Parkinson đã được biết rõ từ lâu với bộ ba triệu chứng "run - tăng trương lực - giảm động tác" thì đến nay cơ chế sinh bệnh học của bệnh Parkinson vẫn còn chưa được xác định. Tuy nhiên, với các phương pháp điều trị được lý, đặc biệt là liệu pháp Levodopa và các phương pháp ngoại khoa, các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson ngày càng được cải thiện đối với chất lượng cuộc sống.

Để giúp bạn đọc và các bạn đồng nghiệp trong chuyên khoa Thần kinh học có thêm tài liệu tham khảo đối với bệnh Parkinson, chúng tôi biên soạn cuốn sách nhỏ này để cập đến một số nội dung chủ yếu. Với những thông tin thu thập được qua y văn quốc tế còn hạn chế và với vốn hiểu biết còn hạn hẹp, chúng tôi rất mong sẽ nhận được những ý kiến đóng góp bổ sung của quý Thầy và quý bạn đồng nghiệp.

Hà nội 12 - 2001

LÊ ĐỨC HÌNH

MỤC LỤC

Lời nói đầu	3
- Lược sử nghiên cứu bệnh Parkinson	7
- Cấu tạo chức năng các hạt nhân xám trung ương vùng đáy não.	17
- Các chất truyền dẫn thần kinh	50
- Dịch tễ học bệnh Parkinson	86
- Nguyên nhân và sinh bệnh học	91
- Đặc điểm lâm sàng bệnh Parkinson	108
- Một số xét nghiệm cận lâm sàng	115
- Chẩn đoán lâm sàng	119
- Điều trị nội khoa bệnh Parkinson	133
- Các phương pháp điều trị khác	153
- Chăm sóc bệnh nhân mắc bệnh Parkinson	157
Tài liệu tham khảo chính.	161

LƯỢC SỬ NGHIÊN CỨU BỆNH PARKINSON

Trong các rối loạn của hệ ngoại tháp, bệnh Parkinson có một tầm quan trọng đặc biệt đối với lâm sàng và điều trị. Các dấu hiệu và triệu chứng thường thấy ở bệnh nhân như run rẩy, cơ bắp co cứng và vận động khó khăn đã được y học biết đến từ xưa. Tuy nhiên người đầu tiên mô tả rõ chứng bệnh này là James Parkinson (sinh ngày 11/4/1755 và mất ngày 21/12/1824), một thầy thuốc người Anh ở Luân đôn. Năm 1817, trong cuốn "Tiểu luận về bệnh liệt rung" (An essay on the shaking palsy), James Parkinson đã trình bày 6 trường hợp bệnh nhân ở tuổi tiền lão có các đặc điểm là run rẩy, rối loạn tư thế và dáng đi.

Vào nửa sau của thế kỷ XIX các tác giả Trousseau, Vulpian và Charcot đã bổ sung các triệu chứng lâm sàng của bệnh này. Đặc biệt Charcot (1886) đã phân tích kỹ hiện tượng tăng trương lực cơ, nhận xét bệnh nhân không có triệu chứng liệt và nhấn mạnh rằng đây không phải là bệnh lão hoá mà là một bệnh của tuổi già. Charcot cũng nêu lên tác dụng điều trị của một alcaloid chống cholin là hyoscyamin (1867) và đề xuất gọi tên bệnh là bệnh Parkinson (1892).

Năm 1893, Gowers ở Anh đã tinh lược các triệu chứng lâm sàng và thông báo về 100 trường hợp bệnh Parkinson được theo dõi. Cũng từ thời Charcot có một bệnh nhân được coi là mắc bệnh Parkinson thể một bên nửa người nhưng sau này khi giải phẫu tử thi lại thấy có u lao ở chất đen tại não phía đối bên. Căn cứ vào đó, Brissaud (1895) đưa ra giả thuyết liềm đen có thể đóng vai trò sinh bệnh.

Đầu thế kỷ XX là lúc người ta chú ý nhiều đến các tổn thương giải phẫu. Năm 1912, Lewy ở Berlin đã mô tả các thể vùi ở tế bào thần kinh là những thể vùi đồng tâm với dạng trong ở tế bào tương có thể gặp trong bệnh Parkinson. Năm 1919, trong luận án bảo vệ tại Paris, Tretiakoff đã mô tả rõ các tổn thương ở liềm đen, nêu lên mối liên hệ giữa hiện tượng mất sắc tố ở liềm đen với bệnh Parkinson. Tuy vậy phải nhiều năm sau vấn đề đó mới được thừa nhận.

Trong giai đoạn 1915 - 1920 ở châu Âu xảy ra đại dịch viêm não mê ngủ von Economo - Cruchet; khoảng 70 - 80% các bệnh nhân viêm não đó đã thấy xuất hiện nhiều năm sau các di chứng giống như bệnh Parkinson. Sau này người ta còn gặp nhiều bệnh khác cũng có triệu chứng lâm sàng tương tự như trong bệnh Parkinson và như vậy ngoài bệnh cảnh cổ điển còn có nhiều trường hợp mắc hội chứng Parkinson như run do các nguyên nhân khác. Từ đó nhiều tác giả đã tiếp tục đi sâu nghiên cứu các triệu chứng quan trọng trong bệnh Parkinson, tăng trương lực, giảm động tác.

Froment và Gardere(1926) nhấn mạnh tới dấu hiệu thay đổi trương lực ở chi bị run là một triệu chứng đặc biệt. S. A. K. Wilson (1929) chú ý tới các triệu chứng hoạt động chậm chạp và bất động. M. Critchley (1929) đã viết bài về hội chứng Parkinson do xơ cứng động mạch. Run do tư thế được Guillian (1938) cho là do tổn thương ở tam giác tiểu não - nhân đỏ - nhân xám.

Nhằm làm giảm bớt run cho bệnh nhân, Bucy và Case thực hiện cắt đoạn diện vận động ở vỏ não (1939); Putnam (1940) và Oliver (1949) cắt đường bó tháp chéo ở tủy, còn Walker (1949) cắt cuống não.

Năm 1949 Adams và Foley đề cập tới vấn đề run có liên quan đến các tổn thương ở nhu mô gan. Còn Critchley (1949) chú ý tới run tiến triển ở tuổi tiền lão và lão niên.

Cuối những năm 50 bước sang thập kỷ 60 là thời kỳ phát triển lớn của sinh hoá thần kinh với việc phát hiện ra chất dopamin ở thể vân và vai trò dẫn truyền thần kinh của chất này. Người ta cho rằng có sự mất cân bằng giữa dopamin và acetylcholin ở thể vân trong bệnh Parkinson. Người ta cũng nhận thấy khi rezeccpin làm giảm sút dopamin và nor - adrenalin ở não động vật sẽ gây ra các triệu chứng tương tự như trong bệnh Parkinson (Gerstenbrand và Weingarten, 1956; Munscholl và Vogt, 1957).

Những kết quả bước đầu về phẫu thuật định vị trong không gian (Cooper, 1953) đã mang lại thêm nhiều hiểu biết về giải phẫu chức năng của các hạt

nhân xám trung ương. Tiếp bước Foerster (1911) và Leriche (1912), Hassler (1955) đã đề xướng nhiều kỹ thuật phẫu thuật thần kinh. Bản đồ định vị của đồi thị và các hạt nhân vùng đáy đã được xác định qua các công trình của Spiegel và Wycis (1952), Talairach và cộng sự (1957), Shaltenbrand và Bailey (1959), Andrew và Watkins (1969) trong đó đã ứng dụng thuật ngữ chuyên môn của Hassler theo đề nghị của Tomlinson (1969).

Năm 1959, A. Carlsson và cộng sự nhận thấy ở người bình thường sự phân bố dopamin và nor-adrenalin trong não không đều nhau: dopamin thường tập trung nhiều nhất ở nhân đuôi và nhân cùi cũng như ở nhân nhọt và liềm đen. Năm 1960, Ehringer và Hornykiewicz phát hiện thấy tỷ lệ dopamin bị suy giảm rất nhiều ở thể vân trong não bệnh nhân. Barbeau (1960) cũng thấy sự thải trừ dopamin theo nước tiểu hạ thấp ở các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson. Từ đó đã dẫn đến việc nghiên cứu sử dụng dopamin để điều trị thay thế.

Năm 1961, Birkmayer và Hornykiewicz ở Áo, Barbeau ở Canada báo cáo về tác dụng lâm sàng của Levodopa, chất tiền thân của dopamin, đối với bệnh Parkinson.

Ở những bệnh nhân bị tổn thương hai bên, Guiot và cộng sự (1962), Gillingham (1962) đã tiến hành phẫu thuật thần kinh cả hai bên não một cách an toàn. Sau mổ như vậy tỷ lệ bệnh nhân hết run lên tới 80 - 90%. Albé - Fessard và cộng sự (1962) rồi Jasper

và Bertrand (1966) đã dùng vi điện cực để ghi lại hiện tượng run quá trình phẫu thuật.

Cũng trong thời gian nói trên, tiếp tục nghiên cứu lâm sàng, Lance và cộng sự (1963) quan tâm tới hiện tượng run khi làm động tác ở bệnh nhân Parkinson. Vai trò của các tế bào thần kinh ở hạt nhân bụng bên vùng đồi thị tiếp nhận phóng chiếu từ các hạt nhân tiểu não được Carpentier và Hanna (1962), Goldberger và Growdon (1969) nghiên cứu thấy có liên quan đến cơ chế của run. Năm 1967 G. C. Cotzias và cộng sự báo cáo đã thành công trong việc cho bệnh nhân Parkinson uống Levodopa liều cao.

M. M. Hoehn và M. D. Yahr nghiên cứu 802 bệnh nhân thấy có 672 trường hợp mắc bệnh Parkinson nguyên phát và trên cơ sở đó đã phân chia ra sáu giai đoạn tiến triển khác nhau của bệnh (1967) bệnh nhân. Hoehn và Yahr cũng phát hiện thấy trong số 672 nói trên chỉ có 10% khởi phát trước lúc 40 tuổi và tuổi trung bình là 55; chỉ có 4 bệnh nhân khởi phát sau 80 tuổi.

Bernheimer và cộng sự (1973) đã chứng minh mức độ nặng của triệu chứng bất động có liên quan đến sự thiếu hụt dopamin ở thể vân và sự thiếu hụt đó tuy không đặc hiệu đối với bệnh Parkinson nhưng lại gặp trong nhiều hội chứng Parkinson khác nhau. Yếu tố liên quan đến khởi bệnh như có hoặc không hút thuốc lá (Kessler và Diamond, 1971), tiền sử bị bệnh trầm cảm (Celesia và Wanamaker, 1972) cũng đều được quan tâm. Triệu chứng run do

các thuốc an thần kinh vì làm biến đổi nồng độ của các chất dopamin và serotonin đã được Brimblecombs và Pinder (1972) nghiên cứu kỹ, tuy vấn đề run do tác động của thuốc đã được biết đến từ rất lâu (Pelnar, 1913).

Từ năm 1970, chất Levodopa được đưa ra trên thị trường ở nhiều nước. Tiếp đó người ta cũng bắt đầu nghiên cứu sử dụng chất đồng vận dopamin - lực bao gồm cả piribedil rồi bromocriptin (Calne và cộng sự, 1974; Parkes và cộng sự, 1976; Agid và cộng sự, 1979; Fahn và cộng sự, 1979) và lisurid (Horowski và Wachtel, 1979), transdihydro - lisurid (Wachtel và Dorow, 1983), cũng như pergolide (Lemberger và cộng sự, 1980; Wong và cộng sự, 1980). Còn selegilin đã được Birkmayer và cộng sự sử dụng trong điều trị từ năm 1975.

Cũng từ năm 1975, các nghiên cứu thực nghiệm trên loài gặm nhấm cho thấy khi ghép chất đen bào thai vào thể vân ở vật chủ thì chất này kích thích thể vân và có khả năng tạo ra các khớp thần kinh (xinap) phát sinh tác dụng vận động. Năm 1982, có hai bệnh nhân Parkinson được ghép tự thân tủy thượng thận vào đầu của nhân đuôi bên phải (Backlund E. O. Granberg P. O., Hamberger B. và cộng sự, 1985). Ở Hoa Kỳ người ta cũng đã lấy các tế bào sản xuất ra dopamin từ tuyến thượng thận để ghép vào não nhằm làm biến đổi các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Parkinson (I. Madrazo, R. Drucker - Colin, V. Díaz và cộng sự, 1987).

Về phía mình, Mardsen và Jenner (1987) đã nêu lên vai trò gây bệnh của chất 1 - methyl - 4 - phenyl - 1, 2, 3, 6 - tetrahydropyridin (MPTP) ở người và loài linh trưởng. Năm 1987, S. Fahn, R. L. Elton và cộng sự đã đề ra Thang thống nhất đánh giá bệnh Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating scale) hiện được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng.

Tanner (1989) thấy bệnh Parkinson khởi phát sớm có liên quan đến nơi cư trú tại vùng quê, tiếp xúc với hoá chất trừ sâu và nguồn nước sử dụng. Ngim và Devathasan (1989) phát hiện việc tiếp xúc với thuỷ ngân cũng có thể dẫn tới mắc bệnh Parkinson. W. R. G. Gibb và A. J. Lees năm 1987 cho rằng bệnh Parkinson và sự lão hoá bình thường là hai quá trình riêng biệt. Luận đề này đã được McGeer và cộng sự (1988) chú ý và nhận thấy có sự khác nhau trong mức độ phát triển của tế bào vi thần kinh đệm cũng như có nhiều thực thần kinh ở não bệnh nhân Parkinson hơn so với nhóm đối chứng cùng tuổi. Vấn đề giả thuyết di truyền cũng đã được báo cáo nhiều năm trước và vẫn được tiếp tục nghiên cứu sau năm 1987 (A. E. Lang, 1987; L. I. Golbe, 1990). Golbe và cộng sự (1990) đã giới thiệu bốn thể hệ bệnh nhân có khởi phát sớm, tiến triển nhanh và tỷ lệ run thấp. Các bệnh nhân có đáp ứng với Levodopa có các thể Lewy điển hình qua kiểm tra mô tử thi. Đó là các trường hợp di truyền theo tự thể trội. Maraganore và cộng sự (1991) đã nghiên

cứu 20 trường hợp trong các gia đình có bệnh Parkinson điển hình và cũng chú ý đến đặc điểm tự thể trội.

Carlsson và Fornstedt (1991) đã đo lường các chất Catecholamin và/hoặc các chất chuyển hoá của chúng trong dịch não - tủy nhằm đánh giá mức độ tổn thương của đường dẫn truyền liềm đen - thể vân. Mặt khác một số tác giả cũng nghiên cứu dùng các tế bào liềm đen của bào thai để ghép vào não cho bệnh nhân (O. Lindwall và cộng sự, 1990; S. Fahn, 1992). Chương trình ghép tế bào thần kinh cũng được phát triển ở Trung quốc (S. Jiao, W. Zhang, J. Cao và cộng sự, 1988), Tây Ban Nha (Lopez - Lorano, G. Bravo và T. Abascal, 1990) và Cuba (H. Molina, 1990).

Những năm gần đây yếu tố di truyền được nghiên cứu nhiều, đặc biệt ở các anh chị em sinh đôi (W. G. Johnson, S. Hodge, R. C. Duvoisin, 1990). Người ta cũng nêu lên một số phả hệ mắc bệnh Parkinson (P. Seeman, H. H. M. Van Tol, 1994; E. J. Pappert, C. C. Goetz, F. G. Niederman và cộng sự; J. G. Nutt, N. H. G. Holford, 1996) Vị trí gen (locus) ở thể nhiễm sắc 4q. 21. 23 đã được xác định trong một phả hệ có thể tự trội và sau này được biết là liên quan đến sự thay thế Ala53thr trong gen alpha - synuclein (M. H. Polymeropoulos, C. Lavedant, E. Leroy và cộng sự, 1997).

Trong các xét nghiệm cận lâm sàng, các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh nhất là chụp cộng hưởng

từ có thể góp phần giúp chẩn đoán phân biệt với các trường hợp tai biến mạch máu não, ngộ độc hoặc một số bệnh thoái hoá khác (M. Stacy, J. Bronlee, 1996).

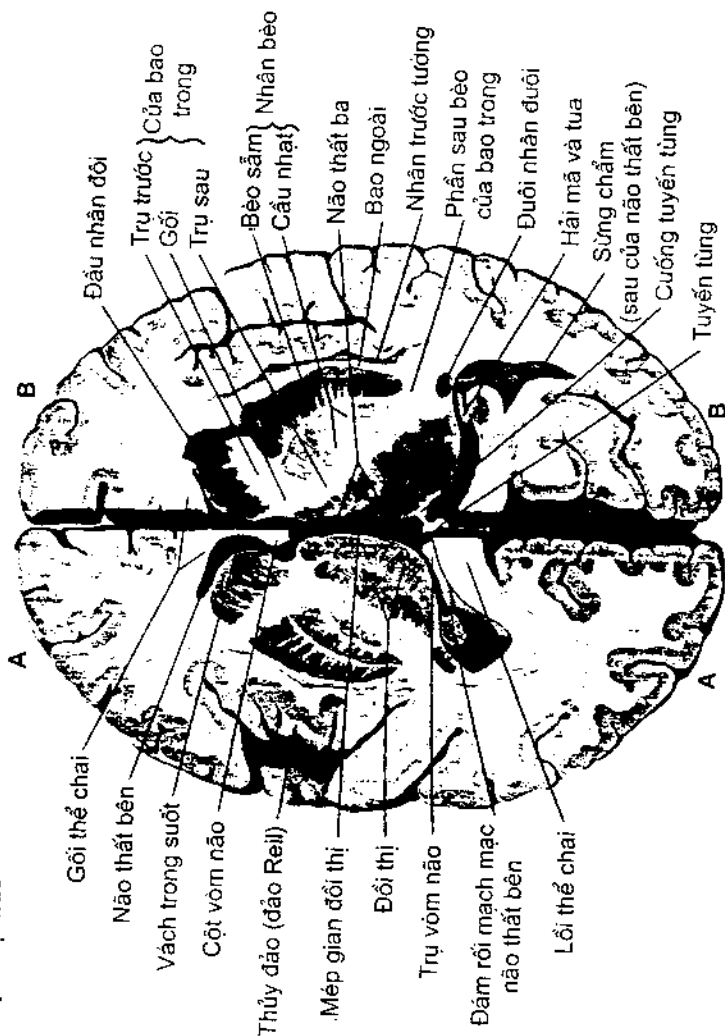
Theo dõi kết quả điều trị, từ năm 1980 người ta đã biết chất oxy hoá amin đơn - B (selegilin /MAO-B) có thể làm chậm quá trình tiến triển của bệnh Parkinson. Nhóm Nghiên cứu Bệnh Parkinson (The Parkinson Study Group) qua một thử nghiệm rộng rãi nhiều trung tâm với đề tài Thử nghiệm vai trò chống ô xy hoá deprenyl và tocopherol (Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Trial of Parkinson's Disease/DATATOP) đã cho biết deprenyl (selegilin) có thể trì hoãn nhu cầu sử dụng Levodopa tới khoảng 9 tháng (1993). Trong lúc đó các tác giả cũng tập trung nghiên cứu nhiều vai trò tác dụng của Levodopa đặc biệt là những tác dụng không mong muốn như những rối loạn vận động do Levodopa gây nên (W. H. Poewe, A. J. Lees và G. M. Stern, 1986; W.H. Poewe và G. Warning, 1998). Người ta cũng rất quan tâm đến vai trò điều trị của một số các chất đồng vận dopamin khác như pramipexole (K. Kieburtz và cộng sự, 1997; K. M. Shannon và cộng sự, 1997) cabergolin (U. K. Rinne và cộng sự, 1997), ropinirole (U. H. Adler và cộng sự, 1997; D. J. Brooks và cộng sự, 1998; J. R. Sanchez - Ramos, 1997) nhất là trong đơn dược trị liệu.

Gần đây nhất, ngoài phương pháp điều trị dược lý, dựa trên những hiểu biết về giải phẫu chức năng

của các hạt nhân xám vùng đáy, các kỹ thuật phẫu thuật thần kinh đã góp phần tích cực trong điều trị bệnh Parkinson nhất là ở những bệnh nhân đã tiến triển nặng. Việc ghép vào trung não tế bào phôi thai người (C. W. Olanow, J. H. Kordower, T. B. Freeman, 1996), sử dụng các yếu tố tăng trưởng thần kinh, các kỹ thuật phẫu thuật nhân nhọt hoặc đổi thị (A. M. Lozano, A. E. Lang, N. Galvez - Jimenez và cộng sự, 1995; A. E. Lang, A. Lozano, E. Montgomery và cộng sự, 1997) cũng như tiến hành kích thích não ở sâu (Deep Brain Stimulation) cũng đã mang lại nhiều kết quả đáng khích lệ.

Những nghiên cứu nhiều mặt khác nhau đối với bệnh Parkinson luôn trên đà tiến triển về mặt lâm sàng, cận lâm sàng, di truyền, dược lý cũng như phẫu thuật v.v... Các tổ chức khoa học thường xuyên tổ chức các hội nghị ở nhiều nơi trên thế giới nhằm rút ra kinh nghiệm cũng như kiến thức cập nhật đối với bệnh Parkinson. Hội nghị Quốc tế lần thứ XIV về bệnh Parkinson đã diễn ra từ ngày 28 đến ngày 31 tháng 7 năm 2001 tại Helsinki, Phần Lan dưới sự bảo trợ của Tổ chức Y tế Thế giới và Chủ tịch Danh dự của hội nghị này chính là Giáo sư Melvin D. Yahr.

CẤU TẠO VÀ CHỨC NĂNG CỦA CÁC HẠT NHÂN XÂM TRUNG ƯƠNG VÙNG ĐÁY NÃO



ĐÔI THỊ

1. GIẢI PHẪU

1. 1. Hình thể ngoài

Đôi thị có hình dáng giống quả trứng, phân to ở sau, mặt trong là phần trên của thành não thất III. Ta mô tả 4 mặt và 2 đầu.

- *Mặt trên:* Có hai rãnh: một rãnh ở trong là rãnh thị - vân, rãnh một mặt chia đôi mặt trên nửa ngoài nằm trong thâm tâm não nửa trong hỏ, mặt khác còn là ranh giới giữa đôi thị với nhân đuôi.

Phía trong rãnh đó có rãnh mạch mạc.

- *Mặt trong:* là phần trên của thành não thất III. Giới hạn dưới là rãnh Monroe (đi từ lỗ Monroe tới kênh Sylvius).
- *Mặt ngoài:* bao phủ vùng dậu Arnold giữa đôi thị và bao trong.
- *Mặt dưới:* nằm trên nhiều vùng: vùng dưới đôi (ở trước và dưới sát sàn não thất) và vùng dưới thị (ở ngoài và ở sau).
- *Đầu trước:* là giới hạn sau của lỗ Monroe
- *Đầu sau:* phát triển thành pulvinar (gối đầu); gối đầu có thêm hai phòng nữa là thể gối ngoài và thể gối trong.

1.2. Hình thể trong

Tất cả bốn mặt đều có một bao (capsule) vừa có chất trắng vừa có chất xám gọi chung là vân khu vực (striatum zonal). Chất trắng là những sợi xuất phát từ đồi thị lên vỏ não. Chất xám: ở mặt trong và mặt trên có chất xám dưới màng ống nội tuỷ hoặc còn gọi là chất xám quanh màng ống nội tuỷ; mặt ngoài gọi là mảnh tuỷ ngoài. Chất xám cũng bị cắt quãng bởi những sợi từ đồi thị lên vỏ não vì thế mà có vùng dậu Arnold.

Ở vùng sau của gối đầu (pulvinar), ở mặt ngoài, vỏ chất trắng rất chằng chịt gọi là khu Wernicke (champ de Wernicke) trong đó có một số sợi bắc ngang là:

- Các tia thị Gratiolet,
- Các sợi thái dương - thị hay gọi là bó Arnold,
- Các sợi vỏ - cầu sau hay là bó Turck.

Đám chất xám.

Có rất nhiều hạt nhân ở trong, rất phức tạp. Có bảy nhóm. Mỗi nhân có một liên lạc đặc biệt với vỏ não.

Thô sơ người ta phân biệt bốn nhân lớn:

- Nhân ngoài

- Nhân trong

Cách nhau bởi mảnh tuỷ ngoài; mảnh này bắt đầu từ 1/4 sau ở trong thâm tâm hạt nhân tiến ra trước phân chia hai hạt nhân nói trên, ra gần đến đầu thì tách làm đôi và bao bọc lấy hạt nhân thứ ba.

- Nhân trước
- Nhân thứ tư

Bắt đầu từ 1/4 sau đó gọi là gối đầu (pulvinar).

Người ta còn mô tả mấy chi nhánh của mảnh tuỷ thành ra trong thâm tâm hạt nhân có hai nhân nữa:

- Trung tâm giữa Luys (centre médian de Luys); và
- Hạch bán nguyệt Flechsig (ganglion semi - lunaire de Flechsig).

Hai hạt nhân này có lẽ phụ trách cảm giác ở mặt.

Cách phân loại thứ hai về các hạt nhân ở đồi thị.

Chia ba loại:

- Các nhân bụng

Sẽ nhận các sợi ở phần dưới trục thần kinh đưa lên (hệ thống Reil, các sợi ở tiểu não v. v..)

- Các nhân bên

Có liên lạc với vỏ não, toả lên vỏ não thành vành tia đồi thị (couronne rayonnante du thalamus).

Trung tâm giữa Luys và trung tâm bán nguyệt Flechsig là trung điểm của đôi V.

Cách phân loại thứ ba về các hạt nhân ở đồi thị.

Có ba loại:

- Các tiếp nối dưới vỏ:

Có ba loại hạt nhân:

+ Nhân đường giữa gọi là đôi thị cổ (paléothalamus);

+ Nhân trong mảnh (intra - laminaire) gồm trung tâm giữa Luys và một số nhân khác;

+ Nhân bụng trước.

- *Các nhân tiếp đoạn các đường vỏ não:*

Nhân trước;

Nhóm nhân bụng;

Thế gối.

Các nhân liên hợp:

Với vỏ não không nhận được các sợi hướng tâm:

Nhân lưng giữa;

Phần góc của nhân bên (pars angularis du noyau latéral);

Gối đầu (pulvinar).

Cách phân loại thứ tư với những tiếp nối.

Hai nhóm đầu không thực sự thuộc về đôi thị:

Chất xám cận não thất:

Sẽ nối liền với chất xám ở dưới, đó là nhân của hệ thần kinh thực vật.

Các nhân trong mảnh (chất xám trong mảnh);

Sẽ tiếp tục nối liền với chất lưới rất quan trọng; có liên lạc không đặc hiệu với toàn bộ vỏ não.

Các hạt nhân thực sự là:

- *Các hạt nhân trong mảnh nhỏ*: trong đó có trung tâm giữa Luys và trung tâm bán nguyệt Flechsig.

Hiện nay quan niệm thống nhất là một mặt nó là trạm phụ trách cảm giác ở mặt của đôi V; mặt khác nó có liên lạc với thể vân cho nên còn coi nó là một trạm quan trọng của cơ năng về mặt và lời nói tự động (automatisme verbal).

- *Nhân trước*:

Có những sợi hướng tâm từ củ nhũ hình (bó nhũ hình - đồi thị) hoặc bó Vicq d'Azyr là một đường của hệ thống khứu giác.

- *Các nhân bụng*: (tương ứng với nhân ngoài theo Foix):

+ Nhân bụng bên: nhận các sợi tiểu não mặt khác nó sẽ liên hệ với diện 4 và diện 6 vậy có tầm quan trọng trong điều chỉnh trương lực.

+ Nhân bụng sau: trong đó có

Nhân bụng bên sau, là nhân nhận được giải bằng của Reil; nói chung các cảm giác từ tuỷ trở lên đều đi vào hạt nhân này và nó sẽ liên hệ với các hồi não sau giữa tức là vùng đỉnh;

Nhân bụng giữa sau: chẳng qua là nhân bán nguyệt Flechsig. Nó nhận riêng các sợi của đôi tam thoa và sẽ phóng chiếu lên vỏ não vào diện 1 và diện 3.

- *Nhân lưng giữa*:

Sẽ liên hệ với vùng dưới đồi một mặt liên hệ với thùy trước trán, là một con đường liên hệ thùy trước

trán với hệ thống thực vật (đó là một con đường vô não - nội tạng).

- *Các nhân bên:*

Hiện không rõ liên lạc hướng tâm. Liên lạc với toàn bộ thùy đỉnh từ hồi đỉnh lên.

Có người cho rằng đó là một trạm của tiền đình.

- *Gối đầu* (pulvinar) có liên hệ:

Toàn bộ gối đầu đưa sợi đến diện 18 là diện cận vân (diện 17 là diện vân);

Thể gối ngoài đi vào diện 17 (và từ thể gối sau đến diện 17 là tia thị Gratiolet);

Thể gối trong là trạm của đường thính giác sẽ đi đến môi dưới của rãnh Sylvius (hồi Heschl).

2. SINH LÝ VÀ SINH LÝ BỆNH

Dúng về bào thai học thì đôi thị là mảnh cánh của gian não vậy nó là một trung tâm chỉnh hợp cảm giác. Ở loài động vật có xương sống cấp dưới thì chỉ có nhân trong và nhân trước: đó là đôi thị cổ. Ở loài có vú mới bắt đầu có nhân ngoài và nhân sau, pulvinar (gối đầu) tức là đôi thị mới. Ở loài động vật có xương sống cấp dưới thì liên lạc với con đường giác quan (thính giác, vị giác) đặc biệt có bó Vicq d'Azyr là một con đường khứu giác rất phức tạp. Tới loài có vú các liên lạc đó vẫn còn nhưng không được phát triển bằng. Người ta cho đó là khâu chính trong phản ứng bản năng về sau bị vỏ não ức chế.

Tài liệu thực nghiệm.

Nói chung rất nghèo nàn.

- *Lúc kích thích*: thì tùy theo tác giả, có những phản ứng khá lung tung: phản ứng tự động, phản ứng thực vật; thực ra đó là sự lan truyền kính thích nên không thể nào hệ thống hoá được.

Người ta cho rằng đôi thị chỉ có cơ năng cảm giác thôi nhưng khi thí nghiệm súc vật cảm giác thấy gì ta không thể biết được.

- *Khi huỷ hoại*: biết chắc một điều là huỷ nhân bụng bên sau hay nhân ngoài sau (nhân nhận giải bằng của Reil) thì có mất cảm giác nửa thân bên đối diện.

Quan niệm mới về sinh lý.

Nghiên cứu về động kinh, người ta thấy đôi thị có hai vai trò chủ yếu đối với hai hệ thống:

- *Hệ thống trong mảnh* là đầu của hệ thống lưới (mà phát động hệ lưới là phát động toàn bộ vỏ não gây cơn động kinh toàn bộ); vậy động kinh toàn bộ có một liên lạc với hệ thống lưới. Và các thuốc an thần do nâng cao ngưỡng tiếp thu của hệ lưới vì vậy giảm phản ứng bản năng của tầng dưới vỏ (lo âu) mặt khác ít phát động vỏ não làm cho vỏ não được nghỉ ngơi.

- *Một số hạt nhân* có liên lạc hai chiều với các vùng nhất định ở vỏ não thành những khu vực tay đôi (gọi là khu vực diện vỏ não - đôi thị). Người ta

quan niệm một động kinh cục bộ có thể phát động từ bất cứ cực nào trong một khu vực (cực vỏ não hay cực đồi thị). Trong lâm sàng ta thường nghĩ chỉ khi nào có tổn thương ở vỏ não mới có động kinh nhưng thực tế có nhiều bệnh nhân không thấy có tổn thương ở vỏ não mà vẫn có động kinh. Vì vậy hiện nay vẫn có khuynh hướng phát triển thăm dò định vị đồi thị bằng cách đưa kim vào từng vùng.

Một câu hỏi được đặt ra: lúc có động kinh cục bộ ở vỏ não thì nó có thể toàn bộ hoá như thế nào? Có hai con đường:

Một là: phát động ngược lại chất lưới, chất lưới lại phát động toàn bộ vì thế gây ra động kinh toàn bộ.

Hai là: phát động cực đồi thị của khu vực tay đôi rồi lan truyền khắp đồi thị, phát động khắp vỏ não.

3. SINH LÝ BỆNH - LÂM SÀNG: Hội chứng đồi thị Déjerine - Roussy

3. 1. Triệu chứng chủ yếu:

Có hai loại:

Rối loạn cảm giác khách quan:

- *Cảm giác nông:* bị giảm nhẹ, ngưỡng hơi cao một chút, sự truyền dẫn hơi chậm (tiếp nhận chậm), về chất lượng phân tích kém (kiểm tra bằng compas Weber), có loạn cảm hơi dị kỳ.

- *Cảm giác sâu:* Giảm rõ rệt và lâu dài hơn, bền vững hơn tức là mất nhận thức (astéréognosie) khối hình.

Rối loạn cảm giác chủ quan: đau đớn kiểu đôi thị.

Đây là triệu chứng đặc hiệu của đôi thị do tổn thương ở nhân bụng bên sau (nhận được sợi hướng tâm từ dưới lên), là triệu chứng đặc hiệu.

- **Vị trí:** nửa người, ở ngọn chi nặng nề hơn; đôi khi rõ rệt ở một chi. Mặt cũng có tham gia. Ít khi thấy chỉ có riêng mặt bị rối loạn cảm giác, thường khi có mặt là có nửa thân.

- **Tính chất:** đó là những đau đớn lan toả khi nóng khi sâu tuy từng bệnh nhân nhưng nói chung bệnh nhân khó mô tả được tính chất của đau đớn vì nó hơi kỳ dị cho nên thường thấy bệnh nhân có kèm theo lo âu. Khêu gọi: thường là vẫn có thường xuyên nhưng thỉnh thoảng có hơi tăng lên; muốn khêu gọi thì kích thích nhẹ cũng đủ gây một đau đớn kinh hoàng.

- **Phân tích:**

Cảm giác ngoài da giảm ít, khi quá ngưỡng một ít thì đau đớn tột bậc (định luật tất cả hoặc không có gì cả).

Bệnh nhân khó khu trú vị trí đau đớn vì ở đây lan truyền khắp nửa người.

Cảm giác khó chịu đến nỗi bệnh nhân có thể có phản ứng.

Kích thích song rồi, phản ứng vẫn còn tồn tại.

Bất cứ cảm giác nào cũng chính hợp vào đau đớn.

3.2. Triệu chứng phụ

Do tổn thương xâm phạm tới vùng lân cận.

- *Liệt nhẹ nửa người* kiểu bao trong và mau chóng thoái triển.
- *Loạng choạng nửa người* vì mất cảm giác sâu; có thể cũng do tổn thương các bó tiểu não lên (mất phối hợp động tác ...)
- *Có thể có múa giật - múa vờn nửa người*, do tổn thương của các sợi tia của chỏm (đường tiểu não - hồng - đồi thị).
- *Bàn tay đồi thị*: các ngón tay có các di động độc lập với nhau; người ta cho vì có xâm phạm tạm thời tới thể vân; có người mô tả các ngón tay kiểu tẩm bột đường do rối loạn thần kinh thực vật.

3.3. Rối loạn thực vật

Thân nhiệt không cân đối hai bên.

Rối loạn mắt - giao cảm: hội chứng Claude Bernard - Horner; có khi có rối loạn giao cảm giao bên; có thể có bán manh do tổn thương của thể gối ngoài hoặc tổn thương tia thị Gratiolet.

4. NGUYÊN NHÂN

- *Thể điển hình*: là do nhũn não gây hội chứng vùng cuống đồi thị - thể gối. Ở đây là tổn thương động mạch từ động mạch màng não sau tưới đồi thị và thể gối; trong hội chứng này có đau nhưng đau tới chậm.

- *Trường hợp chảy máu vùng cuống đôi thị - thể gôi:* đau đột ngột đồng thời có liệt nửa người khá quan trọng (vì phù xung quanh) nhưng sau đó thoái triển.
- *Khối u:* thường không rõ lắm về chứng đau. Nét rõ rệt là hội chứng áp lực quá cao trong sọ vì thể nào lỗ Monroe cũng bị bịt đồng thời mặt ngoài phát triển vào thể vân nên sẽ gây hội chứng vận động.

Ghi chú:

Trong một số hội chứng khác, ví dụ hội chứng Parkinson, có thể đôi thị bị xâm phạm phần nào vì thế có thể có ít nhiều triệu chứng đau đốn kiểu đôi thị.

5. VAI TRÒ ĐÔI THỊ VÀ TÂM THẦN

Có nhiều hội chứng nghi bệnh nhất là ở người già (thể nghi bệnh tiền lão hoặc lão niên): người ta cho là do thoái hoá của đôi thị vì lão suy.

Những đau vô căn trong các bộ phận cơ thể thường gây ra những hoang tưởng (quỉ nhập tràng, quái khách). Những hiện tượng đó người ta cho là do tổn thương ở đôi thị. Hiện nay nhiều người còn cho những hiện tượng đó có thể do tổn thương vùng cuống phễu - củ xám.

THỂ VÂN

Thể vân gồm hai nhân: nhân đuôi và nhân đậu.

1. CẤU TẠO

1.1. Hình thể ngoài: Nhân đuôi

Nhân đuôi có quan hệ mật thiết với não thất bên đi theo não thất bên, sát vào thành cong hõm vào của não thất bên. Nhân đuôi có hình dấu phẩy, đầu to ở trước và ở trên rồi dần dần thon vào, đuôi quặt lại trước và xuống dưới.

- *Đầu*: Giới hạn sau của đầu là mặt phẳng qua lỗ Monro. Đầu có quan hệ với nhân đậu bằng những cầu chất xám rất đặc.
- *Thân*: Cách đôi thị bởi rãnh thị - vân. Thân đi tới ngã ba não thất.
- *Đuôi*: Quặt lại trước, dần mỏng đi, tới gần sát một hạt nhân trong hồi hải mã gọi là nhân hạnh nhân.
- *Mặt cong ra* là một thành của não thất bên, trên là thành dưới, dưới là thành trên.
- *Mặt cong vào* còn gọi là mặt của bao trong là một thành của bao trong. Mặt đó giới hạn với nhân đậu có một số khe, có những đường đi.

Giữa đầu và nhân đậu là cánh tay trước của bao trong.

Giữa thân và mặt trên sau của nhân đậu là cánh tay sau của bao trong.

Giữa đuôi và mặt dưới của nhân đậu là vùng dưới nhân đậu.

Giữa cánh tay trước và cánh tay sau có gố của bao trong (genou de la capsule interne).

Giữa cánh tay sau và vùng dưới nhân đậu là phân thùy sau nhân đậu của bao trong.

Nhân đậu

Nhân đậu có hình tháp, đỉnh ở trong, nền ở ngoài. Người ta mô tả thêm một đỉnh và một mặt ngoài, một mặt trước trên, một mặt sau trên và một mặt dưới với ba cạnh: trên, trước, sau.

-Cạnh trên là gố bao trong.

Cạnh sau là phân thùy sau nhân đậu của bao trong.

Ngoài bao ngoài có một mảnh chất xám gọi là nhân trước tường; ngoài nhân trước tường có bao ngoài cùng rồi ngoài cùng là vỏ của thùy đảo (insula).

Cắt ngang qua nhân đậu, ta thấy nhân đậu bị chia làm vài phần:

Mảnh tuỷ ngoài: rất rõ chia nhân đậu ra phần cùi (putamen) bên ngoài và thể nhợt (pallidum) bên trong (gọi là thể nhợt vì có nhiều sợi hơn nên trông nhạt hơn);

Mảnh tuỷ trong: chia thể nhợt ra làm hai: phần ở trong là globus medialis.

1. 2. Bào thai học

Thể nhọt thuộc về gian não (diencephale) nên còn được gọi là thể vân cũ (paleostriatum). Phần cùi (putamen) và nhân đuôi bắt nguồn từ não cùng (télencéphale) do đó gọi là thể vân mới (neo - striatum).

1. 3. Tế bào học

Thể vân có hai loại tế bào:

- *tế bào nhỏ*;

- *tế bào lớn* còn gọi là tế bào đa giác của Hunt.

Ở thể nhọt chỉ có những tế bào lớn hình tam giác.

Người ta nói là chỉ phần có tế bào nhỏ mới được coi là thể vân mới, còn phần có tế bào lớn là thể vân cũ.

4. CÁC ĐƯỜNG LIÊN LẠC

4. 1. Liên lạc giữa thể vân với nhau

Cùng bên:

+ Có những sợi đuôi - đậu bắt liên lạc trực tiếp giữa nhân đuôi và nhân đậu bằng con đường ngắn nhất tức là bắc ngang qua bao trong chéo thẳng góc với những sợi đi lên hay đi xuống từ vỏ não.

+ Các sợi cùi - nhọt cũng bằng đường ngắn nhất xuyên qua mảnh tủy trong và mảnh tủy ngoài.

Có những sợi từ thể vân bên này qua thể vân bên kia ở vùng dưới đồi, ở sàn não thất III, đó là mép Meynert.

4.2. Liên lạc với các phần khác của trục thần kinh

Nhận xét:

Thể vân có liên lạc với tất cả các nhân dưới vỏ khác: đồi thị, thể Luys, liềm đen, nhân đỏ, nhân xám hành, vùng dưới đồi; nhưng hình như nó không có liên lạc trực tiếp với vỏ não.

Các liên lạc với vỏ não đều phải qua đồi thị.

Các con đường:

Hệ nan hoa (hệ thống các sợi tia của nhân đậu) là những sợi bắt nguồn từ nhân đậu xuất phát ở hai mặt trên và mồm và đi thẳng tới các nhân khác, trong đó ví dụ các sợi nhân đậu - đồi thị v. v.

Có thể kể ra một số các bó có hệ thống như sau:

- Bó nhọt của mồm;
- Bó đồi thị Forel H_1
- Bó đậu Forel H_2 , sẽ đi vào thể Luys hợp thành bao của thể Luys rồi đi vào vùng dưới đồi, vào giải nhỏ dọc sau, nhân đỏ v. v.

Quai nhân đậu (anse lenticulaire)

Cấu tạo khá phức tạp:

+ Có những sợi xuất phát từ nhân đuôi đi xuống nhân đậu rồi nằm ở mặt trên của nhân đậu cho tới khi gặp mảnh tủy thì gấp xuống và chui ra mặt dưới của nhân đậu.

+ Có những sợi xuất phát từ nhân đậu, chui ra mặt dưới và khi tới mặt dưới các sợi đều nằm sát dưới chạy tới mồm và tới đó thì xoè cánh quạt và đi

tới khắp mọi nơi: vùng phễu, đôi thị, nhân đỏ, giải nhỏ dọc sau, cấu tạo lưới ở thân não v. v.

+ Các bó không biết rõ đi chiều nào, rất có thể liên lạc hai chiều.

2. SINH LÝ

2. 1. Phát sinh chủng loại

Người ta thấy loại Cá chỉ có thể nhợt, là nhân vận động cao nhất ở cá.

Động tác của cá là những động tác có nhịp, còn sự phối hợp động tác thì tự động, máy móc.

Tới loại Lưỡng cư bắt đầu có thể vận; các động tác đã có phần linh hoạt hơn.

Ở loại Bò sát và Chim, thể vận và thể thị người ta gọi là nhân xám trung ương hay là thể thị - vận, phát triển nhiều cho nên tác phong về bản năng mạnh.

2. 2. Tài liệu thực nghiệm

Nhiều tác giả đã kích thích thành phần của thể vận để xem cơ năng thế nào, hoặc phá huỷ để xem có thiếu sót gì.

Kích thích:

Delmas - Marsalet thấy kích thích một bên hạt nhân đuôi thì đầu con vật nghiêng về bên kia; ở mõm có nhiều động tác dị thường và có những động tác ở vẻ mặt giống như có trạng thái bị xúc động; ở thân cũng có co uốn về bên kia.

Hess cũng làm như vậy và thấy sự co uốn về bên kia mạnh đến nỗi con vật tự động đi quay tròn.

Huỷ hoại

Thí nghiệm của từng tác giả đưa đến kết quả khác nhau. Điều chắc chắn là nếu huỷ hoại riêng nhân đuôi thì phải huỷ hoại nhiều và rộng mới thấy có kết quả; đó là hiện tượng co vặn và ở trên con vật có động tác tự động đi quay tròn.

Nếu huỷ hoại nhân đầu và nhân đuôi thì sẽ thấy động tác chậm, tư thế bất bình thường, trương lực cơ thay đổi, thêm có run và một số tác giả còn gây được cả động tác múa vờn.

2.3. Tài liệu giải phẫu - lâm sàng

Về lâm sàng người ta biết chắc chắn rằng bệnh Parkinson thường thấy có tổn thương ở thể nhợt nhưng hiện nay biết là tổn thương chủ yếu ở liềm đen và có khi không có tổn thương ở thể nhợt.

Trong trường hợp có động tác dị thường đặc biệt là co vặn thì thường thấy có tổn thương ở thể vân; do đó ta có thể tổng hợp chức năng của thể vân như sau:

Chức năng:

2.3.1. Hệ thống vận động vân - nhợt

Động tác tự động:

Tác động vận động: Động tác tự động có nhiều loại khác nhau:

Một số động tác tự động chẳng qua là những phản xạ phức tạp ví dụ nhai, nuốt, chớp mắt.

Có những động tác tự động thực ra là đồng tác ví dụ đi ve vẩy tay.

Một số động tác là những động tác hữu ý lâu dần trở nên tự động do tập quán ví dụ đi, nói, viết.

Người ta còn một cách khác để phân biệt động tác tự động, ví dụ: các động tác của trực, các động tác của phần phụ, các động tác kết hợp trực và phần phụ; và ngoài ba loại đó còn có tự động về mặt, tự động ăn uống (nhai, tiết nước bọt, nuốt...)

Trên lâm sàng thường chia ra hai loại:

Tự động nguyên phát, không cần học đã có và

Tự động thứ phát, tự động hoá sau một quá trình rèn luyện.

Vai trò của trương lực:

Nói chung dường như thể vân có một sự kiểm soát cơ chế của trương lực của các tư thế; nếu tổn thương ở thể nhọt thì mất sự kiểm soát cho nên trương lực tư thế tăng cường do đó có những tư thế dị thường vì co cứng ngoại tháp; nếu tổn thương ở thể vân thì ngược lại tăng cường ức chế của thể nhọt cho nên giảm trương lực: đó là lý thuyết cổ điển.

Động tác không hữu ý

Là những động tác dị thường có thể xảy ra khi có tổn thương ở thể vân. Đó là:

Run: do rối loạn điều hoà trương lực;

Động tác không hữu ý:

Cổ điển cho rằng đó là một sự thoát ly; động tác của trẻ con do thể vận phụ trách

2.3.2. *Thể vận và vận ngôn*

Trước kia Broca cho rằng tổn thương ở chân $F_2 - F_3$ thì gây nên thất ngôn vận động; nhưng Pierre Marie thấy trên một số bệnh nhân tổn thương đó xâm phạm đến nhân đậu nằm ở dưới vỏ. Theo Pierre Marie, riêng tổn thương nhân đậu cũng đủ gây nên thất ngôn vận động. Vấn đề này hiện chưa được xác định.

2. 3. 3. *Thể vận và biểu lộ xúc cảm*

Nói một cách khái quát thì có hai bộ máy để phát lộ các xúc cảm:

- *Phát lộ một cách hữu ý* và dẫn do thuộc về vỏ não chỉ huy, nhân của đôi VII và các đôi thần kinh sọ não khác, nhân phục vụ hô hấp, vận ngôn, v.v.. Sự chỉ huy này qua các sợi của bó gối.

- *Phát lộ tự động* hồn nhiên thuộc về thể vận; dĩ nhiên cũng có sự can thiệp phần nào của vỏ não qua môi giới đồi thị (vì không có liên lạc thẳng).

Vậy tổn thương ở trên thể vận làm cho ta không điều khiển được một cách hữu ý sự biểu lộ cảm xúc do đó có hiện tượng cười và khóc kiểu co thắt trong hội chứng giả hành tuỷ. Ngược lại nếu tổn thương ở

thể vận thì biểu lộ hồn nhiên tự động mất đi cho nên có hiện tượng vẻ mặt thần thờ (amimia, không biểu lộ trên nét mặt) trong bệnh Parkinson.

3. SINH LÝ BỆNH - LÂM SÀNG

3.1. Hội chứng giảm động tác - tăng trương lực của bệnh Parkinson

Có hiện tượng:

- **Tăng trương lực:** ở các cơ phụ trách dáng bộ tư thế và các cơ phụ trách vẻ mặt; do đó ta thấy ở bệnh nhân: vẻ mặt sững sờ, các cơ gập đều tăng trương lực như một người đứng tấn, chỉ riêng có bàn tay và ngón tay cái là duỗi ra còn tất cả đều nửa gập; đây không phải là một sự co cứng đàn hồi như trong bó tháp mà là một sự tăng trương lực uốn sáp tạo hình.

- **Mất động tác tự động và phối hợp:** ví dụ liếc không quay đầu; để bệnh nhân ngồi trên ghế rồi đột nhiên ta kéo ghế thì không thấy bệnh nhân giơ tay giơ chân ra trước; có khi mất cả động tác phản ứng khi bị kích thích mạnh.

- **Run.**

- Có một số rối loạn về vận mạch và nhiệt độ thường do tổn thương lan rộng ở vùng dưới đồi.

- **Thể lâm sàng:**

- Thể người già;
- Thể sau viêm não
- Thể giang mai, rất hiếm.

Thể giải phẫu:

- Nếu liềm đen bị tổn thương nhiều hơn thì căng cứng nhiều hơn;

- Nếu thể nhọt bị tổn thương nhiều hơn thì run nhiều hơn. Hiện nay chưa giải thích được cơ chế của căng cứng nhưng đã giải thích được cơ chế của run.

3. 2. Hội chứng múa vờn

Tăng động tác - giảm trương lực

Hoàn toàn ngược lại với hội chứng trên.

Múa vờn là những động tác nhỏ, chậm, ở ngọn chi. Giữa các động tác dị thường, nếu ta tiến hành thực hiện các động tác bị động rất dễ vì có hiện tượng giảm trương lực và tăng doãi; những lúc có động tác thì động tác đó không kìm giữ được, ta gọi là căng cứng động. Các động tác đó tăng lên khi kích thích giác quan, cảm giác hoặc xúc cảm: trên lâm sàng ta có thể véo hoặc châm kích thích vào vùng Ramsay Hunt.

Thể lâm sàng:

Múa vờn ở trẻ em:

Múa vờn hai bên: Là một hội chứng bẩm sinh do trạng thái vận đá của thể vân. Thể hiện như sau: Dần dần sau khi ra đời, trẻ có những động tác múa vờn ngày một nhiều, kèm với khó nuốt, khó nói, lại thêm có động kinh và chậm phát triển tâm trí. Đó là một hội chứng thoái triển, tới tuổi dậy thì sẽ đỡ dần.

Múa vờn mạn tính tiến triển: Đây là một hội chứng ngược lại với hội chứng trên. Tiến triển ngày một càng cứng hơn. Bệnh này hiếm gặp và là một trạng thái rối loạn myêlin của thể nhọt.

Múa vờn của liệt do tổn thương não trẻ em: gặp trong các bệnh não trẻ em vì ngoài các triệu chứng khác của bệnh còn thấy có thêm múa vờn.

Múa vờn ở người lớn: Có thể gặp trong

+ Viêm não, đặc biệt viêm não von Economo;

+ Hội chứng đôi thị;

+ Hội chứng nhân đồ.

3.3. Hội chứng múa giật

Là hiện tượng giật không có hệ thống trong không gian cũng như trong thời gian và trong cường độ trên một nền tăng giảm trương lực.

Thế lâm sàng :

Múa giật cấp tính nhiễm khuẩn: Múa giật Sydenham. Thường gặp ở lứa tuổi từ 6 đến 15. Có thể nặng, có thể nhẹ; toàn thể hay cục bộ. Chắc chắn do biến chứng của bệnh thấp khớp cấp và là một phản ứng kiểu dị ứng của cơ thể đối với tác nhân công kích. Có thể gặp múa giật trong ho gà, trong hồng ban và đặc biệt múa giật kỳ thai sản thường xảy ra ở người đã có quá trình bị bệnh thấp khớp cấp.

Múa giật mạn tính: Có hai trường hợp

- Xơ cứng động mạch do giang mai hoặc do nhiễm khuẩn khác;

- Múa giật Huntington: Bệnh gia truyền tiến triển, thường bắt đầu từ 40 tuổi, tiến triển rất nhanh đi đến lú lẫn - sa sút và tử vong trong vài năm. Đây là bệnh thoái hoá vỏ não - thể vân, tổn thương nặng ở thể vân.

Múa giật nửa người triệu chứng:

Do tổn thương của đường tiêu não - nhân đỏ - đồi thị. Gặp trong:

- + Bệnh não trẻ em.
- + Hội chứng đồi thị.
- + Hội chứng nhân đỏ.
- + Hội chứng ngã ba dưới đồi.

Múa vung vẩy nửa thân:

Do tổn thương thể Luys (là hạt nhân xám nằm ở trên liềm đen, nằm dưới vùng dưới đồi). Bệnh bắt đầu đột ngột, tiến triển rất nhanh; tử vong sau 1 - 2 năm. Đây là một loại múa giật rất lung tung, rất quá tâm, rất kịch liệt; lại kèm thêm lú lẫn - sa sút.

3.4. Hội chứng giật cơ

Thuật ngữ giật cơ chỉ hiện tượng giật một cơ hoặc một nhóm cơ ở một nơi hoặc nhiều nơi nhưng thường không gây di chuyển đoạn thân.

Thể lâm sàng

Giật cơ do nhiễm khuẩn: Paramyoclonus multiplex

Thường giật cơ lưng tung ở cơ tiếp ngoại cơ vân, đôi khi có thêm hiện tượng co thắt (spasme) có khi cả cơ giật (spasme tonique và spasme clonique). Hiếm khi thấy giật cả các cơ nội tạng (ví dụ dây thanh).

Động kinh thể giật cơ: Thường có cả động kinh kèm theo, theo quan niệm cổ điển. Có thể kể ra:

Giật cơ động kinh cách hồi kiểu Lundborg: là một động kinh cục bộ;

Giật cơ động kinh tiến triển kiểu Unverricht;

Động kinh cục bộ liên tiếp kiểu Kojevnikov: là một động kinh cục bộ thỉnh thoảng bùng ra thành động kinh toàn bộ; có tính di truyền.

3.5. Thoái hoá gan - não

Cổ điển mô tả ba hội chứng:

Bệnh Wilson: Gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi, từ 14 đến 20, bệnh có tính chất gia đình và di truyền.

- *Rối loạn vận động:* Trường lực toàn thân tăng, thực ra đó là một tình trạng tăng trương lực toàn bộ trên cơ sở đó có những co kéo và co thắt ở toàn thân đặc biệt ở mặt vì thế thấy bệnh nhân luôn có bộ mặt nhăn nhó và lúc nói cũng như lúc ăn uống đều bị rối loạn kể cả rối loạn trong đi đứng. Ngoài ra có thể thấy thêm vào một mùa vờn rõ rệt, có khi có cả run.

- *Rối loạn tâm trí:* Đi đến sa sút nhanh chóng; bệnh thường khởi đầu bằng rối loạn tính tình.

Đặc biệt còn thấy có xơ gan teo cũng như có thể cả lách to. Một triệu chứng đặc hiệu là xung quanh rìa giác mạc có vòng Kayser - Fleischer.

Bệnh Westphal - Strümpell (xơ cứng giả hiệu) Có những triệu chứng ngược lại với bệnh Wilson: không có tăng trương lực, không có co thắt, chỉ có run thô và run tăng lên khi có động tác hữu ý; còn có cả những động tác cưỡng lại. Rối loạn lời nói vì những động tác cưỡng lại.

Trong bệnh này hay có rối loạn tâm trí, có khi có cả động kinh nhưng hiếm. Ngoài ra gan cũng bị xơ teo.

Co uốn (spasme de torsion), co vặn: Trước kia người ta liệt bệnh này vào thoái hoá gan - não vì có tổn thương ở thể vân nhưng trong hội chứng này ít khi thấy có tổn thương ở gan.

Trên lâm sàng có những động tác co uốn ở một đoạn chi, một chi hay một đoạn thân. Hiện nay bệnh được mô tả dưới tiêu đề loạn trương lực tư thế. Có một thể cần biết là thể co sái cổ (torticollis spasmodique): có thể thuần túy hoặc có thể là một triệu chứng của bệnh Parkinson sau viêm não.

Nói chung ba bệnh trên chưa rõ nguyên nhân có phải là một nhiễm độc nguồn gốc gan hay không. Chắc chắn là có rối loạn về chuyển hoá của chất đồng.

3.6. Hội chứng ngoại tháp với lâm sàng tâm thần

Trong một số bệnh của thể vân thường đồng thời có rối loạn tâm thần. Như vậy giữa nhân xám trung

ương với bệnh tâm thần phân liệt phải chăng có một mối liên quan, đặc biệt trong thể căng trương lực. Người ta đưa ra lý luận như sau:

Lâm sàng: Một mặt trong hội chứng Parkinson có triệu chứng thờ ơ, mất chủ động có khi bất động có khi nói nhại lời vạy cũng giống như một số triệu chứng của tâm thần phân liệt. Mặt khác trong thể căng trương lực của phân liệt có một số triệu chứng làm ta nghĩ đến thể vằn như rối loạn trương lực (nhưng không có dấu hiệu bánh răng), có dáng bộ định hình giống như rối loạn tư thế trong Parkinson.

Nguyên nhân: Có một số viêm não để lại di chứng căng trương lực ngoài di chứng Parkinson.

Thần kinh thực vật: Cả hai hội chứng đều có rối loạn thực vật. Hơn nữa người ta đặt vấn đề rộng rãi hơn: một mặt ta biết rằng sử dụng các thuốc an thần vừa có thể điều trị tâm thần phân liệt lại vừa có thể gây ra hội chứng Parkinson và điều đó chứng tỏ rằng nơi thuốc tác động là các hạt nhân xám trung ương; mặt khác người ta cũng mở rộng vấn đề hội chứng tâm thần: trong trạng thái sống sờ chẳng hạn có thể có thêm sự tham gia của các hạt nhân xám trung ương. Trước đây ở Rumania đã có đặt vấn đề bệnh hysteria có thể có một nguyên nhân ngoại tháp.

4. CÁC LÝ THUYẾT SINH LÝ BỆNH

4.1. Thuyết giải phóng từng tầng

Người ta đối lập thể vằn mới(neo - striatum) với thể vằn cũ (paleostriatum). Thể vằn mới gồm nhân

đuôi và cùi (putamen), còn thể vân cũ là thể nhợt (pallidum). Có người nói các tế bào nhỏ là thể vân mới, còn tế bào lớn là thể vân cũ.

4.2. Thuyết thể vân

Người ta nói không thể tách rời thể vân với vỏ não vì thấy:

- *Có thể có bệnh Parkinson không có tổn thương của thể vân* mà lại có tổn thương ở vỏ não;

- *Có thể có động tác dị thường mà lại không có tổn thương ở thể vân* ví dụ trong hội chứng nhân đỏ.

Để giải thích những vấn đề này có hai giả thuyết:

Thuyết của Bucy: ở vùng giữa khu 4 và khu 6, giữa khu 6 và khu 8 có một viền gọi là diện xoá 4S và diện xoá 6S. Hai diện đó là khởi điểm của một đường vòng: vỏ não - nhân đuôi - thể nhợt - đồi thị - thể Luys - vỏ não (4 và 6). Gọi là diện xoá vì khi kích thích diện 4 và diện xoá thì không có động tác (động tác không thực hành được) nói cách khác tức là kích thích của đường vòng này ức chế diện vận động.

Hiện nay thấy trong trường hợp múa giật - múa vờn tổn thương có thể ở bất cứ điểm nào trên đường vòng này. Như vậy diện vận động không còn bị ức chế vì thể hoạt động quá mạnh cho nên có động tác dị thường. Về hiện tượng run cũng tương tự như vậy nhưng đường vòng là từ 4S: vỏ não - liềm đen - thể nhợt - đồi thị - vỏ não. Vậy khi đường vòng này bị

hư hoại ở bất cứ điểm nào thì hoạt động của 4 và 6 không được điều hoà cho nên sẽ sinh ra run. Xuất phát từ lý thuyết này người ta nghĩ rằng khi một tổn thương trên đường vòng này gây nên bệnh thì có thể phải gây một tổn thương khác để trị bệnh (?) vì thế người ta đã làm đông tụ 4 và 6 (như vậy nghĩa là thay thế động tác dị thường bằng liệt nửa người kiểu co cứng thóp). Trong mùa giập, mùa vờn người ta đã làm đông tụ quai đầu hoặc móm của nhân đuôi.

Thuyết của Klenne: Theo Klenne, có một bó đi từ diện 6 xuống tuỷ đi vào trong bó tháp thẳng gọi là bó cận tháp (faisceau parapyramidal). Tác dụng của nó là giữ thăng bằng với các bó dưới vỏ là các bó ngoại tháp. Nếu một hạt nhân dưới vỏ bị tổn thương thì mất thăng bằng, vì bó tháp hoạt động quá mạnh nên có động tác dị thường. Vì thế Klenne đề nghị trong trường hợp đó cắt diện 6 (tức là gây tổn thương để khôi phục thăng bằng).

LIÊM ĐEN

Liêm đen (locus niger) còn có tên là substantia nigra, là một thành phần đặc biệt của cuống não.

1. HÌNH THÁI HỌC

Cắt ngang là một hình trăng khuyết; cắt dọc là một hình thấu kính lồi hai mặt, phần trước vượt qua khu vực của cuống não và lồi vào khu vực dưới thị.

2. CẤU TRÚC

Có rất nhiều tế bào và sợi.

2.1. Cấu trúc tế bào học:

Có nhiều tế bào lớn, đa cực, nhánh chi rất dày, đặc biệt có nhiều sắc tố đen chứa chất sắt (Fe).

2.2. Cấu trúc đường dẫn truyền thần kinh trung ương

Các sợi đến:

- *Các sợi vỏ não - liềm đen:* ở thùy trán xuống, đi lẫn với bó tháp.

- *Các sợi thể nhọt - liềm đen:* được gọi là bó nhọt của mỏ; rất quan trọng vì là đường liên lạc giữa thể nhọt với liềm đen.

Các sợi đi: Có hai bó.

- *Bó chân* (courant du pied): là những sợi đi lẫn với bó tháp xuống tận hành não.

- *Bó chỏm* (courant de la calotte): như những sợi tóc mọc từ liềm đen ra rồi cuộn lại đi vào chỏm, đi xuyên qua giải Reil và hình như là đi chéo qua mép sau.

Nói chung cả hai bó đó người ta chưa biết rõ nó đi đâu và cũng chưa rõ tác dụng của nó.

3. SINH LÝ HỌC

Các thí nghiệm về liềm đen dẫn đến các kết quả không ăn khớp với nhau.

Riêng về mặt sinh lý bệnh người ta biết chắc chắn là trong hội chứng Parkinson bao giờ cũng có tổn thương ở liềm đen; có khi chỉ có tổn thương duy nhất ở liềm đen.

THỂ LUYS

Thể Luys còn có tên là thể dưới đồi thị.

1. CẤU TẠO

Có hình một thấu kính lõm hai mặt; ở ngay dưới đồi thị, phía sau ở vùng biên giới cuống não. Có liên hệ với:

- *Mặt trên*: Bó H_2 (bó nhân đậu Forel), sợi của bó làm cho nó có một bao lên trên thể Luys. Giữa nó với đồi thị có một khoảng vừa chất trắng vừa chất xám chưa biết rõ nên gọi là zona incerta.

- *Mặt dưới*: phía trên nằm trên bao trong; phía sau nằm trên liềm đen.

2. SINH LÝ

- *Bào thai học*:

Cùng myêlin hoá với thể nhợt.

- *Tế bào học*:

Giống như thể nhợt.

3. SINH LÝ BỆNH

Về mặt lâm sàng, một điều chắc chắn là hội chứng thể Luys là múa vung vẩy nửa thân, rõ rệt khắp nửa người bao gồm đầu, cổ, thân, rễ chi trông rất đáng thương và buồn cười đồng thời kèm theo giảm trương lực. Thêm vào đó có rối loạn tâm thần: lú lẫn kích động có khi mê sảng chiêm bao. Bệnh tiến triển nhanh, đưa đến tử vong.

VÙNG DƯỚI NHÂN ĐẬU

Vùng này bị xuyên qua bởi mép trước; mép trắng trước này nối liền hai thùy thái dương.

Phần trước:

- Có quai đậu;
- Có chất không tên của Reichert.

Phần sau:

Có ba bó bắt qua:

- Bó vỏ - cầu sau của Turck (bó thái dương - cầu) từ thùy thái dương đi ra.
- Là tế bào thứ 3 của đường thính giác, từ thể gối ngoài đi tới thùy thái dương.
- Bó thái dương - đồi thị Arnold từ thái dương tới đồi thị.

VÙNG DƯỚI ĐÔI THỊ

Nằm ở bên ngoài và phía sau của hạ khâu não, ở bên trong vùng dưới nhân đậu và bao trong. Vùng này tiếp tục với chỏm của cuống não (chỏm cuống não được chia bởi bó phản xạ sau của Meynert đi từ hạch liên cuống não tới hạch của cuống trước tuyến tùng).

Mô tả:

Ở bên trong có diện Forel trong đó có các bó sau:

- Bó đôi thị H_1
- Bó nhân đậu H_2
- Bó nhũ hình - đôi thị Vicq d'Azyr; và ba nhân:
 - Liềm đen,
 - Thể Luys,
 - Zona incerta.

CÁC CHẤT TRUYỀN DẪN THẦN KINH

1. ĐẠI CƯƠNG

Trong hệ thần kinh, các tế bào thần kinh (neuron) có liên quan với nhau qua một khoảng cách gọi là khớp thần kinh (synapse). Khi bị kích thích, tế bào thần kinh bị một xung thần kinh phóng qua hướng về phía tận cùng của trục phân (axon) và khi tới đó sẽ giải phóng ra một chất hoá học làm môi giới tác động truyền kích thích qua khớp thần kinh tới tế bào thần kinh sau.

Môi giới hoá học phổ biến trong toàn hệ thần kinh trung ương là Acetylcholin. Ở hệ ngoại biên, riêng các tế bào thần kinh thực vật từ hệ giao cảm trở đi sử dụng môi giới Adrenalin nên được gọi chung là sợi adrenalin - lực (adrenergic) để đối lập với các sợi cholin - lực (cholinergic). Trong hệ trung ương, ngoài acetylcholin còn một số môi giới hoá học khác có tính chất cục bộ.

Sự chuyển hoá của mỗi môi giới nói chung cũng như của nhiều chất khác trong cơ thể thường diễn biến qua hai giai đoạn:

Giai đoạn đồng hoá: Từ những chất đơn giản, tổng hợp thành những chất đặc hiệu, có thể qua một

vài chất tiền thân, lập tức các môi giới hoá học được ghép với một chất prôtêin để trở thành một chất ổn định, không có hiệu lực và được tích luỹ trong những thể ti - lạp của tế bào thần kinh;

- Giai đoạn dị hoá: Dưới ảnh hưởng kích thích của tế bào thần kinh, môi giới hoá học được giải phóng ra và tự do hoạt động (thường xuyên 70% tổng lượng môi giới bị cố định trong thể ti - lạp còn 30% tự do trong bào tương). Nhưng cũng lập tức bị tiêu huỷ, sau khi tác động chớp nhoáng (khoảng 1 phần triệu giây đối với acetylcholin) và hoá giáng thành những chất đơn giản, bị bài tiết ra và có thể phát hiện được cũng như đo lường được ở đó.

Một điều rất quan trọng là trong mỗi bước chuyển hoá, nói cách khác, mỗi bước trao đổi thành phần hoá học, tổng hợp, phân tách giữa các chất sinh hoá với nhau, nói cho cùng là sự trao đổi điện tử, chỉ có thể tiến hành được với sự có mặt của những chất men rất đặc hiệu, tác động một cách cực kỳ chính xác về chất cũng như về lượng. Nếu thừa, thiếu hoặc biến đổi một chất men nào, quá trình chuyển hoá sẽ bị rối loạn ở giai đoạn cần men đó gây ảnh hưởng đến sinh lý tế bào. Và tế bào thần kinh nào bị ảnh hưởng sẽ có biểu hiện trên chức năng thần kinh và tâm thần.

Báo cáo này chủ yếu giới thiệu các môi giới hoá học của hệ thần kinh trung ương là các chất truyền dẫn thần kinh.

2. ĐỊNH NGHĨA VÀ TIÊU CHUẨN

2.1. Chất truyền dẫn thần kinh

Còn gọi là trung gian thần kinh là một chất bảo đảm sự truyền dẫn luồng thần kinh qua khớp thần kinh. Phần lớn các chất truyền dẫn thần kinh có thể là sản phẩm của chuyển hoá não (như các acid amin) hoặc là những hóc - môn (như các amin và peptid).

Tiêu chuẩn của một chất được coi là truyền dẫn thần kinh bao gồm:

- Khu trú trong tế bào thần kinh: có tại các đoạn tận cùng của thần kinh với cơ chế tích tụ;
- Sinh tổng hợp tại chỗ;
- Được giải phóng ra ở trước khớp thần kinh khi có hoạt động thần kinh;
- Có liên hệ với các thụ thể đặc hiệu;
- Cơ chế bất hoạt hoá đơn giản (thu hồi lại và/hoặc giảm lượng men);
- Có khả năng thực hiện lại các hiệu ứng sinh lý của kích thích thần kinh sau khi được áp đặt cục bộ.

2.2. Muốn xác nhận được một chất truyền dẫn thần kinh

Cần phải qua nhiều khâu phức tạp theo một trình tự như sau:

- Trước hết định lượng chất truyền dẫn giả định có trong một khu vực nào đó, ví dụ sự có mặt của dopamin trong liềm đen;

- Tìm kiếm sự có mặt của các men được tổng hợp hoặc bị thoái giáng của chất truyền dẫn ta đang nghiên cứu trong khu vực lân cận và điều đó nói lên sự có mặt của chất truyền dẫn giả định nhưng không nhất thiết phản ánh chức năng truyền dẫn của nó;

- Tiêm các chất giống như chất truyền dẫn giả định và ghi nhận các hiệu quả; nếu tiêm đường tĩnh mạch, phải chú ý tới trở lực của hàng rào máu - não; nếu tiêm tại chỗ, sẽ tạo ra các tổn thương làm biến đổi sự hoạt động của khu vực.

- Tinh vi hơn người ta có thể dùng vi điện di đưa chất giống như chất truyền dẫn vào một tế bào thần kinh duy nhất rồi ghi các điện thế hoạt động khêu gọi bằng các vi điện cực. Như vậy với một vi điện cực đặt trong tế bào thần kinh có thể đo được hiện tượng khử cực hoặc tái cực của tế bào và xác định được những chất trung gian nào giữ vai trò kích thích hoặc ức chế. Với phương pháp nói trên người ta biết chất GABA và glycin bao giờ cũng là chất ức chế còn glutamat và aspartat bao giờ cũng là chất kích thích. Acetylcholin hầu như bao giờ cũng kích thích nhưng cũng có thể ức chế, còn dopamin, nor - adrenalin và serotonin bao giờ cũng ức chế. Điều đó củng cố thêm cho các điều khẳng định của nhiều tác giả khi coi trạng thái trầm cảm là hậu quả của sự tăng cường hoạt động của một số cấu trúc não.

Cũng với kỹ thuật này người ta có thể đưa vào khớp thần kinh các chất tăng cường hiệu thế hoặc

ngăn cản hiệu lực của chất truyền dẫn, chất tiền thân hoặc các chất ức chế và như vậy gián tiếp ta biết được sự có mặt của chất truyền dẫn thần kinh.

- Bước nhảy vọt lớn nhất là khả năng khu trú các đường catecholamin - lực (catecholaminergic) bằng kỹ thuật huỳnh quang và lập được bản đồ phân bố các chất truyền dẫn thần kinh (bằng cách dùng acid glyoxylic làm cho phát quang các đường catecholamin - lực. Sâu hơn nữa với kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang người ta có thể phân biệt các đường dopamin - lực và nor - adrenalin - lực.

Nếu gắn bằng các kháng thể đặc hiệu chất acid glutamic decarboxylaza là một men hoá giáng của GABA người ta cũng có thể nhìn thấy được các đường GABA - lực.

- Sau cùng kính hiển vi điện tử cũng đã cho phép thấy được cấu trúc của khớp thần kinh, các bóng ở khớp thần kinh và các thụ thể còn hoạt động của các thụ thể được phát hiện bằng cách sử dụng các yếu tố đánh dấu.

Việc định lượng miễn dịch và các kỹ thuật nhuộm miễn dịch - hoá tổ chức đã giúp chúng ta vẽ được bản đồ phân bố các peptid thần kinh trong hệ thần kinh trung ương. Việc sử dụng các kháng huyết thanh và các kháng thể đơn dòng cũng đã cho phép xác định các đường dopamin - lực, serotonin - lực và GABA - lực riêng biệt. Tuy nhiên các tế bào thần kinh cholin lực và glutamat - lực vẫn chưa được sáng tỏ.

2.3. Các quá trình chuyển hoá

Chúng ta đều biết vòng pentoza - phosphat, vòng tricarboxylic của Krebs và nhiều đường chuyển hoá khác đã biết cũng như phần lớn các men đã được xác định đều tham gia vào sinh hoá học của hệ thần kinh trung ương. Tuy vậy tất cả những kiến thức đó dường như không thể nào giải thích được vấn đề các chất truyền dẫn thần kinh, các giai đoạn tổng hợp chúng, phương thức tiết ra của chúng, nơi chúng được gắn vào, nơi dự trữ tích lũy, sự hấp thu và quá trình dị hoá. Vậy phải làm thế nào để chứng minh về mặt sinh hoá sự chuyên biệt của não?

Để làm sáng tỏ vấn đề này nhằm nói lên được hoạt động sinh hoá duy nhất của não, hiện nay người ta đã có thể thống kê được các sản phẩm và các hệ thống men như sau: (xin xem hình ở trang tiếp theo):

a) Các hợp chất có tác dụng điện sinh lý đã được chứng minh;

b) Các hợp chất (trong khung) chỉ được sản sinh ra trong hệ thần kinh trung ương hoặc nồng độ trong não đặc biệt cao hơn hẳn so với các tổ chức khác. Theo quy ước nồng độ ngưỡng là 3mM;

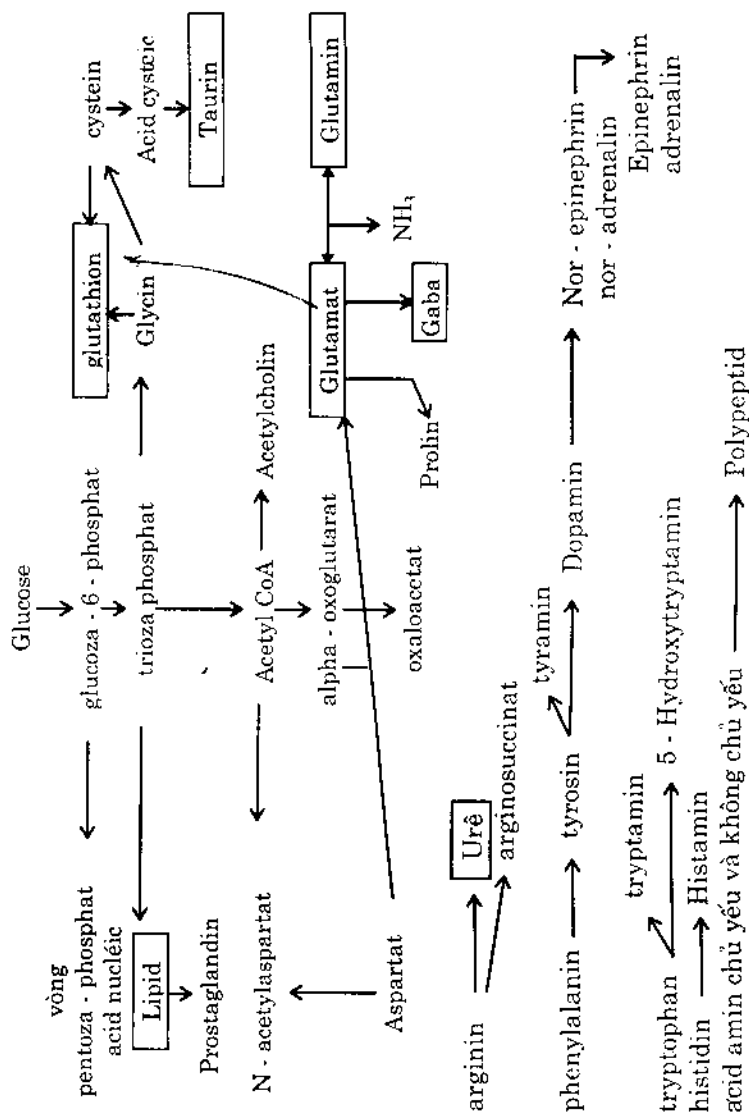
c) Các hợp chất đã được chứng minh là nếu nồng độ trong não bị thay đổi sẽ liên quan tới một biến đổi trong trạng thái ứng xử của con vật thí nghiệm (các chất có gạch dưới).

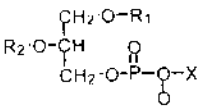
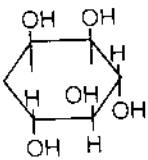
Theo hình diễn tả ở trang tiếp theo, ta thấy rằng glucoza là một thành phần chủ yếu và cơ bản

trong sinh hoá học của hệ thần kinh. Để xác minh vấn đề này người ta đã đo lường sự khác nhau về oxy và khí carbonic ở dòng máu động mạch và tĩnh mạch chảy qua não. Một bằng chứng thứ hai là những nhận xét về các trạng thái hạ đường huyết do cắt bỏ gan hoặc do dùng insulin. Người ta biết rất rõ về các tổn thương não trong hôn mê hạ đường huyết và khả năng giải quyết các rối loạn chuyển hoá đó nếu được chẩn đoán phát hiện nhanh.

Còn đối với tầm quan trọng của nồng độ lipid trong não ra sao ? Trong phần lớn các cơ quan, nồng độ lipid thường từ 6 đến 20% còn ở não thì lipid chiếm 50% trọng lượng khô của não. Hơn nữa cholesterol trong não chủ yếu dưới dạng tự do, chỉ một phần rất nhỏ dưới dạng este - hoá. Ngoài ra trong não còn có các glycerid, sphingolipid, các phức hợp protein - lipid được gọi là proteolipid hoặc lipo - protein tùy theo thành phần cấu tạo.

Qua bảng dưới đây, ta thấy các lipid có mặt trong cấu trúc của myêlin, các màng của các bộ phận nằm trong tế bào. Nhiều bệnh di truyền gọi là bệnh não ứ lipid (lipidoses cérébrales) như bệnh Tay - Sachs do tích tụ gangliosid, bệnh Niemann - Pick do tích tụ gangliosid và sphingomyelin đã chứng tỏ vai trò của các lipid trong cấu trúc não. Các bệnh mất myêlin trong đó có giảm lượng cerebrosid và sphingomyelin và mặt khác lại có cấu tạo các este của cholesterol cũng nói lên vai trò quan trọng của các lipid trong chuyển hoá của hệ thần kinh trung ương.



Cấu trúc cơ bản	R ₁	R ₂	X	Hợp chất
 glycerophosphat	acid béo	acid béo	CH ₂ - CH ₂ - NH ₂	Phosphatidyl ethanolamin
	acid béo	acid béo	CH ₂ CH ₂ N (CH ₃)	Phosphatidylcholin
	acid béo	acid béo		Phosphatidylinositol (di - và triphosphoi - nositid có một phosphat ở vị trí 4 và 5)
	OPO ₃ H	H	H	cardiolipin (diphosphatidyl glycerol)
	thêm vào			
CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CH = CH(OH)CH(NH ₂)CH ₂ OH sphingolizin	acid béo acid béo và phosphorylcholin galactosa galactosa, acid béo galactosa, acid béo, sunfat galactosa, glucoza, acid béo acid N - acetylneuraminic N - acetylgalactozamid	ceramid sphingomyelin psychozin cerebrosid sunfatid gangliosid		

(Cấu trúc của các lipid)

Sơ đồ trên cũng đồng thời cho ta thấy vị trí được lý thần kinh của glutamat. Trong việc tổng hợp các protein, glutamat được coi là một nguồn năng lượng và là một acid amin quan trọng nhưng các chức năng chủ yếu của glutamat bao gồm:

Là một chất giải độc sinh học vì có khả năng hút NH_3 để tạo ra glutamin;

- Là chất tiền thân của acid gamma aminobutyric (GABA);

- Là chất tiền thân của prolin;

- Là một trong các acid amin của glutathion;

- Là một acid amin có khả năng kích thích ở mọi nơi.

Tính chất giải độc sinh học của glutamin đã được xác minh qua nhiều công trình thực nghiệm vì vậy người ta không còn bàn cãi gì về vai trò của glutamat và men tổng hợp glutamin trong quá trình loại thải amoniac nữa.

Riêng đối với glutathion mặc dầu đã được biết từ hơn nửa thế kỷ nay nhưng thực ra người ta vẫn chưa giải thích được căn cứ chức năng của chất này với một nồng độ khá quan trọng trong não.

Cũng như glutamat, chất aspartat có một hoạt tính kích thích trung ương và tạo thành một nguồn năng lượng đáng kể. Hơn thế nữa, acid aspartic còn tham gia vào quá trình tổng hợp các nucleotid mới và trong phản ứng của men tổng hợp acid argino - succinic trong não. Với sự có mặt

của acetyl CoA và một men đặc hiệu, aspartat sẽ tạo thành N - acetylaspartat. Hợp chất này đáng được chú ý vì:

Nó là acid amin có nồng độ rất cao trong não sau acid glutamic và có thể có vị trí khu trú chủ yếu ở tế bào thần kinh.

Khi tiêm chất N - acetylaspartat vào trong não, hợp chất này được thu hút vào một dự trữ kết hợp với vòng tricarboxylic và có thời gian bán huỷ kéo dài 6 phút. Vì vậy, cũng như các acid amin khác, dường như nó có hai nguồn trong não.

Đối với ba acid amin thơm là phenylalanin, tryptophan và histidin có thể coi chúng như cùng thuộc một nhóm vì:

- Cả ba acid amin này thường kết hợp với các rối loạn bẩm sinh về chuyển hoá;

- Cả ba chất đó đều khai sinh ra các amin có hoạt tính thần kinh.

Khi lướt qua quá trình chuyển hoá của hệ thần kinh trung ương, ta đã có thể thấy các rối loạn chuyển hoá liên quan đến các acid amin hoặc glucid hay các lipid đều có thể là nguyên nhân của các bệnh thiếu năng tâm trí. Bảng dưới đây cho biết một số rối loạn di truyền có liên quan đến các tổn thương ở não.

Trong bài này chưa đề cập đến các acid nucleic và các prôtêin nhưng quá trình tổng hợp và tiến biến của các đại phân tử này trong não cơ bản không khác gì các quá trình đó ở trong các tổ chức khác.

Bệnh lý	Thiếu hụt
<i>Acid amin:</i> Phenylcêtôn - niệu	men thuỷ phân phenylalanin
<i>Lipid:</i> Bệnh Gaucher	cerebrosid
Loạn dưỡng chất trắng (Leucodystophie méta - chromatique)	sunfatid
Bệnh Niemann - Pick	gangliosid và sphingomyelin
Bệnh Tay - Sachs	gangliosid
<i>Glucid:</i> Bệnh galactosa - huyết	galactosa I phosphat uridyl transferaza
<i>Các loại bệnh khác:</i> Bệnh Wilson	ceruloplasmin
Porphyryn - niệu cấp cách hồi	acid delta - aminolevulinic

3. CÁC NHÓM CHẤT TRUYỀN DẪN THẦN KINH

Có thể chia ra bốn nhóm:

3. 1 - Các acid amin:

Acid gamma - aminobutyric (GABA)

Acid glutamic

Acid aspartic

Glycin

Taurin

Các chất này thường có mặt trên các trục lớn tức là các đường nhanh.

3.2. Các amin

Acetylcholin (ACH)

Dopamin (DA)

Nor - adrenalin (NA)

Adrenalin (A)

Serotonin (5 - hydroxytryptamin) (5HT)

Histamin

Các chất này ở hệ thần kinh trung ương thường có mặt trên các mạch điều biến (modulateur).

3.3 Các peptid

Tổng số đã biết 33 chất trong đó có endorphin.

3.4 Các prostaglandin

Một số chất có vai trò quan trọng trong hoạt động tâm trí và các rối loạn tâm thần.

4. ĐẶC ĐIỂM CÁC CHẤT TRUYỀN DẪN THẦN KINH

4. 1. Acetylcholin

Sinh học:

Acetylcholin là môi giới phổ biến của hệ thần kinh trung ương. Acetylcholin được tổng hợp trong một phản ứng có men acetylcholin - transferaza làm xúc tác. Quá trình chuyển hoá như sau:

Dồng hoá: Chất tiền thân	Cholin
Tác động của men acetylcholin transferaza làm xúc tác	
Hình thành	Acetylcholin
Tích luỹ ngay	ACH + Prôtêin
Dị hoá: Giải phóng	Acetylcholin tự do
Tác động của men trong 1 phần triệu giây	
Giải thể	Cholin + Acid acetic

Trong hệ thần kinh trung ương, ACH có ở mọi nơi; trong hệ thần kinh ngoại biên, ACH phổ biến ở khắp hệ cận giao cảm (cholin - lực) và chỉ phổ biến ở các sợi trước hạch của hệ giao cảm (sợi giao cảm ngoại biên: adrenalin lực).

ACH có một tác động nhanh trong thời gian ngắn. Tác động có bị các chất curare phá huỷ. Ở vị trí khớp thần kinh - cơ, ACH có tác động kiểu nicotinic. Còn ở các khớp thần kinh khác ACH có tác động chậm và kéo dài; đặc biệt tác động đó bị atropin ức chế; đó là tác động kiểu muscarinic.

ACH là một trong các chất truyền dẫn thần kinh được biết tới do tác động lên màng thần kinh - cơ, các hạch của hệ thần kinh thực vật và các đầu tận cùng của giao cảm. Ở hệ thần kinh trung ương ACH có mặt trong thể vân và sự thăng bằng của ACH với dopamin rất quan trọng cho hoạt động bình thường của vận động hữu ý. Ngoài ra còn có một sự phóng chiếu thể vân - vỏ não.

ACH là một chất truyền dẫn kiểu kích thích. Trên thực nghiệm, chỉ cần tiêm những liều cực nhỏ ACH cũng đủ làm cho kích thích tính của hệ thần kinh tăng lên rõ rệt. Ở đây cần nói tới một điểm dễ hiểu lầm: tác dụng kích thích thần kinh sinh học không phải là đồng nghĩa với tác dụng kích thích và giải ức chế hoặc chống trầm cảm và ngược lại, các chất truyền dẫn thiếu hụt trong các chứng bệnh trầm cảm (NA, DA, 5HT) chỉ khôi khi lượng bình thường của các chất đó được khôi phục, đều có một tác dụng thần kinh sinh học ức chế.

Bệnh lý:

Hoạt động thần kinh bao giờ cũng đi đôi với giải phóng ACH. Sau cơn co giật thường thấy có ACH trong dịch não - tủy. Sau gây mê sâu cũng thấy giảm lượng ACH ở vỏ não.

ACH có liên quan mật thiết đến bệnh nhược cơ. Ở não và tại các tế bào thần kinh GABA - lực, ACH có vai trò trong bệnh múa giật Huntington. Ngoài ra còn liên quan đến các chứng suy thoái lão niên và nhất là trong bệnh Alzheimer.

Điều trị:

Người ta thường dùng các chất kháng men cholinesteraza trong điều trị bệnh nhược cơ. Các chất kháng cholin - lực cũng được dùng để lập lại cân bằng dopamin - ACH trên đường liềm đen - thể vân và để kiểm chế các triệu chứng thần kinh (trừ các loạn động muện) do các thuốc an thần kinh

gây ra (vì an thần kinh là những chất kháng dopamin - lực).

Cũng trên khái niệm cân bằng ACH - dopamin (và nói chung là các catecholamin) người ta đã đề ra khả năng tác động vào hệ cholin - lực để điều trị các chứng trầm cảm.

Cho tới nay, các chất kháng cholin - lực, với liều thông thường không có tác động tâm thần nào cả mà chỉ có một tác dụng kích thích ví dụ như chất trihexyphenidyl (chứ không phải là chống trầm cảm). Còn với liều cao và không phải là liều điều trị, các chất kháng cholin - lực thường gây ra kích động và có thể lú lẫn. Tuy nhiên một chất chống trầm cảm là maprotilin đặc biệt có tác động tới việc tái thu hồi nor - adrenalin có thể giải thích được tính chất truyền dẫn cholin - lực trong các rối loạn khí sắc vì bản thân nó là một chất kháng cholin - lực khá mạnh.

4. 2. Indolamin: serotonin hay 5HT

Sinh học

Serotonin được biết từ thế kỷ XIX vì các tác dụng gây co mạnh các cơ quan có cơ trơn. Người ta coi serotonin là chất truyền dẫn thần kinh trong lĩnh vực được lý thần kinh. Với nhân indol, serotonin làm ta liên tưởng đến chất LSD; với sự có mặt của serotonin trong hệ thần kinh trung ương của nhiều loài có vú người ta nghĩ rằng nó có thể liên quan đến các bệnh tâm thần.

Não chỉ chứa 1 - 2% tổng lượng serotonin của cơ thể. Chính các tế bào thần kinh ở não tổng hợp được serotonin của não từ chất tryptophan. Quá trình chuyển hoá như sau:

Đồng hoá:

Từ acid amin	Tryptophan
Tác động men hydrolaza	
Chất tiền thân	5 - hydroxytrypto - phan (5 - HTP)
Tác động men khử carboxyl (với sự có mặt của Vitamin B6)	
Hình thành	5 - hydroxytryp - tamin (5 - HT) tức là serotonin .

Dị hoá:

Tích lũy ngay	Serotonin+ Protein
Giải phóng	Serotonin
Tác động men oxy hoá amin đơn (MAO)	
Giải thể	Acid 5 - hydroxy - indol - acetic (5 - HIAA)

Tại phần trên của thân não và trên đường giữa có nhiều nhóm tế bào chứa serotonin. Người ta thấy serotonin khu trú ở não giữa và vùng dưới đồi, nhân dậu, khứu não. Như vậy serotonin có liên quan đến hoạt động điều chỉnh thần kinh thực vật (dưới đồi), vận động tự động (nhân dậu), chức năng bản năng (khứu não).

Ở động vật có vú, 5HT có tác động ức chế. Việc hấp thu serotonin có thể bị uabain, dinitrophenol hoặc iodoacetat cản trở. Hơn nữa, các chất ngăn cản sự hấp thu của catecholamin tại các đầu tận cùng thần kinh cũng có thể ngăn cản sự hấp thu đối với serotonin.

Thời gian bán huỷ của serotonin khoảng 5 giờ. Lượng serotonin huyết bình thường là 0,06 - 0,22 ng/ml và thường khu trú ở tiểu cầu. Sự toàn vẹn của các tế bào thần kinh serotonin - lực nằm ở đường giữa (raphe median) cần thiết cho sự xen kẽ tiếp nối các chu kỳ thức - ngủ và tương quan giữa giấc ngủ chậm với giấc ngủ đảo nghịch.

Bệnh lý:

Trên thực nghiệm thấy tiêm chất tiền thân 5 - HTP vào động vật với liều nhỏ có tác động an thần, tăng cường thể hiệu các chất barbituric; với liều cao có tác động kích thích như tăng vận động (run, giật), tăng nhiệt độ, giãn đồng tử.

Năm 1950 các thí nghiệm cho thấy các trạng thái trầm cảm do rezeprin gây ra đã được xử lý bằng cách tiêm các liều rất lớn các acid amin tiền thân của serotonin. Như vậy 5HTP làm tăng mức độ an dịu nhưng nếu cho liều mạnh hơn nữa sẽ gây ra kích động. Tuy vậy sự phục hồi của quá trình an dịu do rezeprin gây ra không gắn bó một cách điển hình với mức serotonin ở não trở về bình thường do tiêm 5HTP vào. Mặt khác khi tiêm DOPA liều rất

cao vào thì các triệu chứng của rezecepin lại có thể bị đảo ngược. Ngoài ra, khi điều trị rezecepin với liều nhỏ trong thời gian kéo dài, người ta có thể loại bỏ hầu hết các catecholamin của não mà không gây ra các triệu chứng biến đổi tác phong. Nhưng nếu sau cùng lại cho thêm một liều rezecepin lớn và nếu lượng nor - epinephrin giảm xuống thêm 10% thì các triệu chứng của tác phong trầm cảm sẽ lại xuất hiện. Như vậy khi não bị mất tới 90% lượng serotonin thì vẫn không có triệu chứng nào về tác phong trong hội chứng rezecepin cả do đó hội chứng do rezecepin gây ra là vì catecholamin bị giảm sút.

Cho đến nay người ta vẫn không thể nào gán cho các hoạt động phức tạp của con người là phụ thuộc vào một chất truyền dẫn duy nhất như 5HT. Tuy thế, có hai sự kiện chắc chắn:

- Serotonin có liên quan mật thiết đến sự điều hoà giấc ngủ và mọi biến đổi của nó sẽ gây nên các rối loạn giấc ngủ.

- Serotonin có liên quan mật thiết đến trạng thái trầm cảm và có những thể trầm cảm với lượng serotonin rất thấp.

Từ đó người ta đã đưa ra giả thuyết là:

- Cơ sở của rối loạn khí sắc là do giảm lượng serotonin.

- Tuỳ theo nor - adrenalin, nếu cao sẽ sinh ra trạng thái hưng cảm; nếu thấp sẽ sinh ra trạng thái trầm cảm.

Điều trị

Không có loại thuốc nào có thể điều hoà giấc ngủ bằng cách đưa serotonin trở lại hàm lượng bình thường; ngay chất tiền thân của serotonin là 5HT cũng không có tác động gì tới giấc ngủ mà ngược lại chỉ được dùng làm thuốc chống trầm cảm.

Còn các IMAO có tác dụng chống trầm cảm một phần là do nó ngăn trở quá trình hoá giáng của serotonin cũng như các catecholamin khác.

Trong các thuốc họ imipramin, chỉ các chất có 2CH₃ ở đầu chuỗi mới có thể ngăn trở quá trình thu hồi lại serotonin.

4.3. Catecholamin: Dopamin và Nor - Adrenalin

Sinh học:

Dopamin là một catecholamin tự nhiên, tiền thân sinh học của nor - adrenalin. Các giai đoạn của quá trình sinh tổng hợp như sau:

Từ acid amin phenylalanin

Tác động men thủy phân

Chuyển thành Tyrosin

Tác động men thuỷ phân tyrosin

Hình thành chất tiền thân

Dihydroxyphenylalanin (DOPA)

Tác động men khử carboxyl Dopa

Hình thành chất tiền thân Dopamin

Tác động men thuỷ phân dopamin

Hình thành

Nor - adrenalin

Tác động men methyltransferaza

Hình thành

Adrenalin

Nor - adrenalin và Adrenalin là hai chất amin đơn. Ở ngoài hệ thần kinh, NA và Adr được tổng hợp ở tuyến thượng thận và có tên gọi chung là Catecholamin có tác động kiểu giao cảm (tăng huyết áp, đường huyết, dị hoá. v.v). Trong hệ thần kinh, cả hai chất này cùng được tổng hợp từ những chất tiền thân bên ngoài đưa tới. Hệ thần kinh giao cảm ngoại biên, từ sợi sau hạch tới các nội tạng, tổng hợp hai chất đó cho hoạt động của mình với tỷ lệ 90% Adr và 10% NA. Hệ thần kinh trung ương ở những nơi sử dụng môi giới này, tổng hợp chúng với tỷ lệ ngược lại: 90%NA, 10% Adr.

Dopamin đặc biệt có rộng rãi trong các tổ chức, phổ biến hơn là nor - adrenalin trong các loài không có xương sống.

Ở hệ thần kinh trung ương, dopamin có trong nhân nhọt, nhân đuôi, dưới đồi, vân mới, vông mạc, hành khứu, cuống phễu với nồng độ cao. Trong các tổ chức ngoại vi như tim, phổi, phế quản, gan, đại tràng, và thận cũng đều thấy có dopamin; đặc biệt trong tuyến thượng thận dopamin chiếm 20% các catecholamin.

Hiện tượng thu hồi lại dopamin là một hình thức dự trữ catecholamin có thể bị các chất chống trầm cảm ba vòng và cocain ngăn trở. Khi được tiêm

vào, dopamin sẽ tập trung nhanh chóng ở thận, rồi tới phổi, gan, tỳ, cơ tim, huyết tương. Quá trình di hoá xảy ra chủ yếu ở gan. Hai nơi thu hút dopamin là hệ thần kinh trung ương và các thụ thể ngoại biên. Tác động của dopamin phụ thuộc vào liều lượng sử dụng. Ở hệ thần kinh trung ương, nó thường gây ra ức chế. Tác dụng điều trị của dopamin là chống run trong bệnh Parkinson.

Nor - adrenalin (Nor - epinephrin) có trong các cấu trúc thần kinh khác nhau và có thể quan sát thấy ở các đầu tận cùng thần kinh và các thần tế bào bằng kỹ thuật mô - huỳnh quang.

Các đường nor - adrenalin - lực xuất phát từ thân não và phân chia ra thành một hệ đi lên gồm hai bó: bó lưng bắt đầu từ nhân xanh, phân phối cho vỏ não, thùy hải mã và tiểu não; bó bụng chi phối thân não, dưới đồi và hệ viền. Hệ đi xuống chi phối tuỷ sống.

Trong hệ thần kinh trung ương, tiêm một liều rất nhỏ adrenalin vào sẽ gây ra tác động kích thích và ức chế tùy theo vùng ở đó đã có adrenalin và các tế bào thần kinh liên quan; còn hiện tượng ức chế phổ biến hơn và trong một vài trường hợp có sự tham gia của AMP vòng. Sự ức chế đó rõ nhất ở tiểu não vì tại đây đã có sẵn một hệ ức chế adrenalin - lực thực sự.

Trái lại, tại vùng dưới đồi, nor - adrenalin có tác dụng kích thích và có thể gây nên những biến đổi về thân nhiệt, cũng như một vài tác động đặc biệt như đói và khát, thường thấy rõ ở vùng phức hệ hạnh nhân.

Bệnh lý:

Dopamin: Có liên quan đến ba quá trình bệnh lý quan trọng.

Trong thần kinh học là bệnh Parkinson. Do thoái hoá các tế bào thần kinh dopamin lực của đường liềm đen - thể vân và sự mất cân bằng dopamin - acetylcholin ở các nơi đó nên sẽ dẫn tới bệnh cảnh đặc biệt với bộ ba triệu chứng "run - cứng - giảm động tác". Cũng nên lưu ý là bệnh Parkinson thường kèm theo một trạng thái trầm cảm. Như vậy dopamin có lẽ có liên quan đến trầm cảm và sự giảm chức năng dopamin - lực không nhất thiết chỉ khu trú ở thể vân.

Trong tâm thần học, cần chú ý tới bệnh loạn thần và các chứng trầm cảm. Vai trò của dopamin trong các bệnh loạn thần, đặc biệt tâm thần phân liệt, là một phát hiện gián tiếp của điều trị. Người ta biết rằng các thuốc an thần kinh có thể làm giảm bớt các triệu chứng của loạn thần - ngoại trừ bệnh trầm cảm - còn chất đồng vận dopamin - lực như L - dopa chỉ có thể gây ra các trạng thái lú lẫn. Dopamin dường như còn liên quan tới một vài thể trầm cảm và có một số thuốc chống trầm cảm như nomifensive có lẽ có tác dụng cản trở thu hồi lại của dopamin.

Nor adrenalin phóng chiếu trước hết tới vùng dưới đồi và do đó có tác động thần kinh - nội tiết quan trọng, nhất là đối với hocmon hướng dục, ACTH và hocmon tăng trưởng. Vai trò của nor - adrenalin trong bệnh lý tâm thần còn đang được

ngiên cứu và bàn luận. Tuy nhiên người ta cũng đã phân biệt ra các thể trầm cảm do 5HIAA thấp (phản ánh sự suy giảm hoạt tính serotonin - lực) và các thể trầm cảm do MHPG (4 - hydroxy - 3 - methoxy - phenylethylenglycol) thấp (phản ánh sự suy giảm hoạt tính nor - adrenalin - lực).

Điều trị:

DOPAMIN

Sự cân bằng dopamin/acetylcholin trong bệnh Parkinson có thể tái lập được:

- Hoặc nhờ các chất đồng vận dopamin - lực như L - dopa (tác động thuốc ngày càng giảm) hay amantadin;
- Hoặc bằng các chất kháng cholin - lực như trihexyphenidyl.

Khi dùng các thuốc an thần kinh (có tác động ngăn cản các thụ thể dopamin - lực trong toàn bộ hệ thần kinh trung ương) sẽ thấy sinh ra các triệu chứng thần kinh kiểu Parkinson hoặc các cơn rối loạn vận động; cũng có thể điều trị các biến chứng đó bằng các chất kháng cholin - lực hoặc amantadin (còn L - dopa bị chống chỉ định). Trái lại, đối với các rối loạn vận động muộn do dùng thuốc an thần kinh kéo dài nhiều năm có liên quan đến một sự quá mẫn của các thụ thể dopamin - lực, thường không thấy hưởng ứng đối với các chất kháng cholin - lực nhưng lại nặng hơn khi ngừng điều trị bằng thuốc an thần kinh và chỉ có thể giảm bớt khi tăng cường điều trị như vậy hoặc đôi khi với các muối lithium.

Cũng cần chú ý là phần lớn các thuốc an thần kinh thường cũng có một tác động kháng cholin - lực. Các thuốc đó càng có tính chất an dịu bao nhiêu thì càng có tính chất kháng cholin - lực bấy nhiêu và bản thân các thuốc đó sẽ lập lại cân bằng dopamin - acetylcholin ở thể vân.

Các thuốc an thần kinh cũng ngăn trở sự dẫn truyền dopamin - lực ở vùng củ xám - tuyến yên và thường gây ra tác dụng thứ yếu về nội tiết như tăng tiết sữa, liệt dương; còn vấn đề tăng cân có liên quan tới biến đổi của các thụ thể amphetamin.

Chính tác dụng của nomifensin, một chất chống trầm cảm, đối với sự thu hồi lại của dopamin dường như nói lên sự liên quan của dopamin trong một vài thể trầm cảm.

NOR - ADRENALIN

Chúng ta biết có các thể trầm cảm do MPHG thấp và nếu tất cả các loại IMAO ngăn trở sự hoá giáng của catecholamin và serotonin thì chỉ một vài chất ba vòng (có một CH_3 ở đầu chuỗi) đặc hiệu đối với nor - adrenalin có thể ngăn trở việc thu hồi lại chất này.

Cho tới nay vị trí của nor - adrenalin trong bệnh lý của não vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu, bàn luận và người ta cũng biết có rất nhiều chất có khả năng biến đổi hoạt động sinh học của chất này. Điều nên nhớ là các chất họ phenothiazin có tính an dịu và đặc biệt là Levomepromazin đều kháng nor - adrenalin - lực và vì vậy dễ gây ra hạ huyết áp ở tư thế đứng.

4.4. Các acid amin: GABA, glycerin, acid glutamic, acid aspartic, taurin .

Sinh học:

Có nhiều acid amin, do tính chất và tác dụng của bản thân chúng, có thể được coi như các chất truyền dẫn thần kinh. Đối với một số chất người ta đã nhấn mạnh tới vai trò trung gian của chúng, hoặc kích thích hoặc ức chế. Hiện nay người ta có thể khẳng định chức năng truyền dẫn thần kinh của GABA. Tuy nhiên đối với việc xác nhận các acid amin khác có vai trò truyền dẫn thần kinh thực sự thì vẫn còn phải dè dặt vì các tiêu chuẩn yêu cầu đối với các chất truyền dẫn thần kinh chính quy không phải dễ dàng liệt kê ra đối với toàn thể các chất acid amin mà chỉ mới ở mức thể hiện khả năng truyền dẫn mà thôi.

Người ta thường quy định sắp xếp thành các nhóm chung khác nhau, một bên là các acid amin kích thích có thể khử cực các tế bào thần kinh như acid glutamic, cysteic, homocysteic và một bên là các acid amin ức chế như GABA, glycine v. v. . có thể làm tăng cực tính của các tế bào thần kinh của động vật có vú.

Ở đây cũng cần nhấn mạnh tới một điều dễ nhầm lẫn: tác dụng kích thích thần kinh sinh lý không phải là đồng nghĩa với tác dụng giải ức chế lâm sàng, và tác dụng ức chế thần kinh sinh lý cũng không nhất thiết đồng nghĩa với tác dụng an dịu lâm sàng. Vì thế serotonin dopamin, nor - adrenalin

là những chất ức chế thần kinh sinh lý trong khi đó sự thiếu hụt của các chất này lại là nền tảng của trạng thái trầm cảm. Duy nhất chỉ có GABA dường như có một tác dụng thần kinh sinh lý và lâm sàng phù hợp. Tuy vậy GABA vẫn là một chất ức chế thần kinh sinh lý nhưng sự tham gia của nó vào tác dụng tiêu tán lo âu làm cho nó về một mặt nào đó trở thành chất có tính cách chống ức chế tâm thần.

Acid gamma - aminobutyric (GABA)

GABA được coi là một thành phần bình thường của hệ thần kinh trung ương từ năm 1950 tuy rằng nó đã được tổng hợp từ thế kỷ XIX. GABA chưa bao giờ được coi là một yếu tố cấu tạo của các protein động vật tuy nó vẫn có mặt trong các phản ứng chuyển hoá khác nhau của nhiều cơ quan vi thể và cũng là sản phẩm của hoạt động tổng hợp trong loài thực vật. Tuy nhiên, GABA lại rất phổ biến trong hệ thần kinh trung ương, vì thế người ta đã gán cho nó một vai trò đặc biệt. Các bằng chứng liên quan đến vai trò chất truyền dẫn thần kinh ức chế của GABA trong hệ thần kinh trung ương có rất nhiều nhưng người ta cũng chưa kết luận được về vai trò cụ thể của hợp chất này trong hệ thần kinh trung ương các loài động vật có vú.

GABA được đề cập đến trong nhiều bệnh như bệnh Parkinson, múa giật Huntington, tâm thần phân liệt, tâm thần sa sút lão niên, động kinh v. v..

GABA có một sự phân phối ưu tiên đối với hệ thần kinh trung ương với những hàm lượng nồng độ

khác nhau theo từng khu vực. Ví dụ ở não và tủy sống có rất nhiều GABA còn ở tổ chức thần kinh ngoại biên và các hạch giao cảm chỉ có một lượng rất ít hoặc chỉ có vết mà thôi. GABA chiếm 40% tổng số các chất truyền dẫn thần kinh ở não. Mặt khác, theo Läget P. chất xám chứa nhiều GABA hơn chất trắng và một vài cấu trúc khác như liềm đen; một phần của thể vân đặc biệt có chứa nhiều hơn cả.

Đối với loài tôm cua, vai trò truyền dẫn thần kinh của GABA được biết như sau :

- Tiêm GABA vào sẽ gây được tác động ức chế ở khớp thần kinh - cơ cũng giống như tác động ức chế khi kích thích thần kinh.

- Chất GABA ngoại sinh và chất truyền dẫn ức chế nội sinh khi tiếp cận với màng sau của khớp thần kinh hoặc vị trí thụ cảm sẽ làm cho màng này dễ thấm hơn đối với ion Clo.

- GABA đặc biệt rất mạnh về mặt ức chế.

- Các sợi trục (Axone) ức chế và thân tế bào của hệ thần kinh loài tôm rồng (langouste) có hàm lượng GABA lớn hơn các sợi trục kích thích hoặc thân tế bào và tỷ lệ GABA là 100:1. Hàm lượng GABA nội sinh của sợi trục ức chế vào khoảng 0, 1M.

- Các men cần cho sự tạo lập và phá huỷ GABA đều có trong các thân tế bào và sợi trục ức chế.

- Picrotoxin là chất thuận tiện nhất để làm cho GABA có tác động đối lập.

Glycin hoặc Glycocolle

Glycin đặc biệt tập trung cao trong tuỷ sống. Cho đến nay người ta vẫn chưa biết rõ quá trình chuyển hoá của chất này đối với tính chất truyền dẫn thần kinh. Người ta chỉ biết glycin có rộng rãi trong tổ chức của các loài có xương sống, dịch não - tuỷ và huyết thanh của máu.

Qua nhiều nghiên cứu, có lẽ serin là chất tiền thân chủ yếu của glycin trong hệ thần kinh. Ở tuỷ sống, glycin là acid amin có nồng độ cao hơn cả so với các acid amin khác; trong chất xám thì lượng cao hơn so với toàn bộ não. Đưa glycin vào tuỷ sống sẽ gây ức chế các tế bào thần kinh vận động. Và như vậy glycin hoàn toàn không có tác dụng ức chế các tế bào thần kinh ở vỏ não.

Mặt khác strichnin lại có thể ngăn trở tác động của glycin đối với các tế bào thần kinh vận động ở tuỷ sống cũng như nó có thể làm giảm bớt sự ức chế sau khớp thần kinh ở tuỷ sống. Vì những lý do đó về mặt thực nghiệm có thể coi glycin là một chất truyền dẫn thần kinh có khả năng ức chế trong gai sống lưng của mèo.

Acid glutamic và Acid Aspartic

Đặc điểm chung của hai chất acid amin này là đều bị khử carboxyl. Cả hai đều có rộng rãi trong hệ thần kinh của các động vật có xương sống và không có xương sống. Trong điều kiện thực nghiệm, người ta thấy tác dụng của acid L - glutamic rõ ràng mạnh hơn tác dụng của acid D - aspartic.

Trong não, glutamat và aspartat thường có độ đậm rất cao và tác dụng kích thích đối với hoạt động của tế bào thần kinh cũng đã được xác nhận. Tác dụng kích thích của glutamat đã được chứng minh đối với các cơ của loài tôm cua cũng như đối với não của động vật có vú. Cooper và cộng sự cho rằng mặc dầu glutamat có mặt ở mọi nơi với nồng độ cao trong khắp hệ thần kinh nhưng sự phân bố trong tuỷ sống lại không đều (ở vùng lưng cao hơn vùng bụng tương ứng). Đó là một nhận xét chủ yếu cho phép nghĩ rằng chất acid amin thông thường này hoạt động như một chất truyền dẫn tại các đầu tận cùng thần kinh. Phần lớn các đường phóng chiếu xuất phát từ vỏ não đều dường như sử dụng acid glutamic hoặc acid aspartic làm chất truyền dẫn thần kinh.

Taurin

Đây là một acid amin tự do thường thấy trong phần lớn các tổ chức và cả trong vỏ não với số lượng quan trọng.

Từ lâu người ta đã biết acid taurocholic có vai trò trong cấu tạo acid mật. Hiện nay người ta đã biết taurin đóng vai trò chất truyền dẫn thần kinh hoặc điều biến thần kinh (neuromodulateur).

Đối với các tế bào được cô lập, taurin có tính chất truyền dẫn thần kinh ức chế. Nếu kích thích điện vào vỏ não sẽ giải phóng ra taurin và chất taurin nội sinh đó được phóng ra từ các hạt ở khớp thần kinh (synaptosome) đã được xử lý bằng

Kalium. Sự giải phóng đó đường như phụ thuộc vào Calcium ion - hoá.

Tương tác của các cơ quan thụ cảm làm nền cho tác dụng của taurin hình như có các tính chất tương tự như tương tác của các cơ quan thụ cảm glycine vì ở võng mạc cũng như ở tuỷ sống các tác dụng ức chế của taurin và glycine đều bị strichnin ngăn cản. Các dụng của taurin cũng không bị các chất đối động của các cơ quan thụ cảm GABA như picrotoxin ngăn cản.

Nghiên cứu phóng xạ tự chụp cho thấy taurin đánh dấu được các tế bào amacrine và các thành phần đệm của võng mạc hấp thu chủ yếu.

Hayes và cs. đã mô tả các triệu chứng thiếu hụt taurin ở mèo. Nếu mèo được ăn trong vòng ba tháng một chế độ duy nhất về mặt protein là casein thì các cơ quan thụ cảm ánh sáng của võng mạc sẽ bị thoái hoá; nếu thêm vào thức ăn đó chất taurin thì sẽ ngăn cản được quá trình thoái hoá này. Ở chuột taurin tập trung cao nhất trong hành khứu nhưng cũng còn có cả ở tiểu não, vỏ não và thể vân.

Tóm lại, các acid amin nói trên có tác dụng hoặc kích thích hoặc ức chế. Các acid amin đó có số lượng liên quan đến các khớp thần kinh nhiều hơn so với các amin và hơn nữa, đó là các chất truyền dẫn ưu thế của các khớp thần kinh đối với các đường dài; còn các amin chủ yếu ở các khớp thần kinh của các đường ngắn, điều biến.

Bệnh lý:

Trong các acid amin kể trên chỉ GABA có liên quan đến các quá trình bệnh lý và thường kết hợp với các chất truyền dẫn thần kinh khác. GABA có vai trò trong bệnh Parkinson, múa giật Huntington, động kinh, thoái hoá não do tuổi già và cả bệnh Alzheimer.

Điều trị

GABA là một chất truyền dẫn thần kinh ức chế có tác dụng đơn thuần trên tế bào thần kinh. GABA tác động bằng cách tự gắn vào một cơ quan thụ cảm GABA có chức năng khai thông một kênh ion Cl^- dẫn tới một sự tăng cực của tế bào thần kinh sau khớp và một sự giảm bớt các đáp ứng.

Các thuốc benzodiazepin gắn vào một cơ quan thụ cảm benzodiazepin bên cạnh cơ quan thụ cảm GABA. Tác động duy nhất của các chất này là tăng cường tác dụng GABA - lực bằng cách tăng cường thêm Cl^- do đó giải thích được khả năng làm giãn cơ, chống động kinh, gây ngủ và tiêu tán lo âu.

Các barbituric ở các mức độ khác nhau cũng có tác dụng lâm sàng giống như benzodiazepin bằng cách can thiệp trực tiếp vào việc khai thông kênh ion.

Hoạt động thần kinh sinh lý của GABA là ức chế và trên lâm sàng tham gia cùng với các benzodiazepin vào việc giải toả lo âu và như vậy giải toả luôn các trạng thái ức chế do nó gây ra. Mặt khác, tác dụng dược lý đặc hiệu nhất của

benzodiazepin là phục hồi lại các tác phong đáp ứng đã bị các kích thích nguy hại xóa đi và do đó dẫn tới một sự giải toả ức chế lâm sàng . Ở đây vẫn nên nhắc lại rằng sự ức chế hoặc kích thích thần kinh sinh lý không phải là đồng loại mà thường là đối lập với ức chế hoặc kích thích lâm sàng.

Đối với glycin, chất truyền dẫn thần kinh ưu thế của tủy sống thì chất chống trầm cảm minaprin có tác dụng thần kinh sinh lý là ngăn trở các cơ quan thụ cảm glycin do đó dẫn tới giải toả ức chế do glycin về mặt thần kinh tâm lý. Còn trên lâm sàng minaprin có tác dụng kiểu kích thích tâm trí.

4. 5. Các peptid

Cho tới nay đã biết khoảng hơn 20 chất trong đó có các cơ quan thụ cảm morphinic được phát hiện gần đây.

Sinh học

Người ta có thể vẽ lại các đường vòng tế bào thần kinh có peptid bằng các phương pháp kháng nguyên, đo lường bằng quang tuyến - miễn dịch và quan sát được bằng miễn dịch - hoá tổ chức.

Phần lớn các peptid đều có trong toàn bộ cơ thể và nhất là trong ống tiêu hoá . Ở đây sẽ chỉ đề cập đến các peptid có liên quan đến cảm giác đau. Đó là các enkephalin và endorphin là các chất thuộc họ morphin tự nhiên có những men riêng trong hoá giáng.

Các chất này có trong hệ thần kinh trung ương hệ viên, thể vân, hành não (tác động tới hô hấp) và sừng sau của tủy.

Bêta - endorphin cũng là một chất họ morphin, chủ yếu có ở vùng dưới đồi và tuyến yên đặc biệt có khả năng sinh ra tình trạng căng cứng bất động và thường có tỷ lệ cao trong dịch não - tủy của bệnh nhân phân liệt.

Chất P có tại phần sừng sau của tủy sống, truyền dẫn tín hiệu đau và chịu tác dụng đối kháng của morphin và các enkephalin.

Điều trị:

Hiện nay người ta đang tiếp tục nghiên cứu các trạng thái bệnh lý có liên quan tới enkephalin hoặc các bêta - endorphin. Chắc chắn có nhiều chất có thể làm biến đổi sinh lý của enkephalin và bêta - endorphin cũng như các chất thụ cảm của chúng.

Các chất họ opi thường chiếm các chất thụ cảm morphin và tác dụng của các chất opi là tổng tác dụng của enkephalin và bêta endorphin; đó là tính khoái cảm, thờ ơ, ủ rũ, giảm đau cơ thể và tinh thần; tác dụng phụ đặc biệt rất nguy hiểm là làm suy hô hấp. Các tác dụng đó sẽ mạnh lên nếu dùng đường tĩnh mạch vì có thể sinh ra các liều lượng rất cao trong não.

Hiện tượng quen thuốc cần tới nâng cao liều lượng để có thể đạt được hiệu quả mong muốn xảy ra khá nhanh do giảm tính mẫn cảm của các thụ

thể hoặc mất đi các thụ thể này. Hiện tượng giảm sút các thụ thể cũng giải thích được hội chứng cai thuốc với các biểu hiện lo lắng và đau nội tạng.

Chất methadon, một chất dạng morphin tổng hợp có những tính chất được động học đặc biệt vì nó xâm chiếm các thụ thể dần dần và chiếm lĩnh các thụ thể này tới 24 giờ. Methadon không gây ra khoái cảm và vì các thụ thể bị chiếm giữ chặt chẽ nên heroin sẽ không còn tác dụng gì. Và đó là cách điều trị nghiện heroin khi các hình thức cai thuốc khác đã thất bại.

4.6. Các nucleotid vòng, prostagladin, histamin

AMP vòng

Thực chất AMP vòng không phải là một chất truyền dẫn thần kinh qua khớp thần kinh nhưng nó lại đóng một vai trò quyết định trong sự truyền dẫn xung thần kinh ở vùng tế bào thần kinh sau khớp thần kinh. Hiện tượng đó xảy ra ở vị trí các thể thụ cảm ghép với một men adenyl - cyclaza có tác dụng chuyển ATP thành AMP vòng khi đứng trước Ca^{++} và Mg^{++} làm cho AMP vòng gắn với các prôtêin và kiểm soát các men prôtêin - kinaza mà từ đó có thể hoạt hoá các men khác, các vi quản, các máy bơm và các chế tiết bằng một loạt cơ chế chưa được xác định hiện nay. Điều quan trọng là ở đây ta thấy men adenyl - cyclaza và các ion Ca^{++} và Mg^{++} vì chính trên ba cơ chất này và cả một số chất khác nữa mà chất lithium dường như có thể phát huy tác dụng.

Prostaglandin

Ở vỏ đại não và tiểu não có một prostaglandin kiểu PGF không bị tích tụ và dường như có vai trò điều hoà tại chỗ.

Histamin

Ở vùng dưới đồi có histamin và có thể ở tại các đường phóng chiếu.

Các thể thụ cảm histamin loại E_2 nhạy cảm:

- Đối với một thuốc chống tăng huyết áp là clonidin;

- Và đối với chất chống trầm cảm ba vòng.

Ngược lại nếu ức chế các thụ cảm H_2 bằng các chất kháng histamin đặc hiệu có thể gây ra buồn ngủ.

DỊCH TẾ HỌC BỆNH PARKINSON

Người ta cho rằng bệnh Parkinson đã được biết đến từ thuở xa xưa như đã được đề cập đến trong kinh Vệ Đà (Ayurveda) của Ấn Độ vào khoảng 4.500 - 1.000 năm trước Công nguyên qua chứng bệnh "Kampavata" với các biểu hiện run và bất động (B. V. Manyam, 1990). Tuy vậy, y văn quốc tế chỉ nói đến bệnh Parkinson từ sau tác phẩm nổi tiếng của James Parkinson xuất bản tại Anh vào năm 1817. Thực chất các nghiên cứu dịch tế học cũng chỉ mới được tiến hành ở một số nước chủ yếu tại khu vực Bắc Âu và Bắc Mỹ trong nửa sau của thế kỷ XX.

Các tài liệu đều cho thấy bệnh Parkinson xảy ra ở khắp trên thế giới, có thể gặp ở nhóm chủng tộc và ở cả hai giới.

Bệnh thường khởi phát vào tuổi 60 với xu hướng tăng dần theo lứa tuổi cho tới tuổi 80 và cũng giảm đi sau tuổi 80. Bệnh ít thấy xảy ra ở người dưới 40 tuổi; đặc biệt bệnh khởi phát trước 30 tuổi rất hiếm (4/380 trường hợp) (theo RD Adams và M. Victor, 1985). Tỷ lệ có yếu tố gia đình ước khoảng 5%.

Dưới đây là các số liệu dịch tế học qua một số tác giả:

Brewis và cộng sự (1966) ở Carlisle thuộc nước Anh, cho biết tỷ lệ bệnh mới phát hiện trung bình hàng năm là 12, 5 cho 100. 000 người trong thời kỳ từ 1955 đến 1961. Kurland (1958) ở Minnesota tại Rochester, Hoa kỳ, tìm được tỷ lệ 22, 8 cho 100. 000 người từ năm 1945 đến 1954. Còn Nobrega và cộng sự (1967) nghiên cứu trên 331 bệnh nhân cũng tại Rochester đã đưa ra các con số sau: từ 1935 đến 1944 là 8, 7 cho 100. 000 người; từ 1945 đến 1954 là 16, 6; từ 1955 đến 1966 là 10, 5; như vậy tỷ lệ chung là 12, 1 cho 100. 000 người.

Theo MM Hoehn và MD Yahr (1967) tuổi khởi bệnh là từ 50 đến 80, trung bình là 55 tuổi và 2/3 số bệnh nhân là trong khoảng từ 50 đến 69 tuổi. Mặt khác không thấy có sự khác biệt về số lượng bệnh nhân xét theo giới tính. Cũng theo MD Yahr (1972) tỷ lệ toàn bộ là 100 cho 100. 000 người và tỷ lệ mới phát hiện là 20 cho 100. 000. AH Rajput (1984) nhận xét thấy 66% trường hợp bệnh nhân trong lứa tuổi từ 50 đến 69 và mỗi năm phát hiện chừng 20 trường hợp cho 100. 000 người. Như vậy ở Hoa Kỳ có khoảng nửa triệu bệnh nhân mắc bệnh Parkinson. Còn theo Berkelund và cộng sự (1989), tỷ lệ mắc toàn bộ cũng ở Hoa Kỳ là 133 cho 100. 000 người và lứa tuổi trung bình lúc khởi bệnh là 63. Hofman và cộng sự (1989) cho biết tỷ lệ mới phát hiện hàng năm là 11 cho 100. 000 người.

Ở Pháp, Gilles Fénelon (1993) cho biết tỷ lệ toàn bộ dao động từ 84 đến 187 cho 100. 000 người và tỷ

lệ mới phát hiện dao động từ 15 đến 24 cho 100. 000 người mỗi năm. Như vậy riêng ở Pháp có tới 70. 000 đến 100. 000 trường hợp.

Stanley Fahn (1955) cho rằng 80% các trường hợp có hội chứng Parkinson là bệnh Parkinson. Tuổi khởi phát trung bình cho cả hai giới là 55 và có thể xảy ra trong khoảng từ 20 đến 80 tuổi. Những trường hợp khởi bệnh trước lúc 20 tuổi được coi là hội chứng Parkinson thiếu niên với hình ảnh giải phẫu bệnh lý khác biệt về thoái hoá liềm đen và thường mang tính di truyền hoặc có thể do bệnh Huntington hay bệnh Wilson. S. Fahn cho rằng bệnh gặp nhiều ở nam hơn ở nữ với tỷ lệ là 3/2. Tỷ lệ toàn bộ khoảng 160/100. 000 và tỷ lệ mới phát hiện ước chừng 20/100.000 mỗi năm. Tuy nhiên cả hai tỷ lệ đó đều tăng theo lứa tuổi: ở tuổi 70 tỷ lệ toàn bộ ước khoảng 550/100.000 còn tỷ lệ mới phát hiện là 120/100. 000/ năm.

Những tài liệu gần đây nhất của Tổ chức WEMOVE ở Hoa Kỳ (2000) cho biết tỷ lệ toàn bộ là 57 - 371 cho 100.000 người còn ở Canada là 300/100.000. Mặt khác có từ 35 đến 42% trường hợp chưa được chẩn đoán. Còn tỷ lệ mới phát hiện cũng ở Hoa Kỳ và Canada dao động từ 5 đến 24 cho 100.000 người mỗi năm. WEMOVE cũng cho biết khoảng 4 - 10% trường hợp xảy ra trước 40 tuổi.

Tỷ lệ tử vong qua nghiên cứu tại 26 nước dao động từ 0, 5 đến 3, 8 cho 100. 000 người (Goldberg và Kurland, 1962). Theo Williams(1966) ở người

mắc bệnh Parkinson tỷ lệ tử vong là từ 33,3 đến 50%. Còn nghiên cứu của Nobrega và cộng sự (1967) tử vong thực sự do bệnh Parkinson qua nghiên cứu vi thể là 19%.

Người ta nhận thấy tỷ lệ mới phát hiện thấp nhất ở người châu Á và châu Phi; cao nhất ở người da trắng. Người da đen ở châu Phi có tỷ lệ mới phát hiện thấp hơn người da đen ở châu Mỹ. Tuy nhiên tỷ lệ toàn bộ các trường hợp có thể ở Lewy ở não người Nigeria cũng giống như ở não người phương Tây.

Một số nghiên cứu nhận định là bệnh nhân mắc bệnh Parkinson từ khi khởi phát đến khi qua đời có thời gian khoảng 15 năm; mặt khác những trường hợp không bị sa sút tâm trí và những bệnh nhân được dùng Levodopa có thể sống được lâu hơn. Ngoài ra tỷ lệ sống sót của bệnh nhân mắc bệnh Parkinson cũng cao hơn các bệnh nhân mắc chứng teo nhiều hệ và liệt trên nhân tiến triển.

Kurtzke và Goldberg (1988) thấy ở Hoa Kỳ các yếu tố nguy cơ có liên quan đến tử vong là chủng tộc (người da trắng mắc nhiều hơn người da đen), giới tính (nam mắc nhiều hơn nữ) và địa lý (phía Bắc có nhiều bệnh nhân hơn phía Nam). Ở Israel, Goldsmith và cộng sự (1990) cho rằng các hoá chất dùng trong nông nghiệp và nước uống có ảnh hưởng tới sự xuất hiện bệnh Parkinson. Marsden và Jenner (1987) đã nêu lên vai trò gây bệnh của chất 1 - methyn - 4 - phenyl - 1, 2, 3, 6 - tetra - hydropyridin (MPTP) ở người và loài linh trưởng.

Những người sinh ra trong thời kỳ đại dịch cúm ở châu Âu từ năm 1890 đến năm 1930 có nguy cơ cao bị mắc bệnh Parkinson (Mattock và cộng sự, 1988). Cũng ở Hoa Kỳ, Tanner (1989) thấy sự khởi phát sớm bệnh Parkinson có liên quan đến nơi cư trú tại vùng quê, tiếp xúc với hoá chất trừ sâu và nguồn nước sử dụng. Ngoài ra tiếp xúc với thủy ngân cũng có thể dẫn đến mắc bệnh (Ngim và Devathasan, 1989). Còn vai trò bảo vệ của thuốc lá là vấn đề đang còn tranh cãi.

Qua tất cả các số liệu trên có thể rút ra một nhận xét quan trọng là tỷ lệ mới phát hiện đối với chứng bệnh Parkinson cũng như bệnh Parkinson có liên quan chặt chẽ với tuổi già và thường tăng lên dần với dân số người cao tuổi. Bệnh Parkinson nguyên phát có thể chiếm từ 80 đến 85% các trường hợp có hội chứng Parkinson. Còn đối với các trường hợp hội chứng Parkinson nói chung cần đặc biệt chú ý đến nguyên nhân do thuốc an thần kinh vì thường có tỷ lệ cao từ 7 đến 9%. Hội chứng Parkinson do nguyên nhân mạch máu chiếm tỷ lệ tới 3%. Các trường hợp khác nhau như teo nhiều hệ (hội chứng Shy - Drager, thoái hoá thể vân - liềm đen, thoái hoá trám - cầu - tiểu não. . .) có tỷ lệ gần 2, 5% và liệt trên nhân tiến triển ước độ 1, 5%. Đặc biệt người ta đã không phát hiện được trường hợp mới nào của hội chứng Parkinson sau viêm não từ 1960 tới nay.

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH BỆNH HỌC

Trong nhóm bệnh lý ngoại tháp, bệnh Parkinson có liên quan đến rất nhiều vấn đề giải phẫu - lâm sàng, nguyên nhân - bệnh sinh, sinh lý - sinh hoá, dược lý - lâm sàng. Trong nửa thế kỷ qua, các tiến bộ về khoa học - kỹ thuật đã giúp giải đáp được các trọng tâm nêu trên và trên cơ sở đó đã góp phần nâng cao chất lượng điều trị cho các bệnh nhân. Tuy còn nhiều mặt chưa được rõ ràng nhưng những thành tựu đã được đạt được có thể coi là cơ sở rất quan trọng cho việc nghiên cứu bệnh Parkinson.

1. Cơ sở giải phẫu - sinh lý - sinh hoá

1.1. Giải phẫu

Vùng đáy não có một số đám chất xám quan trọng trong đó nhân đuôi (nucleus caudatus), nhân cùi (putamen) và nhân nhợt (pallidum) được gọi chung là các nhân vùng đáy hoặc các hạch đáy não (basal ganglia). Các nhân đó tạo thành thể vân (striatum). Thường người ta gắn liền nhân nhợt với liềm đen (locus niger) hay còn gọi là chất đen (substantia nigra) ở cuống não.

Nhân đuôi và nhân cùi (còn gọi là bèo xám) được gọi là vân mới (neostriatum) còn nhân nhợt (còn gọi là bèo nhợt) và liềm đen được gọi là vân cổ

(paleostriatum). Hệ thống vân - nhọt là một đơn vị chỉnh hợp và các thành phần cấu thành đều có liên hệ với nhau cũng như với các khu vực khác của não. Cùng với một số các cấu trúc khác ở tầng dưới vỏ, hệ vân - nhọt hợp thành hệ ngoại tháp từ đó toả ra những sợi tới đi đến tuỷ sống.

1.2. Sinh lý

Hệ ngoại tháp có vai trò quan trọng đối với các chức năng của cơ thể đặc biệt là trương lực cơ và tư thế của các chi. Vân cổ và vân mới đều chi phối động tác tự động nhưng vân cổ phụ trách động tác nguyên phát còn động tác thứ phát do vân mới phụ trách. Theo cổ điển nếu vân cổ bị tổn thương bị tổn thương sẽ sinh ra hội chứng Parkinson còn nếu vân mới bị xâm phạm sẽ xuất hiện các động tác bất thường như múa giật, múa vờn.

1.3. Giải phẫu bệnh lý

Các tổn thương trong bệnh Parkinson thường khu trú chủ yếu vào các cấu trúc có sắc tố ở thân não và nhất là liềm đen. Đối với các nguyên nhân khác ngoài bệnh Parkinson, các cấu trúc khác có thể bị tổn thương theo mức độ khác nhau.

Trong bệnh Parkinson, các tế bào thần kinh dopamin - lực có sắc tố melanin thần kinh sẽ thoái biến dần ở liềm đen và trong chất lưới lân cận. Tế bào thần kinh chủ yếu bị mất đi ở vùng bụng bên của phần đặc (pars compacta) và hậu quả về mặt đại thể là mất màu sắc tố đen. Ở các vùng dưới vỏ hiện tượng

khan hiếm tế bào xảy ra ít hơn đặc biệt ở nhân xanh và nhân đường giữa (raphe) là nguồn phóng chiếu serotonin - lực lan toả cũng như ở nhân đáy Meynert là nguồn chi phối cholin - lực của vỏ não.

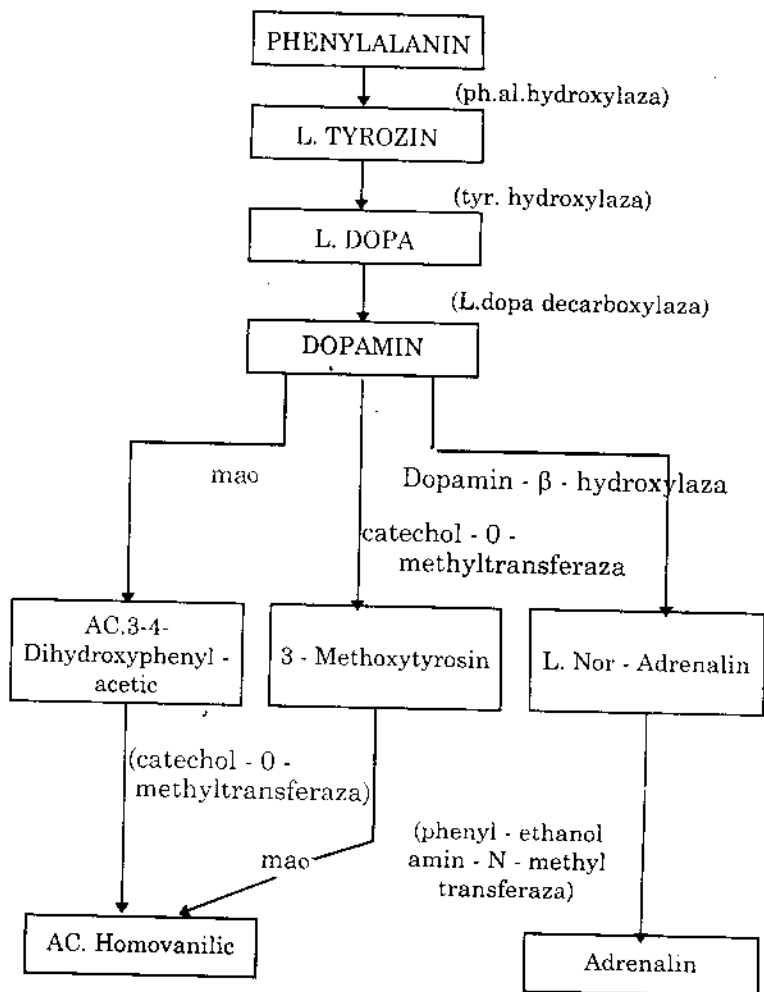
Phần lớn các trung khu giao cảm và cận giao cảm cũng đều bị tổn thương. Tuy nhiên các thành phần của trục vân - nhọt - đen không bị xâm phạm do đó thuốc Levodopa có thể phát huy tác dụng điều chỉnh hoạt động của các cấu trúc đó.

Các thể Lewy được coi là đặc trưng của bệnh nhưng không phải là đặc hiệu. Đó là các thể vùi trong tế bào thần kinh, dạng tròn ưa acid với một lõi có một quầng nhạt bao quanh. Người ta chưa biết rõ về cấu trúc hoá học của các thể Lewy; chỉ biết rằng thường gặp thể Lewy ở các tế bào thần kinh sống sót trong các khu vực tế bào thần kinh bị thoái hoá. Đôi khi còn thấy ở các khu vực giới hạn ở vỏ não, đặc biệt vùng thái dương. Ngoài thể Lewy, trong các hội chứng Parkinson sau viêm não còn có hiện tượng thoái hoá sợi thần kinh.

1.4. Sinh hoá

Đối với bệnh Parkinson, các thể Lewy thường xuất hiện trong các cấu trúc trung ương và ngoại biên là những nơi tổng hợp dopamin, nor - adrenalin hoặc adrenalin là các amin sinh học quan trọng đối với hoạt động truyền dẫn thần kinh.

Sự chuyển hoá của dopamin được minh hoạ qua sơ đồ dưới đây:



Ở người bình thường, Carlsson và cộng sự (1959) nhận thấy sự phân bố dopamin và nor - adrenalin trong não không đều nhau: dopamin thường tập trung nhiều nhất ở nhân đuôi và nhân cùi (bèo xẩm) cũng như ở nhân nhọt (bèo nhọt) và liềm đen. Ở não bệnh nhân, Ehringer và Hornykiewicz (1960) phát hiện thấy tỷ lệ dopamin bị suy giảm rất nhiều. Barbeau (1960) cũng thấy sự thải dopamin theo nước tiểu hạ thấp ở các bệnh nhân bị bệnh Parkinson. Nghiên cứu so sánh lượng Catecholamin và acid homovanilic trong não bình thường và não của bệnh nhân bị bệnh Parkinson, Theodore L. Sourkes (1971) nhận thấy như sau:

Các vùng của não	Dopamin		Ac. Homovanilic		Nor - Adrenalin	
	bình thường	Bệnh P.	bình thường	Bệnh P.	bình thường	Bệnh P.
Nhân đuôi	3,50	0,30	1,87	0,34	0,07	0,03
Nhân cùi	3,57	0,23	2,92	0,69	0,11	0,03
Cầu nhọt	0,30	0,14	1,73	0,56	0,09	0,11
Liềm đen	0,46	0,07	1,79	0,52	0,04	0,02
(đơn vị tính bằng microgram/gram mô tươi)						

Như vậy về mặt sinh hoá có thể định nghĩa bệnh Parkinson là một " hội chứng thiếu hụt dopamin ở thể vân".

Thực thể, triệu chứng vận động chậm chạp có liên quan chặt chẽ đến mức độ suy giảm chất dopamin nhiều hay ít. Người ta nhận thấy:

- Khi chưa có triệu chứng Parkinson, dopamin có thể bị giảm dưới 50%;

- Khi đã có biểu hiện của các triệu chứng, dopamin bị giảm tới 70%;

- Ở các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, dopamin bị giảm tới hơn 90%;

Ngoài dopamin, trong bệnh Parkinson còn có thể thấy rối loạn của nhiều chất truyền dẫn thần kinh khác như liệt kê dưới đây (theo Agid và cộng sự, 1987).

Rối loạn chất truyền dẫn thần kinh trong bệnh Parkinson

Chất truyền dẫn thần kinh	Vị trí ở não	Mức độ suy giảm
Dopamin	Nhân đuôi, nhân củi	trên 80%
Nor - adrenalin	Nhân accumbens, hồi cận khứu, vỏ não cingulum và khứu, hồi hải mã, hành khứu	50 - 70%
Serotonin	Vỏ não mới, vùng viền não trước	60%
Acetylcholin	Hạ khứu não, nhân trung gian, vận tặn	40 - 70%
Somatostatin	Vỏ não vùng trán, nhân đuôi, nhân củi, chất đen, hồi hải mã	50 - 60%
Cholecystokinin - 8	Vỏ não vùng trán, hồi hải mã	thay đổi ở các bệnh nhân sa sút
Chất P	Vỏ não	trên 60% ở bệnh nhân sa sút
Met - enkephalin	Liếm đen	30%
Leu - enkephalin	Liếm đen, nhân nhọt	30 - 40%
	Liếm đen, diện mái bụng	70%
	Nhân củi, nhân nhọt	30 - 40%
	Nhân nhọt, nhân củi	30 - 40%

Điều cơ bản trong bệnh Parkinson là sự rối loạn chức năng của các hạt nhân xám trung ương vùng đáy não. Ở đây cần chú ý tới vai trò quan trọng của các thụ thể dopamin - lực vì là nơi tác động của dopamin được giải phóng ra tại trước khớp thần kinh.

Thụ thể D_1 thường được dopamin kích thích nằm ở màng sau khe khớp thần kinh và gắn với hoạt tính của men adenylatcyclaza. Thụ thể D_1 có ở thể vân, và một số vị trí khác. Gien mã hoá cho thụ thể D_1 gắn liền với thể nhiễm sắc 5. Thụ thể D_2 thường do các chất đồng vận dopamin kích thích (như bromocriptin, piribedil), có mặt ở màng sau khe khớp thần kinh và cả ở trước khe khớp thần kinh. Các thụ thể này gắn với hoạt tính của men adenylatcyclaza. Thụ thể D_2 có hai trạng thái ái tính thấp và cao với các chất đồng vận. Gien của thụ thể D_2 ở nhiễm sắc 11.

Tại thể vân thụ thể D_1 và D_2 không được phân phối đồng đều trong các tập hợp tế bào thần kinh và điều đó nói lên tác dụng sinh lý phức tạp của dopamin. Một cách khái quát, các tế bào thần kinh ở thể vân phóng chiếu vào thể nhọt bên kích thích thụ thể D_2 và ức chế tác dụng của dopamin. Các tế bào thần kinh phóng chiếu vào thể nhọt giữa và liềm đen kích thích chủ yếu thụ thể D_1 và gây tác dụng kích thích dopamin. Các tế bào thần kinh trung gian cholin - lực có cả hai loại thụ thể. Qua thực nghiệm người ta thấy tác dụng điều trị tối đa đạt được khi kích thích đồng thời các thụ thể D_1 và D_2 ; lý tưởng nhất là kích thích mạnh D_1 và dựa vào kích thích vừa phải cũng như kéo dài D_2 .

Các nghiên cứu sinh học phân tử cũng đã phát hiện được các thụ thể dopamin D_3 , D_4 và D_5 . Các thụ thể đó khác biệt nhau về mặt cấu trúc, các chất truyền dẫn thứ hai, các chất gắn, phân bố trong não và vị trí của gen.

2. PHÂN LOẠI HỘI CHỨNG PARKINSON (theo S. Fahn, CD Marsden và J. Jankovic, 1996).

Có thể chia ra bốn nhóm lớn:

2.1. Hội chứng Parkinson nguyên phát

- Bệnh Parkinson
- Bệnh Parkinson thiếu niên

2.2. Thoái hoá nhiều hệ (hội chứng Parkinson bổ sung):

- Liệt trên nhân tiến triển
- Teo nhiều hệ
 - Thoái hoá liềm đen - thể vân
 - Teo trám - cầu - tiểu não
 - Hội chứng Shy - Drager
- Hội chứng Parkinson - sa sút - xơ cứng cột bên teo cơ ở Guam
- Thoái hoá hạch đáy vỏ não
- Teo nhân nhợt tiến triển

2.3. Hội chứng Parkinson di truyền

- Hội chứng Parkinson - loạn trương lực thiếu niên di truyền

- Bệnh thể Lewy tự thể trội
- Bệnh Huntington
- Bệnh Wilson
- Thiếu hụt ceruloplasmin di truyền
- Bệnh Hallervorden - Spatz
- Thoái hoá trám - cầu - tiểu não và gai - tiểu não
- Hội chứng Parkinson - sa sút - teo cơ gia đình
- Phức hệ teo cơ - hội chứng Parkinson - sa sút - mất ức chế
- Bệnh Gerstmann - Strausler - Scheinker
- Tăng sinh glia vỏ não gia đình tiến triển
- Hội chứng Parkinson - loạn trương lực gắn với thể nhiễm sắc X
- Vôi hoá hạch đáy não gia đình
- Bệnh thể ti lap tế bào kèm hoại tử thể vân
- Bệnh Lipofuscin dạng xerotic
- Hội chứng Parkinson gia đình kèm bệnh dây thần kinh ngoại vi
- Hội chứng tháp - Parkinson
- Bệnh hồng cầu gai thần kinh
- Bệnh nhiễm sắc tố sắt di truyền

2.4. Hội chứng Parkinson thứ phát (mắc phải, triệu chứng):

- *Do nhiễm khuẩn:* sau viêm não, suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), viêm não xơ cứng bán cấp, bệnh Creutzfeldt - Jakob, bệnh prion.

- Do thuốc: thuốc chẹn thụ thể dopamin (thuốc chống loạn thần, thuốc chống nôn), rezeppin, tetrabenazin, alpha - methyldopa, lithium, flunarizin, cinnarizin.

Do độc tố: MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂, cyanid, methanol, ethanol.

Do mạch máu: nhồi máu nhiều ổ, bệnh Binswanger.

Do chấn thương: bệnh não của đầu quyền Anh.

Các chứng bệnh khác: bất thường cận giáp trạng, thiếu năng giáp, thoái hoá gan - não, u não, bệnh cận ung thư, tràn dịch não có áp lực trong sọ bình thường, tràn dịch não không thông thương, rong trung não, hội chứng

Parkinson nửa người - teo nửa người, hội chứng Parkinson và run dẫn nạp từ ngoại vi, các bệnh do căn nguyên tâm lý.

3. SINH BỆNH HỌC

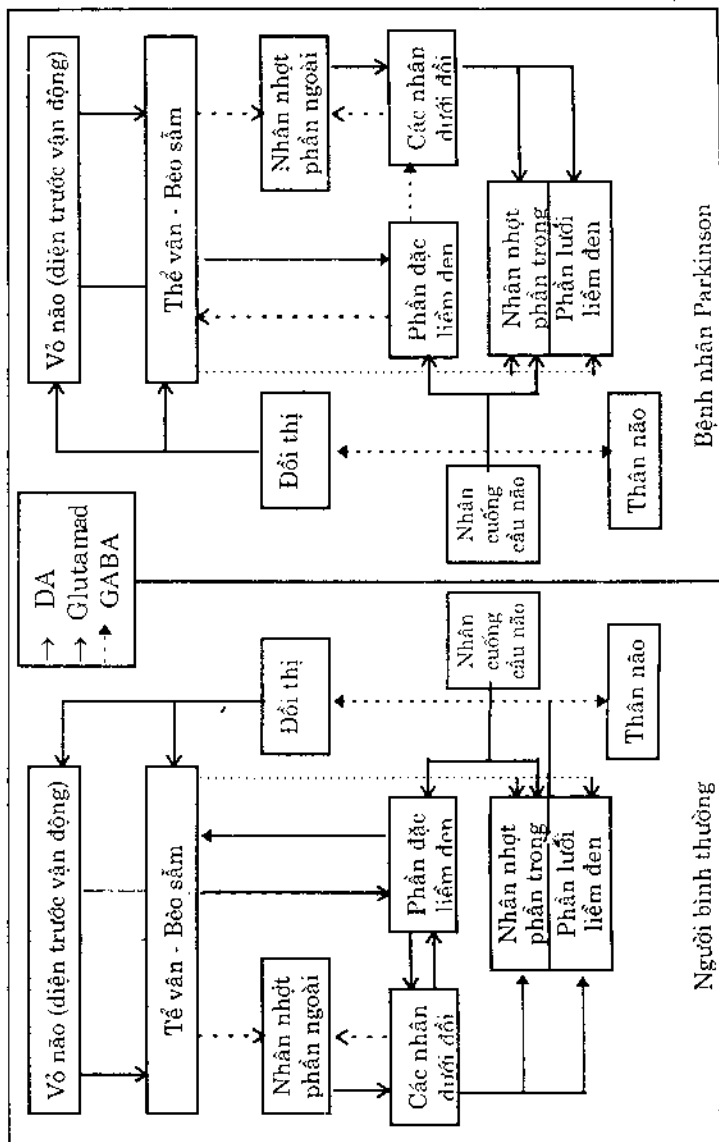
Như trên đã trình bày, các hạch đáy não gồm các thành phần có liên quan đến các đường truyền dẫn thần kinh là vỏ não - hạch đáy não và hạch đáy não - vỏ não. Các đường đó tách biệt nhau về mặt giải phẫu và chức năng.

Đường vận động bao gồm các vùng vận động trước trung tâm (diện 4 và 6, diện vận động phụ) và các vùng cảm giác sau trung tâm (diện 3a- b, 2 và 1)

Từ các diện đó các đường đi phóng chiếu đến vùng lưng ngoài của nhân cùi (bèo xâm) theo cách bố trí tương ứng với từng vị trí của cơ thể. Đường ra của nhân cùi tiếp với phần trong của nhân nhọt và phần dưới của liềm đen thông qua hai con đường khác nhau bắt nguồn từ các nhóm tế bào thần kinh riêng biệt của nhân cùi. Đường trực tiếp chỉ qua một khớp thần kinh đi từ nhân cùi đến phần trong nhân nhọt; trên đường này chất truyền dẫn thần kinh là GABA và cũng được gắn với chất P và dynorphin. Đường gián tiếp đi từ các tế bào thần kinh GABA - lực của nhân cùi và phóng chiếu đến phần ngoài nhân nhọt. Nhân này phát ra các xung thần kinh ức chế đi đến nhân dưới đồi thị. Từ đó các đường truyền dẫn có tác dụng kích thích mạnh đi đến phần trong nhân nhọt, phần lưới của liềm đen rồi lại đi tới nhân bụng và bên và phía trước đồi thị trên đường đi đến vỏ não trước diện vận động. Đường ra của hạch đáy não từ phần trong nhân nhọt và phần lưới của liềm đen đi đến đồi thị là các sợi thần kinh GABA - lực và do đó có tác dụng ức chế. Đường ra của các nhân vùng đáy cũng đi đến thân não. Phía trong nhân nhọt phóng chiếu các sợi thần kinh đến nhân cuống - cầu não và phần lưới liềm đen đưa xuống các xung động đến lỗi trên (colliculus superior) và mái liên cầu não. Các đường liên lạc ở thân não này có thể đóng vai trò quan trọng trong tạo tư thế và dáng bộ thông qua các đường truyền dẫn trong chất lưới ở tuỷ sống.

Sự mất các tế bào thần kinh dopamin - lực của phần đặc liềm đen gây giảm ức chế bình thường của con đường thể vân - liềm đen tới các tế bào thần kinh truyền dẫn qua trung gian của chất GABA - enkephalin; do đó làm gia tăng hoạt động của các tế bào thần kinh đó và sẽ gây ức chế quá mức phần ngoài nhân nhọt. Sự ức chế trương lực của phần ngoài nhân nhọt đối với nhân dưới đồi thị bị giảm. nhân dưới đồi sẽ gia tăng hoạt động trên mức bình thường sẽ gây kích thích phần trong nhân nhọt và phần lưới của liềm đen. Hoạt động quá mức của nhân dưới đồi và sự kích thích quá mức của các vị trí đích của các tế bào thần kinh truyền ra của nhân dưới đồi có thể được coi là các nét đặc trưng về sinh lý bệnh của hội chứng Parkinson.

Hoạt động của đường gián tiếp gia tăng như vậy dẫn đến sự gia tăng hoạt động của phần trong nhân nhọt và phần lưới liềm đen ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson. Một tác động tương tự lên phần trong nhân nhọt được tạo ra do sự giảm tác động ức chế của con đường trực tiếp. Sự kích thích quá mức của các tế bào thần kinh của phần trong nhân nhọt dẫn đến sự ức chế quá mức đồi thị và do đó làm giảm sự hoạt hoá đồi thị - vỏ não. Biểu hiện vận động chậm chạp trong bệnh Parkinson được giải thích là do giảm hoạt hoá vỏ não; còn các triệu chứng khác của bệnh có thể liên quan đến sự ức chế các trung khu ở thân não (Eduardo Tolosa, 1999).



Sơ đồ Đường truyền dẫn thần kinh hạch đáy

4. NGUYÊN NHÂN

Hiện nay có bốn giả thuyết lớn về nguyên nhân của bệnh Parkinson.

4.1. Phần lớn trường hợp không thấy rõ nguyên nhân

Tuy nhiên người ta chú ý tới:

Giả thuyết virus:

Diễn hình là các trường hợp xảy ra sau đại dịch viêm não mê ngủ von Economo - Cruchet 1915 - 1920 vì 70 - 80% các bệnh nhân viêm não đó có các di chứng giống như trong bệnh cảnh Parkinson. Còn đối với các trường hợp xảy ra sau viêm não Nhật Bản hoặc do giang mai cũng hiếm. Người ta không thấy có trường hợp bệnh nhân nào mới mắc viêm não mê ngủ từ năm 1960 tới nay.

Tự miễn:

Người ta đã cố gắng phát hiện được các kháng thể trong dịch não - tủy và huyết thanh của một số bệnh nhân mắc bệnh thứ phát sau một quá trình bệnh lý nhất định.

Sự lão hoá:

Thực ra không có vai trò quan trọng trong sinh bệnh. Tuy nhiên các tổn thương trong não gặp ở tuổi già cũng có thể là biểu hiện triệu chứng của bệnh Parkinson.

4.2. Di truyền

Có một số đặc điểm cần chú ý

- Tính chất di truyền của bệnh Parkinson rất hiếm và đến nay người ta vẫn chưa biết rõ về sự biến đổi của gen.

- Biến dị của gen alpha - synuclein (thể nhiễm sắc 4q) đã được biết đến ở một gia đình người Ý dòng họ Contursi và ở năm gia đình người Hy Lạp có đặc tính là tự thể trội.

- Người ta cũng đã ghi nhận có biến dị của gen Parkin ở thể thiếu niên tự thể ẩn.

- Các tài liệu cho rằng thể gia đình chiếm tỷ lệ 10%, chủ yếu là tự thể trội. Còn các trường hợp anh em sinh đôi có tỷ lệ thấp dưới 5%.

4.3. Môi trường

Nhiều độc tố khác nhau có thể liên quan đến bệnh cảnh Parkinson.

- Cổ điển là nhiễm độc nghề nghiệp với Mangan. Năm 1982, một số người nghiện ma túy ở California, Hoa Kỳ, dùng chất heroin tổng hợp đã bị nhiễm độc tố MPTP (1 - methyl - 4 - phenyl - 1, 2, 3, 6 - tetrahydropyridin) thấy có biểu hiện của hội chứng Parkinson.

MPTP cũng gây ra một hội chứng Parkinson nặng ở khỉ.

MPTP là độc tố ngoại lai còn độc tố nội sinh là chất tetrahydro - isoquinolein bêta - carbolin. Độc tố đó phân huỷ có tính chất chọn lọc đối với các tế bào thần kinh dopamin - lực của liềm đen với cơ chế tác động là ức chế chuỗi hô hấp của thể ti lạp.

Ngoài ra các chất thuốc trừ sâu có cấu trúc giống MPTP sử dụng ở các vùng nông thôn có thể gây ô nhiễm nguồn nước giếng tại địa phương nơi bệnh nhân cư trú.

Người ta cũng nêu lên tỷ lệ mắc bệnh Parkinson thấp ở người nghiện thuốc lá và giải thích là do có tương tác của chất nicotin đối với chuyển hoá của dopamin cũng như tác dụng chống oxy - hoá của oxyd carbon. Tuy nhiên những thể bệnh Parkinsson ở người hút thuốc cũng không thấy nhẹ hơn so với người không hút thuốc.

Một số nghiên cứu cũng đã cho biết hội chứng Parkinson có thể xảy ra ở người nghiện rượu hoặc xuất hiện khi cai rượu.

Năm 1990, Struck và cộng sự thông báo tỷ lệ mắc tai biến mạch máu não và nhồi máu cơ tim thấp hơn ở các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson. Tuy vậy Levine và cộng sự (1992) lại cho rằng các tỷ lệ đó không có gì khác biệt nhau.

Tóm lại, như vậy hiện nay có bốn giả thuyết và phần lớn người ta chú trọng nhiều tới sự kết hợp giữa các nguyên nhân di truyền với hoàn cảnh môi

trường. Nếu như các yếu tố về tiền sử gia đình đã được phát hiện cũng như các đặc điểm về tuổi già và vấn đề anh em sinh đôi đồng hợp tử có bệnh Parkinson sớm khởi phát đã được khẳng định thì các yếu tố môi trường là những yếu tố nguy cơ rất khả nghi. Các yếu tố đó bao gồm các chất diệt cỏ, các thuốc trừ sâu, các kim loại nặng, nơi cư trú tại khu vực nông thôn, gần khu vực nông nghiệp, sử dụng nước giếng và tiền sử bị chấn thương đầu nhiều lần cần được điều tra thận trọng đối với tất cả các trường hợp nghi mắc bệnh Parkinson.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG BỆNH PARKINSON

Trong tác phẩm nổi tiếng "Tiểu luận về bệnh liệt rung" (An essay on the shaking palsy) viết năm 1917, James Parkinson đã mô tả dưới thuật ngữ "Liệt rung" một tập hợp các chứng bệnh cùng có những đặc tính chung là: run khi nghỉ, dáng đi gia tốc, tư thế gấp thân, nói khó, nuốt khó, mất ngủ và táo bón dai dẳng. Bước sang thế kỷ XX, tác giả cuốn sách bách khoa về thần kinh học Kinnier Wilson năm 1940 đã chia ra ba nhóm bệnh Parkinson chính là sau viêm não, do xơ cứng động mạch và nguyên phát. Cho tới năm 1991, A. E. Lang đã kiểm kê được 50 biến thể lâm sàng của hội chứng Parkinson.

Có thể nói rằng cơ sở xuất phát của các bệnh cảnh đa dạng trên chính là từ một khu vực rất phức tạp của não bao gồm nhân đuôi, nhân cùi, nhân nhọt, nhân dưới đồi thị, liềm đen cùng với các chất truyền dẫn thần kinh và các thụ thể của các chất đó. Và như vậy chỉ xét nghiệm giải phẫu bệnh lý sau khi bệnh nhân tử vong mới có thể giúp cho xác định được nguyên nhân chính của các hội chứng Parkinson. Tuy nhiên đối với mọi bệnh nhân trong mọi trường hợp, các biểu hiện lâm sàng vẫn là cơ sở rất quan trọng giúp cho người thầy thuốc hướng tới vị trí của các tổn thương ở não.

Hội chứng Parkinson / bệnh Parkinson bao gồm rất nhiều triệu chứng đặc sắc mô tả sau đây.

1. TRIỆU CHỨNG CƠ BẢN

1.1. Hội chứng run

Run là những động tác bất thường, không hữu ý, là sự co nhịp nhàng luân chuyển của một nhóm cơ nhất định và các cơ đối động tương ứng. Run thường thấy rõ ở đầu ngón - đầu ngón tay, bàn tay, bàn chân, cũng có thể ở cả mặt - đặc biệt ở môi nhất là môi dưới, ở lưỡi khi bệnh nhân thè lưỡi ra; có khi run cả hàm dưới và cằm. Run ở ngón chỉ xuất hiện khá sớm rồi dần dần lan lên gốc chi và thường khu trú ở một bên cơ thể trong những năm đầu của bệnh. Hiện tượng run thường khởi phát lặng lẽ, âm thầm, có thể chỉ thấy ở ngón chân hoặc ngón tay, thậm chí có khi chỉ rõ ở riêng ngón tay cái.

Đây là một loại run nhỏ, vụn với tần số khoảng 4 - 8 lần trong một giây nhưng cũng có thể nhanh hơn. Nếu run ở đầu ngón tay thì giống như động tác viên thuốc, rắc đường, rắc muối, cuộn thuốc lá, ở chân thì như là động tác gõ nhịp.

Một đặc tính khác ở đây là những run của tư thế nửa nghỉ vì khi làm động tác hữu ý không run và khi nghỉ ngơi thoải mái cũng không run. Tuy nhiên dù nhất thời có thể hết run hoặc không run thì chỉ một lát sau lại thấy run tái diễn cũng như khi bệnh nhân ngủ không run nhưng khi xúc cảm run sẽ tăng lên rõ rệt. Tính chất diễn biến thay đổi này của run rất quan trọng trong lâm sàng.

Người ta thấy run thường bắt đầu ở một bàn tay rồi tiếp tới ở cẳng chân cùng bên. Có khi nơi khởi phát run tương ứng với vị trí khu trú của một chấn thương cũ ví dụ nơi gãy xương tay, chân. Ít lâu sau sẽ run lan sang bàn tay bên đối diện và sau cùng lan xuống cẳng chân đối diện. Những trường hợp có biểu hiện khu trú ở nửa người thường tiến triển chậm. Cũng có trường hợp hiếm gặp bệnh nhân hoàn toàn không bị run chút nào.

1.2. Hội chứng tăng trương lực:

Đây là những triệu chứng quan trọng nhất của bệnh Parkinson. Trương lực cơ tăng quá mức thường thấy ở các cơ chống đối với trọng lực do đó khi đứng bệnh nhân thường phải cố gắng giữ mình trong một tư thế nào vững nhất, đó là tư thế nửa gập. Nét cơ bản của tăng trương lực ở đây là tăng phản xạ tư thế: khi đã có một tư thế nào đó thì khó buông thả ra. Sờ nắn bóp cơ bao giờ cũng thấy cứng và căng.

Mức độ co doãi của bắp cơ cũng giảm nhiều, có thể thấy rõ khi làm các động tác bị động; ở một chi nhất định nào đó hiện tượng cường lại động tác bị động xảy ra đều nhau đối với các cơ đồng lực. Biểu hiện lâm sàng thường rõ nhất đối với vận động ở các khớp lớn ví dụ khuỷu tay. Đây cũng là nét khác biệt đối với co cứng do tổn thương bó tháp vì trong co cứng trương lực cơ tăng đối với các cơ gập ở tay và các cơ duỗi ở chân. Cũng do tăng phản xạ tư thế và giảm độ co doãi nên có thể sinh ra "hiện tượng bánh

răng "thường thấy rõ ở khuỷu tay. Và đối với các động tác nói chung, mặc dầu đã có sẵn một tư thế nào nhất định ta vẫn có thể tạo cho bệnh nhân một tư thế mới và nhất là giữ lại được tư thế mới này; đó là triệu chứng "dễ uốn như sáp". Hiện tượng "bánh răng" dễ phát hiện khi bệnh nhân có biểu hiện run kèm theo căng cứng cơ nặng.

Tóm lại trong bệnh Parkinson, hiện tượng tăng trương lực cơ có tính chất tạo hình của ngoại tháp cần được đặc biệt chú ý và triệu chứng sớm nhất có thể phát hiện được chính là căng cứng. Căng cứng góp phần làm cho biểu hiện giảm động tác trở nên trầm trọng hơn cũng như chi phối tới sự phối hợp động tác và cả sự điều chỉnh tư thế.

1.3. Hội chứng giảm động tác:

Con người là một sinh vật thường xuyên có động tác dù chỉ là những động tác nhỏ nhất nhất; đó là những động tác hỗn nhiên. Bên cạnh đó còn có những động tác tự động bẩm sinh như chớp mắt, ngáp, nhai, nuốt; những động tác biểu lộ cảm xúc ở vẻ mặt, chân tay, cử chỉ và những động tác phối hợp ví dụ vung tay khi đi. Ở bệnh nhân nói chung các động tác tự động nguyên phát này mất đi hoặc bị rối loạn trở ngại lớn, do đó dáng bộ sống sờ, bất động, không có động tác hỗn nhiên. Vẻ mặt như người mang mặt nạ, ít chớp mắt tuy nhiên riêng đôi mắt vẫn còn linh hoạt. Bệnh nhân nhai, nuốt chậm chạp; ngáp, cười, khóc cũng bị trở ngại khó khăn vô cùng. Nhìn chung vẻ mặt chẳng biểu lộ một cảm xúc

nào. Đối với những cử chỉ thì một mặt động tác hồn nhiên không có, mặt khác động tác tự động cũng mất hoặc ít đi.

Đối với các động tác tự động thứ phát, nói chung không mất một động tác nào cả nhưng mọi động tác đều bị trở ngại chậm chạp. Khi đi thì khởi động rất chậm, có khi do dự khá lâu. Lúc đã bước thì đi rất nhanh như chạy theo trọng tâm của mình vì tư thế cơ thể là tư thế nửa gập và tay không ve vẩy. Đã đi rồi muốn dừng lại không được và rất khó kết thúc động tác cho nên cũng có lúc tự dừng lại được nhưng cũng có lúc bị va vào tường. Lời nói bắt đầu chậm chạp, mất âm điệu; có trường hợp bệnh nhân nói cũng như đi và nói rất nhanh. Khi viết cũng như khi đi, khởi đầu chậm chạp ngập ngừng, chữ viết ngày càng nhỏ đi. Các động tác khác như ăn, đan len v. v. cũng rất chậm.

Đối với các động tác hữu ý, trước hết là thiếu sự phát huy động tác. Một mặt sự khởi động chậm chạp, các động tác hữu ý chậm chạp và động tác cũng thiếu hồn nhiên. Hơn nữa động tác càng hữu ý bao nhiêu thì càng bị cản trở bấy nhiêu; động tác có thể bị ngắt quãng hoặc ngừng lại thể hiện tính thiếu nhịp nhàng trong vận động. Mặt khác do ảnh hưởng của cảm xúc có thể lại diễn ra các động tác nghịch thường. Thông thường bệnh nhân ít bị xúc cảm nhưng nếu bị xúc động mạnh mẽ như vui mừng hoặc giận dữ thì sẽ có động tác rất linh hoạt ví dụ có thể có cơn nói nhiều hoặc định hình ngôn ngữ. Đặc

biệt trong một số trường hợp bệnh nhân có hiện tượng đứng ngồi không yên.

Giảm động là một nhóm triệu chứng khá phức tạp; trên lâm sàng có khi chỉ thấy hội chứng này mà không thấy kèm theo căng cứng và run.

2. CÁC TRIỆU CHỨNG KHÁC

2.1. Rối loạn cảm giác

Trong bệnh Parkinson cảm giác khách quan không bị rối loạn. Trái lại bệnh nhân thường có nhiều loạn cảm và đau đớn linh tinh. Chính căng cứng cơ và loạn cảm thường đưa đến những hiện tượng đứng ngồi không yên.

Ngoài ra nhiều trường hợp không chịu được nóng bức.

2.2. Rối loạn phản xạ:

Các phản xạ gân thường nhạy. Phản xạ mũi - mi rất tăng. Nói chung không có dấu hiệu Babinski nhưng nếu thấy xuất hiện dấu đó ở một bên thì có thể do nguyên nhân khác.

2.3. Triệu chứng mắt

Trong bệnh Parkinson không có rung giật nhãn cầu. Dấu hiệu này thường thấy trong teo trám - cầu - tiểu não kèm với các triệu chứng tiểu não khác. Những biểu hiện khác như co mi mắt hoặc cơn quay mắt có thể gặp ở bệnh nhân có tiền sử viêm não.

2.4. Rối loạn thực vật

Bệnh nhân có thể có triệu chứng nhỏ như ra nhiều mồ hôi, tiết nhiều nước bọt, tăng tiết tuyến bã, táo bón, phù và tím tái ngón chi.

2.5. Hiện tượng tâm thần

Nói chung các chức năng trí tuệ vẫn tốt và không có biểu hiện gì của sa sút tuy nhiên hoạt động tâm thần thường chậm chạp. Cũng có khi rối loạn tình cảm nhất là những phản ứng trầm cảm.

3. CÁC THỂ LÂM SÀNG KHÁC

Cổ điển đã mô tả rất nhiều loạn chứng của tầng dưới vỏ khá linh tinh phức tạp như:

1. Rối loạn trương lực tư thế thường có biểu hiện khu trú ở một cánh tay hoặc chỉ ở cổ nhưng có khi cả ở thân.
2. Các động tác bất thường từ giật cơ, múa giật cho đến những cơn kéo người bệnh nhân xuống như kiểu vái chào.
3. Các rối loạn ở mắt - tiểu não - tiền đình như mi mắt chớp luôn luôn, mất động tác giao nhãn cầu, cơn quay mắt phối hợp với cơn quay đầu...
4. Ngoài ra trong bệnh viêm não von Economo cũng như các bệnh viêm não khác đều có những thể lâm sàng đặc biệt riêng gặp ở thiếu nhi. Trong các trường hợp đó bao giờ cũng có rối loạn tác phong tính tình và nhất là ngừng phát triển các chức năng tâm trí.

MỘT SỐ XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG

Cho đến nay, chẩn đoán bệnh Parkinson vẫn chủ yếu dựa trên bệnh sử và thăm khám lâm sàng. Tuy nhiên trong thực hành không thể nào bỏ qua các xét nghiệm cơ bản về mặt huyết học, sinh hoá, vi sinh, X quang thường qui, v. v. Kết hợp các tư liệu lâm sàng và các kết quả xét nghiệm thông thường rất cần thiết để loại trừ các nguyên nhân quan trọng khác như tai biến mạch máu não, chấn thương sọ não, u não, nhiễm khuẩn, nhiễm độc. Dưới đây sẽ đề cập đến một số phương pháp và kỹ thuật hiện đang được ứng dụng trên thế giới nhằm phục vụ cho chẩn đoán cũng như nghiên cứu.

Ghi điện não,

Tuy không phải là một xét nghiệm đặc hiệu điện não đồ vẫn có thể cung cấp một hình ảnh chung liên quan đến hoạt động sinh lý cơ bản của não. England và cộng sự (1951), Sirakov và Mezan (1963) cũng như Soikkeli và cộng sự (1991) đều cho biết ở bệnh nhân Parkinson có những biến đổi lan toả không đặc hiệu, đặc biệt là sự xuất hiện các nhịp cơ bản chậm ở phía sau cũng như tăng hoạt động theta và delta. Các tác giả còn nhấn mạnh đến hiện tượng nhịp ưu thế ở phía sau là một biểu hiện của nhiễu do run ở đầu bệnh nhân.

Ngoài phương pháp ghi điện não thông thường, người ta còn có thể tiến hành ghi điện não vồng mạc và ghi điện não từ.

Chụp cắt lớp vi tính não

Có thể phát hiện tình trạng teo não, vôi hoá ở não nhưng không có giá trị quyết định đối với bệnh Parkinson. Điều quan trọng là qua kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh này có thể xác định các bệnh lý mạch máu não phổ biến như nhồi máu não, chảy máu não, nhồi máu ổ khuyết v.v...

Chụp cộng hưởng từ não

Phương pháp này có thể cho thấy teo phần đặc của liềm đen đối với bệnh Parkinson; còn trong teo nhiều hệ sẽ thấy chủ yếu teo ở thân não.

Xét nghiệm dịch não - tuỷ

Theo Javóy-Agid F. và cộng sự (1984), có hiện tượng giảm nồng độ acid homovanilic là chất chuyển hoá chính của dopamin và tyrosin-hydroxylaza là men tham gia vào quá trình tổng hợp dopamin và một đồng yếu tố của men này là chất tetrahydrobiopterin.

Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh chức năng

- *Chụp cắt lớp phát điện tử dương (PET) với F-dopa*: giúp nghiên cứu tình trạng của các tế bào thần kinh dopamin - lực ở liềm đen.

- *Chụp cắt lớp vi tính phát photon đơn (SPECT) với chất iodin 123 - 2 beta carbomethoxy - 3 beta - (4 - iodophenyl) tropane* cho thấy có sự giảm hấp thu ở nhân cùi hơn nhân đuôi.
- *Chụp cắt lớp phát điện tử dương với chất (11C) raclopride hoặc chất (11C) methyl - spiperone* giúp nghiên cứu các thụ thể dopamin ở thể vân.
- *Chụp cắt lớp vi tính phát photon đơn với chất (123I) iodobenzamide* cho thấy sự tăng hấp thu ở nhân cùi đối với bệnh nhân mắc bệnh Parkinson chưa được điều trị. Khi đã được điều trị thì sự hấp thu đó được bình thường trở lại và cũng có thể bị giảm đi trong quá trình diễn biến của bệnh.
- *Chụp cắt lớp phát điện tử dương với chất (11C) diprenorphine* cho biết về các thụ thể opiat ở thể vân: thường thì sự hấp thu đó bình thường nhưng đối với bệnh nhân có biểu hiện loạn động sẽ thấy giảm hấp thu.
- *Chụp cắt lớp phát điện tử dương với chất (18F) fluorodeoxyglucose* là kỹ thuật nghiên cứu chuyển hoá của não cho phép thấy được chuyển hoá khu vực bình thường. Mặt khác có thể cho thấy sự tương phản khu vực với đặc điểm là sự mất cân xứng chuyển hoá ở các hạt nhân đáy và đồi thị.

- *Quang phổ chụp cộng hưởng từ với chất $1H$ đánh dấu đối với chất đánh dấu N-acetyl-aspartat cho thấy các mức độ bình thường ở thể vân thường được sử dụng để nghiên cứu sự toàn vẹn của tế bào thần kinh và chuyển hoá. Kết quả cho thấy có hiện tượng giảm ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson chưa được điều trị và sau điều trị sẽ thấy trở về mức bình thường. Đặc biệt kỹ thuật này cho phép chẩn đoán phân biệt bệnh Parkinson với liệt trên nhân tiến triển và thoái hoá vỏ não - hạch đáy não.*

Ngoài ra còn phải kể tới các kỹ thuật nghiên cứu sử dụng các chất đánh dấu di truyền.

Trắc nghiệm tâm lý

Để lượng giá tình trạng tâm trí của bệnh nhân người ta thường sử dụng phương pháp kiểm tra trạng thái tâm trí của Folstein cũng như các trắc nghiệm tâm lý phổ biến khác.

Ghi điện cơ và các điện thế khêu gọi

Tuy đây không phải là một xét nghiệm quan trọng đối với chẩn đoán bệnh Parkinson nhưng tuỳ theo bệnh cảnh lâm sàng có khi cũng cần phải tiến hành ghi điện cơ cho bệnh nhân. Những máy hiện đại thường được trang bị kèm theo các dụng cụ để nghiên cứu các điện thế khêu gọi.

CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG

1. NGUYÊN TẮC CHẨN ĐOÁN

Có thể đề ra ba nguyên tắc quan trọng đối với chẩn đoán bệnh Parkinson:

Nguyên tắc thứ nhất:

Phải nắm vững các triệu chứng cơ bản của bệnh. Barbeau (1984) nhấn mạnh tới bốn triệu chứng cổ điển nguyên phát là : run, căng cứng cơ, giảm động và rối loạn điều chỉnh tư thế.

Nguyên tắc thứ hai:

Phải áp dụng các nghiệm pháp để phát hiện các triệu chứng nguyên phát chìm ẩn kín đáo.

Thực tế cho thấy có trường hợp mắc bệnh đã lâu nhưng thăm khám lâm sàng không thấy run, không giảm động, cũng không rối loạn tư thế nên cần phải có kỹ thuật và kỹ năng trong thăm khám để có thể làm lộ rõ các triệu chứng tiềm tàng nói trên.

Nguyên tắc thứ ba:

Phải cảnh giác trước các triệu chứng ít gặp.

Ba vấn đề cần chú ý :

Trước hết là đối với các triệu chứng phụ thêm vào triệu chứng cơ bản. Ví dụ bệnh nhân mắc bệnh

Parkinson có dáng đi chậm, bước nhỏ; bệnh nhân bị xơ cứng động mạch đi rụt rè; còn bệnh nhân bị teo trầm - cầu - tiểu não thường đi dạng chân đế. Hiện tượng hạ huyết áp và các rối loạn thực vật thường không bao giờ nặng trong bệnh Parkinson nhưng nếu có biểu hiện nặng thì cần chú ý tới hội chứng Shy-Drager hoặc teo nhiều hệ nhân xám.

Vấn đề thứ hai là sự biến đổi của các triệu chứng nguyên phát. Ví dụ thông thường đầu bệnh nhân Parkinson ít bị run trừ khi đó là hậu quả của run nặng toàn thân; trong tổn thương nhân đỏ hoặc bệnh run gia đình, đầu bệnh nhân sẽ lắc ngang; còn trong giang mai thần kinh hoặc bệnh Wilson sẽ thấy run theo kiểu gập đầu. Đối với căng cứng cơ cũng cần phân biệt với viêm khớp vai và đối với giảm động cũng cần loại trừ thiếu năng giáp hoặc trầm cảm.

Vấn đề thứ ba là một số đặc điểm trong bệnh sử.

Bệnh Parkinson thường khởi phát vào khoảng từ 40 đến 70 tuổi với đỉnh cao ở lứa tuổi 60. Tỷ lệ khởi phát trước 30 tuổi rất hiếm; tuy nhiên có một số trường hợp là các thể khởi phát sớm, xảy ra ở tuổi 45-54. Một số yếu tố thuận lợi gây phát sinh bệnh là chấn thương nhất là các chấn thương nhiều lần vào đầu, xúc động, bị lạnh, mệt nhọc. Tỷ lệ có yếu tố gia đình là 5% (Adams và Victor, 1985). Cần chú ý là 85% các trường hợp hội chứng Parkinson thường là bệnh Parkinson nguyên phát.

2. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG

Cần chú ý đến các dấu hiệu và triệu chứng sớm.

2.1. Các đặc tính chủ yếu:

- Run khi nghỉ ngơi
- Vận động chậm chạp
- Trạng thái căng cứng
- Tư thế bất an .

2.2. Các đặc điểm khác gồm:

- Chữ viết nhỏ dần
- Vẻ mặt không biểu hiện (như mang mặt nạ)
- Hoạt động chậm dần trong đời sống hàng ngày
- Khi đi ít ve vẩy tay
- Dáng đi kéo lê chân, gập thân cúi người.

2.3. Các triệu chứng phụ khác :

- Khi ngồi khó đứng dậy
- Khi nằm khó trở mình
- Khi nói phát âm yếu
- Chảy nhiều nước rãi
- Mất khứu giác
- Loạn trương lực bàn chân.

2.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa vào

- Hai trong số ba triệu chứng, nhất là run khi nghỉ và vận động chậm.

- Không thấy có nguyên nhân khác như do thuốc an thần, do rối loạn chuyển hoá.
- Chẩn đoán khẳng định cuối cùng phải dựa vào xét nghiệm vì thể phát hiện thấy:
 - Mất sắc tố ở liềm đen.
 - Mất tế bào thần kinh.
 - Có thể Lewy ở liềm đen.

2.5. Chẩn đoán phân biệt đối với thể không điển hình (hội chứng Parkinson) cần chú ý tới các đặc điểm như:

- Bệnh khởi phát sớm hoặc tiến triển nhanh đến sa sút.
- Quá trình tiến triển nhanh.
- Liệt chức năng nhìn do tổn thương trên nhân.
- Dấu hiệu tổn thương tế bào thần kinh vận động phía trên: dấu hiệu Babinski, phản xạ gân xương tăng.
- Có dấu hiệu tiểu não.
- Tiểu tiện không tự chủ.
- Hạ huyết áp tư thế triệu chứng.

3. TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN THEO NGÂN HÀNG NÃO CỦA HỘI BỆNH PARKINSON VƯƠNG QUỐC ANH (1992)

Bước 1: Chẩn đoán hội chứng Parkinson.

Bệnh nhân có triệu chứng vận động chậm chạp và có ít nhất một trong các triệu chứng sau:

- Căng cứng cơ;
- Run khi nghỉ với tần số 4-6Hz;
- Tư thế dao động (không do các rối loạn nguyên phát có nguồn gốc thị giác, tiền đình, tiểu não hoặc cảm thụ bản thể).

Bước 2: Chẩn đoán loại trừ bệnh Parkinson.

Bệnh nhân không có tiền sử của các chứng bệnh sau:

- Tai biến mạch máu não nhiều đợt kèm theo các triệu chứng giống như Parkinson tăng dần theo kiểu bậc thang;
- Chấn thương đầu nhiều lần;
- Viêm não đã được xác định chẩn đoán;
- Có cơn quay mắt;
- Các triệu chứng xuất hiện khi đang điều trị bằng thuốc an thần kinh;
- Nhiều người trong gia đình cũng mắc bệnh;
- Bệnh thuyên giảm kéo dài;
- Tính chất tổn thương ở một bên tiếp tục kéo dài sau ba năm;
- Liệt trên nhân tiến triển;
- Có các dấu hiệu tiểu não;
- Các triệu chứng thực vật xuất hiện sớm và ở mức độ nặng;
- Sa sút trí tuệ xuất hiện sớm và nặng kèm theo các rối loạn trí nhớ, ngôn ngữ, lời nói và điều phối;
- Có dấu hiệu Babinski;

- Có u não hoặc tràn dịch não thông não thất-ống tủy sống trên phim chụp cắt lớp vi tính;
- Không đáp ứng với liều cao của Levodopa (nếu đã loại trừ hội chứng kém hấp thu);
- Tiếp xúc với chất MPTP.

Bước 3: Chẩn đoán quyết định bệnh Parkinson.

- Bệnh nhân có ít nhất ba trong số các tiêu chuẩn sau:
- Bệnh khởi đầu với các triệu chứng tổn thương một bên.
- Run khi nghỉ.
- Tiến triển từ từ.
- Nửa cơ thể nơi bắt đầu xuất hiện bệnh luôn bị ảnh hưởng nặng nhất.
- Đáp ứng tốt với Levodopa (70-100%).
- Loạn động nặng kiểu múa vờn do Levodopa.
- Đáp ứng với Levodopa trong 5 năm hoặc lâu hơn.
- Bệnh cảnh lâm sàng kéo dài 10 năm hoặc lâu hơn.

4. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN THEO HOEHN VÀ YAHR (1967)

Giai đoạn 0:

Không có dấu hiệu Parkinson

Giai đoạn I:

Có các dấu hiệu ở một bên cơ thể nhưng chức năng không bị suy giảm hoặc chỉ bị rất tối thiểu.

Giai đoạn II:

Có các dấu hiệu với tư thế ở một bên gây suy giảm chức năng (bị tổn thất) ở mức độ nào đó nhưng không bị mất thăng bằng.

Giai đoạn III:

Có triệu chứng cả hai bên với tư thế không vững (mất thăng bằng) nhưng bệnh nhân vẫn tự chủ được trong hoạt động tuy có bị hạn chế.

Giai đoạn IV:

Bị suy giảm chức năng (bị tổn thất) nặng nhưng vẫn có thể đi đứng được không cần phải hỗ trợ; đã mất tự chủ rõ rệt.

Giai đoạn V:

Bệnh nhân phải ngồi xe lăn hoặc nằm tại giường, không còn tự chủ được.

5. LƯỢNG GIÁ TRIỆU CHỨNG THEO THANG THỐNG NHẤT ĐÁNH GIÁ BỆNH PARKINSON (UPDRS)

Năm 1987 các tác giả S.Fahn, R.L.Elton và cộng sự đã đề xướng sử dụng Thang Thống Nhất Đánh Giá Bệnh Parkinson để xác định các triệu chứng và lượng giá độ nặng nhẹ của bệnh Parkinson. Thang này đo được nhiều bình diện và nhằm xem xét sáu yếu tố là:

- Cử động của các chi; vận động chậm chạp; căng cứng cơ.
- Độ vững chãi của cơ thể; dáng đi và cử động chung.
- Khả năng của chức năng.
- Biểu hiện run.
- Sự tiếp xúc; cách biểu lộ.
- Vận động chi và dáng đi.

Thang có nhiều phần và có thể sử dụng riêng biệt:

Phần I:

Đánh giá đặc tính tâm trí của bệnh nhân Parkinson bao gồm tác phong và khí sắc.

Phần II:

Liên quan đến các hoạt động hàng ngày phụ thuộc vào các động tác của cơ thể (nuốt...) và các tương tác với môi trường (mặc áo quần, gấp thức ăn, vệ sinh cá nhân, đi đứng) gồm 13 tiết mục; mỗi tiết mục được chấm điểm từ 0 (bình thường) đến 4 (kém).

Phần III:

Lượng giá hoạt động vận động chi tiết gồm 27 tiết mục bao gồm biểu lộ vẻ mặt, lời nói, hình thái của động tác bàn tay (nắm, mở bàn tay, run, gõ ngón tay, liên động sấp - ngửa bàn tay), hình thái của chân (dáng đi, lanh lẹ) và tư thế chung cùng tốc độ vận động. Mỗi tiết mục được chấm điểm từ 0 đến 5.

Phần IV:

Xác định biến chứng của điều trị.

6. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Trong chẩn đoán lâm sàng trọng tâm là phân biệt bệnh Parkinson với các hội chứng Parkinson do các nguyên nhân khác.

6.1. Hội chứng Parkinson sau viêm não

Từ năm 1930 tới nay hầu như không còn thấy trường hợp nào sau vụ dịch viêm não mê ngủ của von Economo; đặc biệt từ năm 1960 không phát hiện được trường hợp mới nào cả.

Đối với các viêm não virus khác, chủ yếu là viêm não Nhật Bản, cũng ít gặp hội chứng Parkinson. Mặt khác hội chứng Parkinson sau viêm não Nhật Bản cũng thường thoái triển nhanh sau điều trị.

Rất hiếm trường hợp hội chứng Parkinson nào thực sự do giang mai.

6.2. Tràn dịch não với áp lực trong sọ bình thường

Biểu hiện lâm sàng có thể giống bệnh cảnh Parkinson đặc biệt là triệu chứng bất an về dáng bộ và tư thế của bệnh nhân, thậm chí đôi khi cũng thấy cả vận động chậm chạp. Nhưng ở các trường hợp đó lại không thấy có các triệu chứng như tư thế cứng đờ, run khi nghỉ, động tác xen nhau lẫn lộn thiếu tính nhịp nhàng, khởi động chậm chạp. Mặt khác có thể thấy sa sút tâm trí, đại dầm.

6.3. Run tuổi già (lão suy):

Thường gặp ở người trên 70 tuổi (5 - 10%). Với tần số khoảng 8 - 12Hz, run xuất hiện khi bệnh nhân làm một động tác nào đó hoặc khi phải duy trì ở một tư thế nhất định nhưng không xảy ra lúc nghỉ ngơi. Có thể thấy rõ khi bệnh nhân duỗi thẳng hai tay để ngửa bàn tay; nếu đặt lên bàn tay một tờ giấy biên độ run sẽ rõ rệt hơn. Run xảy ra khi viết và làm động tác tinh vi nhưng không thấy dạng chữ viết nhỏ dần đi như trong bệnh Parkinson. Đầu cũng có thể bị run dọc (kiểu gật đầu) hoặc run ngang (kiểu lắc đầu). Giọng nói trở nên run khi các cơ thanh quản bị xâm phạm nhưng thường có đặc tính đơn điệu, không thường xuyên và rõ nhất ở thì thở ra. Run khi nói thường gặp nhiều ở phụ nữ. Còn riêng chân bệnh nhân hiếm thấy run khi đứng dậy và bắt đầu bước đi; nếu có thì đó là run ở tư thế đứng.

6.4. Run vô căn (lành tính, gia đình)

Bệnh nhân có tiền sử gia đình. Động tác run chủ yếu thấy ở đầu kiểu gật đầu hoặc lắc đầu ngoài ra không thấy các dấu hiệu hoặc triệu chứng thần kinh khác (đặc biệt không thấy run ở mặt hoặc ở môi). Có tác giả coi run tuổi già là một biến thể của run vô căn và nói chung run vô căn thường xảy ra từ tuổi thiếu niên.

6.5. Liệt trên nhân tiến triển (bệnh Steele -Richardson - Olszewski)

Là một bệnh ngoại tháp với đặc điểm chính là cứng đờ và bất động gặp ở tuổi lão suy. Bệnh được

mô tả hoàn chỉnh vào năm 1964 với tỷ lệ mắc toàn bộ là 7 đối với 100.000 người trên 55 tuổi. Khởi phát vào khoảng 60-69 tuổi (56% các trường hợp) và ít trường hợp xảy ra sau 70 tuổi (khoảng 15%). Nam giới có khuynh hướng mắc nhiều hơn nữ giới. Nói chung từ lúc có triệu chứng ban đầu đến lúc được chẩn đoán thời gian khoảng trung bình là 4,5 năm. Khởi phát thường có các biểu hiện rối loạn đi đứng hoặc hay bị vấp ngã (khoảng 60% các trường hợp) và rối loạn thị giác (ví dụ nhìn mờ); các rối loạn đó diễn ra trước khi xuất hiện các triệu chứng ngoại tháp. Cũng có khi triệu chứng khởi đầu là suy yếu trí tuệ (khoảng 20% các trường hợp). Bệnh chiếm tỷ lệ khoảng 1,5% các trường hợp hội chứng Parkinson.

Như vậy các đặc điểm chủ yếu là : khởi phát sau 40 tuổi, tiến triển tương đối nhanh; hoạt động chậm chạp và liệt vận nhãn (nhìn xuống hạn chế ở 15°, phản xạ đầu - mắt dương tính, rung giật nhãn cầu không đánh 'đọc'). Ngoài ra còn có thể kết hợp để chẩn đoán với 3 trong số 6 tiêu chuẩn sau: hay bị ngã, nhất là lúc bệnh mới bắt đầu; co cứng thân mình nhiều hơn co cứng tứ chi; tư thế đầu quá ngửa ra sau; nói khó hoặc nuốt khó; phản xạ quá tăng với dấu liệu Babinski; không bị run. Cũng có thể nêu thêm là hiệu pháp dopa ít kết quả đối với bệnh này.

6.6. Thoái hoá vỏ não - hạch đáy não:

Là một bệnh hiếm gặp với đặc điểm chủ yếu là một bệnh cảnh cứng cứng ngoại tháp tiến triển thường bắt đầu ở một bên, kết hợp với các dấu hiệu

của bệnh lý vỏ -gai. Ở các bệnh nhân này, mặc dầu cơ lực rất tốt nhưng thực tế lại không thực hiện được các động tác hữu ý: đó là thất dụng (rối loạn chức năng của chi). Bệnh càng tiến triển thì các rối loạn chức năng khác của vỏ não cũng xuất hiện như thất ngôn, thất tri, rối loạn cảm giác và sa sút tâm trí nhẹ.

Giải phẫu bệnh thấy teo vỏ não, chủ yếu ở thùy trán và phần trước của thùy đỉnh, thoái hoá liềm đen và có khi cả các sợi nhân răng-nhân đỏ-đôi thị.

6.7. Thoái hoá thể vân- liềm đen

Bệnh cảnh lâm sàng tương tự như trong bệnh Parkinson, có khi bắt đầu xuất hiện ở một bên cơ thể rồi lan sang bên đối diện sau vài năm. Thân và tứ chi bệnh nhân ở tư thế gập, mọi động tác đều chậm, không giữ được tư thế thẳng bằng, rối loạn ngôn ngữ và dễ ngất. Tuy nhiên chức năng tâm trí không bị rối loạn, phản xạ không biến đổi, không thấy phản xạ nắm, không có dấu hiệu tiểu não, không run và không có động tác bất thường. Dùng thuốc chống cholin có thể làm giảm nhẹ một số triệu chứng trên.

Giải phẫu bệnh thấy mất nơ-ron nhiều ở khu vực liềm đen (zona compacta) nhưng lại không thấy thể Lewy và thoái hoá tờ -thần kinh. Các biến đổi thoái hoá thấy khá rõ ở nhân cùi còn ở nhân đuôi mức độ ít hơn. Cũng có khi còn thấy teo nhân nhọt

thứ phát, chủ yếu là mất các sợi vân - nhợt. Có trường hợp còn thấy cả hiện tượng teo trám - cầu - tiểu não (Adams, 1997).

6.8. Hội chứng Shy-Drager

Một số lớn bệnh nhân bị thoái hoá thể vân - liềm đen còn bị hạ huyết áp tư thế đứng: qua giải phẫu tử thi có thể thấy có thêm tổn thương mất tế bào sừng bên và các nhân có sắc tố ở thân não. Về lâm sàng, ngoài hội chứng Parkinson còn thấy có các rối loạn hệ thần kinh tự quản. Bên cạnh triệu chứng hạ huyết áp tư thế đứng còn có triệu chứng liệt dương, không ra mồ hôi, khô miệng và đồng tử co. Đôi khi còn liệt nhẹ dây thanh làm cho bệnh nhân bị thờ ơ, nói không thành âm, rối loạn thông khí cần tới máy khí quản. Nhiều bệnh nhân bị rối loạn tiểu tiện (không tự chủ và rối loạn cơ tròn có thể là hậu quả của thoái hoá tế bào sừng trước tủy cùng).

6.9. Teo nhiều hệ

Là thuật ngữ được Graham và Oppenheimer đề xuất năm 1969 để mô tả hội chứng Parkinson phức tạp này với những biểu hiện ngoại tháp do thoái hoá thể vân - liềm đen, những rối loạn chức năng hệ thần kinh tự quản do thoái hoá các nơron giao cảm và rối loạn điều phối do thoái hoá trám - cầu - tiểu não. Các bệnh nhân thường có một hoặc nhiều triệu chứng rối loạn hệ thần kinh tự quản như hạ huyết áp tư thế đứng, bí tiểu tiện hoặc đái vãi, rối loạn đại

tiện, liệt dương, thờ rít hoặc nói không thành âm . Nhiều bệnh nhân có dấu hiệu Babinski và một số trường hợp có rối loạn điều phối kiểu tiểu não. Triệu chứng run rất hiếm khi gặp. Và bệnh nhân nam giới thường nhiều hơn nữ giới. Teo nhiều hệ chiếm tỷ lệ khoảng 2,5% các trường hợp hội chứng Parkinson.

6.10. Thoái hoá gan-não (bệnh Wilson)

Chẩn đoán lâm sàng dựa vào hội chứng ngoại tháp theo cổ điển và phải căn cứ vào những biến đổi trong xét nghiệm máu và nước tiểu đối với chất đồng. Bệnh thường gặp ở trẻ em tuổi từ 9 đến 12. Những thể ở người lớn thường có nhiều biểu hiện tiêu hoá. Một dấu hiệu lâm sàng được coi là đặc hiệu là vòng rìa giác mạc Kayser-Fleischer.

6.11. Hội chứng Parkinson do thuốc

Cần chú ý tới việc sử dụng các loại thuốc như rezeprin, phenothiazin, butyrophenon... vì nguyên nhân do các thuốc an thần kinh có thể chiếm tỷ lệ 7-9% các trường hợp hội chứng Parkinson.

Ngoài những bệnh cảnh mô tả trên đây còn có một số nhóm bệnh khác phần lớn là những bệnh có tính chất thoái hoá cũng có thể gây ra một hội chứng Parkinson trên lâm sàng. Do đó ngoài việc thăm khám lâm sàng, còn cần tới một số xét nghiệm cận lâm sàng để giúp cho chẩn đoán được chính xác.

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA BỆNH PARKINSON

Yêu cầu của mọi phương pháp chiến lược điều trị bệnh Parkinson bao giờ cũng nhằm giải quyết bốn trọng tâm là:

- Làm giảm bớt tối đa các triệu chứng bệnh lý, trước hết là các biểu hiện của hội chứng ngoại tháp;
- Nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân;
- Gia tăng tuổi thọ cho bệnh nhân;
- Bảo vệ được chức năng của hệ thần kinh.

Do đó hiện nay có ba xu hướng chính trong tiếp cận điều trị bệnh Parkinson:

- Giải quyết triệu chứng bệnh lý nhằm phục hồi mức dopamin trở về bình thường cũng như điều chỉnh hoạt động bất thường của hệ vận động.
- Bảo vệ thần kinh nhằm tác động vào các nguyên nhân của thoái hoá tế bào thần kinh về mặt sinh bệnh.
- Phục hồi chức năng thần kinh bằng cách làm gia tăng mức độ trưởng thành của tế bào thần kinh.

Dưới đây xin trình bày mặt điều trị dược lý bệnh Parkinson. Trong lâm sàng, các thuốc kháng Parkinson được sử dụng phổ biến nhằm giải quyết các triệu chứng bệnh lý để giúp cho bệnh nhân duy trì được mức độ chủ động và ít bị phụ thuộc trong

đời sống hàng ngày. Căn cứ vào bệnh cảnh lâm sàng và giai đoạn tiến triển, thầy thuốc điều trị sẽ lựa chọn thuốc thích hợp cũng như sẽ quyết định dùng một loại thuốc (liệu pháp đơn dược) hoặc kết hợp các thuốc khác nhau (liệu pháp đa dược).

Thông thường hiện nay các thuốc kháng Parkinson bao gồm: các ancaloid (thực chất ít được dùng), các kháng histamin tổng hợp, các dẫn chất tổng hợp kháng cholin, amantadin, levodopa (khá phổ biến), chất ức chế men oxy hoá amin đơn (IMAO loại B) và các chất chủ vận dopamin (rất được chú ý trong điều trị những năm gần đây).

1. CÁC ANCALOID

Cổ điển thường dùng các ancaloid của họ cà độc dược như Atropin, Scopolamin, Datura stramonium. Muốn đạt được hiệu quả thường phải cho liều lượng rất cao, do đó dễ sinh ra các tác dụng thứ phát không có lợi cho điều trị. Hiện nay hầu như không sử dụng tới những thuốc này. Riêng ở Pháp, vẫn còn có Genoscopolamin: thuốc được trình bày dưới dạng hạt 0,625mg; liều điều trị 1,25mg, uống 2 -3 lần/ngày.

2. CÁC KHÁNG HISTAMIN TỔNG HỢP

Có nhiều thuốc khác nhau. Đặc điểm chung là thường có tác dụng giống atropin (atropin-like) nhưng hiệu quả thực tế đối với bệnh Parkinson rất yếu. Tuy nhiên, nếu phối hợp với các dẫn xuất kháng cholin, các kháng histamin tổng hợp có thể

tăng cường thể hiệu của các chất đó. Ở Hoa Kỳ sử dụng Diphenhydramin có tác dụng nhẹ kháng cholin và kháng Parkinson; cũng có thể cho bệnh nhân khó ngủ dùng làm thuốc an thần.

Diphenhydramin (Benadryl) được trình bày dưới dạng:

Viên nén 25mg - 50mg;

Dung dịch 12,5mg/5ml;

Ống tiêm 50mg/ml.

Liều điều trị từ 75 đến 150mg/ngày, chia làm nhiều lần. Liều tối đa 300mg/ngày.

3. CÁC DẪN CHẤT TỔNG HỢP KHÁNG CHOLIN (bảng 1)

Cơ chế tác động của các chất này là loại trừ hoạt động quá mức của cholin ở não. Các chất kháng cholin nào không qua được hàng rào máu - não sẽ không có tác dụng đối với hội chứng Parkinson. Các chất kháng cholin tác động trung ương sẽ có ảnh hưởng tốt tới các triệu chứng run, cứng cứng và giảm động trên khoảng từ 1/3 đến 1/2 số bệnh nhân.

Thuốc được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hoá, một phần bị bất hoạt ở gan (thủy phân men) rồi bị loại theo nước tiểu.

Các dẫn chất tổng hợp kháng cholin thường được chỉ định trong các thể khởi đầu của bệnh Parkinson và có thể cho dùng đơn thuần hoặc phối hợp với Levodopa.

Bảng 1. Các dẫn chất tổng hợp kháng cholin.

Dẫn xuất	Tên thuốc	Biệt dược	Trình bày	Liều dùng
Phenothiazin	Diethazin	Diparcol		0,50g-2g/ngày
	Isothiazin	Profenamin		
	Ethiopropazin	Parsidol	viên nén 10 - 50mg	150-500mg/ngày
Benzhydryl	Benzatropin	Cogentline	viên nén 0,5 mg-1mg-2mg	1 - 6mg/ngày
	Etybenzatropin	Ponalide	ống tiêm 5mg/2ml	2,5 - 15mg/ngày
	Orphenadrin	Disipal	viên nén 50 - 100mg	50 - 200mg/ngày
	Clofenetamin	Keithon		100 - 300mg/ngày
Piperidin	Trohexyphenidyl	Artane	viên nén 2mg - 5mg	6 - 15mg/ngày
		Cyclodol	viên nang 5mg	
		Benzhexol	viên tác động chậm	
	Procyclidin	Kemadrin	viên nén 5mg	10 - 30mg/ngày
	Cyclimin	Pagilane	viên nén 1,25mg-2,5mg	3,75 - 15mg/ngày
	Biperidin	Akinophyl	viên nén 2mg	6 - 8mg/ngày
		Akineton		
		Taumidine	viên nén 2mg	50-150mg/ngày
	Triperidin	Norakin	viên nén 2mg	3 - 18mg/ngày
	Pridinol	Parks 12		5 - 20mg/ngày
	Tropatépine	Lepticur	viên nén 10mg	10 - 30mg/ngày
Glutaramid	Phenglutaramid	Aturbane		10 - 30mg/ngày

Về mặt tác động lâm sàng, không có gì khác biệt lắm giữa các thuốc này nên có thể bắt đầu điều trị với bất cứ thuốc nào trong loại đó. Trong thực hành nên khởi đầu bằng liều thấp rồi tăng dần liều và cần cân nhắc giữa hiệu quả với tác dụng thứ phát của thuốc.

Trong các dẫn chất tổng hợp kháng cholin, thông dụng nhất là Trihexyphenidyl (Artane, Cyclodol, Benzhexol), có thể cho từ 6 đến 15mg/ngày. Các thuốc khác như Procyclidin (Kemadrin), Cycrimin (Pagitane) và Biperidin (Akineton) cũng được dùng phổ biến.

Benzatropin (Cogentine) có thể dùng rộng rãi vì có tác dụng kéo dài. Có thể cho từ 1 đến 2 mg buổi tối khi đi ngủ để giúp cho bệnh nhân vận động thuận lợi hơn trong đêm hoặc lúc thức dậy buổi sớm.

Isothiazin (Parsidol) có thể cho liều 50-100mg mỗi ngày rồi tăng dần cho tới khi đạt hiệu quả tối ưu hoặc khi thõm xuất hiện tác dụng độc. Có thể cho tới 600mg/ ngày (S . K . Shimomura và L.Headley,1992).

Điều trị bằng thuốc kháng cholin không nên ngừng đột ngột vì có thể dẫn đến phản ứng "cai thuốc" biểu hiện là thấy các triệu chứng lâm sàng diễn biến xấu đi nhanh trên một số bệnh nhân. Mặt khác khi phối hợp với Levodopa hoặc Amantadin cũng cần phải giảm bớt liều lượng của thuốc kháng cholin.

Tất cả các kháng chất cholin đều có chung các tác dụng thứ phát như: rối loạn điều tiết mắt, khô

miệng, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, táo bón, bí tiểu tiện. Thuốc có nguy cơ gây đợt glô-côm cấp trong trường hợp glô-côm góc đóng. Hiếm gặp viêm tuyến mang tai và dị ứng ngoài da. Với liều cao, thuốc có thể gây lú lẫn, ảo giác, kích động, tăng thân nhiệt và dẫn tới hôn mê.

Tương tác thuốc:

Không nên phối hợp với các chất ức chế men oxy hoá amin đơn (IMAO) không chọn lọc (gây phản ứng đảo ngược tiết mồ hôi và run), domperidon và metoclopramid (tác dụng ức chế tiêu hoá).

Cần thận trọng theo dõi khi phối hợp với Amantadin (gây tăng rối loạn tâm thần), các thuốc an thần kinh (có nguy cơ gây tăng các rối loạn động tác muện), Triphosadenin (là chất đối vận).

Khi dùng phối hợp các chất chống cholin khác như atropin, các chất chống co thắt, các chất chống tiết, họ imipramin, các kháng histamin H_1 , disopyramid, nefopam, các thuốc an thần kinh họ phenothiazin, có thể thấy tăng cường tác dụng kiểu atropin.

4. AMANTADIN (Symmetrel, Mantadix)

Amantadin là một thuốc thuộc họ adamantan có tác dụng ức chế sự nhân lên của các virus cúm (myxovirus) týp A, tình cờ được phát hiện có khả năng kháng Parkinson (R.S.Schwab và cs., 1969). Cơ chế tác động của thuốc trong bệnh Parkinson chưa rõ; tuy nhiên người ta cho rằng amantadin có thể ức

chế sự tái nạp dopamin và các chất catecholamin khác ở một số vị trí tích lũy của tế bào thần kinh, giải phóng dopamin từ các đường tận nguyên vẹn có dopamin, hoặc có tác dụng quan trọng kháng cholin.

Trong lâm sàng, thuốc này tác động tới triệu chứng bất động là chính; ít ảnh hưởng tới tăng trương lực và run.

Amantadin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Thời gian bán huỷ khoảng 20 giờ; không chuyển hoá ở gan. Thuốc được thải trừ theo đường nước tiểu tới 90% và vì thế cần được giảm bớt liều lượng ở các bệnh nhân suy thận.

Thuốc được trình bày dưới dạng viên nang 100mg xirô 50mg/5ml. Thông thường, trong tuần đầu có thể cho dùng 100mg mỗi ngày vào buổi sớm, rồi nâng lên 200mg chia làm hai lần vào buổi sớm và trưa. Có thể tăng tới 400mg/ ngày.

Điều trị bằng amantadin có thể phối hợp với các thuốc kháng cholin và Levodopa (theo tỷ lệ 2-3g levodopa với 200mg amantadin) hoặc thay thế hẳn Levodopa khi có hiện tượng không chịu thuốc Levodopa.

Các tác dụng thứ phát của amantadin thể hiện trên nhiều mặt. Về tiêu hoá: chán ăn, lợm giọng, đau bụng, nôn, nấc, đi lỏng hoặc táo bón. Về thần kinh và tâm thần: khó tập trung chú ý, nhức đầu, chóng mặt, run, loạng choạng, nói khó, đau cơ, mất ngủ (30%), lú lẫn, kích động kiểu hưng cảm, trầm

cảm. Liều cao có thể gây ảo giác, co giật. Ngoài ra có thể thấy khô miệng, suy nhược, ho, khó thở, hạ huyết áp tư thế đứng, hồi hộp, phù chân, da mẩn đỏ (livedo reticularis). Mặt khác có khi tăng nhẹ urê huyết và phosphataza kiềm ở người suy thận.

Tương tác thuốc:

Cần thận trọng khi phối hợp với các thuốc kháng cholin vì có thể gây tăng các rối loạn tâm thần.

5. LEVODOPA

Ngay từ năm 1961 người ta đã nghiên cứu dùng dopa liều nhỏ điều trị bệnh Parkinson nhưng không thấy rõ tác dụng. Khi dùng levodopa và tăng dần với liều cao, G.C.Cotzias và cs. (1967) đã chứng minh được hiệu quả của thuốc này đối với bệnh Parkinson.

Levodopa là dạng tả tuyến của Dihydroxy - phenylalanin, acid amin tiền thân của Dopamin có khả năng thâm nhập vào não rồi chuyển hoá thành dopamin. Dopamin dường như đóng vai trò là chất truyền dẫn thần kinh đặc biệt ở một số khớp thần kinh (synapse) trong hệ dopamin lực. Bản thân dopamin không qua được hàng rào máu-não nhưng levodopa có thể qua được dễ dàng do đó có tác dụng phục hồi lại mức dopamin bị suy giảm ở các hạt nhân xám trung ương trong bệnh Parkinson. Trên lâm sàng, levodopa có tác động tốt trước hết tới triệu chứng giảm động rồi tới cứng cứng và run.

Dùng thuốc đường uống, khoảng 80% được hấp thu ở ruột non và đạt tới mức cao sau nửa giờ đến 2 giờ. Thời gian bán huỷ của levodopa khoảng 3 giờ. Khi đã vào vòng tuần hoàn chung, chuyển hoá thuốc khá nhanh trong vòng 4 đến 6 giờ. Levodopa được chuyển thành dopamin ở tim, dạ dày, gan và thận cũng như ở não. Phần lớn các chất hoá giáng được thải theo nước tiểu trong vòng 6 giờ.

Dùng Levodopa đơn thuần, chỉ 1% thuốc qua hàng rào máu-não nhưng, nếu kết hợp với một chất ức chế men khử carboxy (decarboxylaza), tỷ lệ đó lên tới 3%. Thông thường điều trị hàng ngày cần tới liều cao levodopa (có thể tới 4-8g) vì phần lớn thuốc còn có quá trình chuyển hoá ở ngoài não. Các chất ức chế men khử carboxyl như benserazid, carbidopa không qua hàng rào máu - não, có tác dụng ngăn trở sự chuyển hoá levodopa thành dopamin ở ngoại vi. Do đó có thể giảm liều levodopa ban đầu xuống 1/4 và đồng thời cũng hạn chế được các tác dụng thứ phát của levodopa.

Một số biệt dược và dạng trình bày được giới thiệu trong bảng 2.

Hiện nay người ta ít dùng levodopa đơn thuần, phần lớn có khuynh hướng sử dụng kết hợp; ví dụ biệt dược Modopar có tỷ lệ 4/1 giữa levodopa và benserazid, hoặc Sinemet có tỷ lệ 10/1 giữa levodopa và alphas-methyl-dopa-hydrazin.

Bảng 2. Một số biệt dược levodopa

Chất dopamin	Tên biệt dược	Trình bày	Liều dùng
Levodopa	Larodopa	viên nang	Bắt đầu 250- 500mg/ngày
	Dopar, Levodopa	viên nén	chia nhiều lần uống vào
		100 - 250mg - 500mg	bữa ăn; tăng dần tới 2- 4- 8g/ngày
Levodopa + benserazid	Modopar	viên nang	Tuần đầu 125-250mg/ngày
	Madopar	62,5mg-125mg- 250mg	chia nhiều lần uống vào bữa ăn; sau đó mỗi tuần tăng 125mg cho tới khi đạt liều tối ưu khoảng 750mg/ngày
	Modopar LP (dạng tác động chậm)	viên nang	Cách dùng giống như Modopar
		125mg (chứa 100mg levodopa)	nhưng về liều lượng cách 2 - 3 ngày phải tăng 30 - 60%
Carbidopa	Lodosyn	viên nén 25mg	75 - 100mg/ngày
L - dopa/carbidopa	Sinemet	viên nén	
		100mg/10mg	300/75mg/ngày đến
		100mg/25mg	1500/150mg/ngày
		và 250mg/25mg	chia 3 - 4 lần tối đa 2000/200mg/ngày
L - dopa/carbidopa	Sinemet CR	viên nén	Tăng dần từ 300 - 400mg
	(dạng tác động chậm)	200mg/50mg	Sinemet mỗi ngày lên 500 - 600mg rồi 700 - 800mg có thể tới 900 - 1000mg/ngày

Với levodopa, nên cho liều lượng nâng dần từ 0,50g đến 1-2g/ ngày. Đối với phụ nữ, có thể cho tới 2,87g; đối với nam giới có thể cho tới 3,46g (P. Lechat, 1978). Theo một số tác giả, liều hiệu lực là từ 2g đến 8g/ ngày chia làm nhiều lần dùng

vào bữa ăn. Nhưng nếu phối hợp với chất ức chế men khử carboxyl có thể cho liều thấp hơn, khoảng 0,40-2g/ngày. Ví dụ nếu dùng kết hợp levodopa/carbidopa trong biệt dược Sinemet, có thể bắt đầu bằng một viên Sinemet 100/25 (100mg levodopa và 25mg carbidopa) mỗi ngày uống 2-3 lần; sau đó tăng dần liều cho tới khi đạt hiệu quả lâm sàng, tối đa khoảng 2g levodopa mỗi ngày. Muốn carbidopa đạt tới điểm bão hoà tối ưu, cần tới khoảng 75-100mg/ngày. Điều cần chú ý là khi muốn chuyển levodopa từ dạng đơn thuần sang dạng phối hợp phải chờ ít nhất 8 giờ sau liều levodopa cuối cùng để phòng các tác dụng độc.

Nhằm giảm bớt sự dao động trong đáp ứng đối với thuốc thường xảy ra sau khi dùng levodopa lâu ngày, có thể sử dụng một dạng thuốc tác động chậm như Modopar LP hoặc Sinemet CR. Do tính sinh khả dụng của các dạng thuốc tác động chậm này kém hơn dạng thông thường nên khi chuyển từ dạng thông thường sang dạng tác động chậm cần phải thêm từ 10% đến 30% lượng levodopa để có thể đạt được cùng hiệu quả lâm sàng.

Một vấn đề được đặt ra là khi nào nên bắt đầu điều trị bằng levodopa? Thực tế cho thấy thời điểm tối ưu để bắt đầu sử dụng levodopa tùy thuộc chủ yếu vào nhu cầu, nguyện vọng và nhất là cơ địa của bệnh nhân.

Levodopa có rất nhiều tác dụng thứ phát. Về tiêu hoá, thuốc có thể gây chán ăn, lợm giọng, nôn, đau bụng, đi lỏng hoặc táo bón; đặc biệt có thể gây

loét dạ dày, chảy máu đường tiêu hoá. Để giải quyết rối loạn tiêu hoá, có thể dùng Metoclopramid (Primperan) hoặc Methopimazin (Vogalène).

Về mặt tim mạch, levodopa gây loạn nhịp tim phần lớn là nhịp nhanh xoang trên một số bệnh nhân vì dopamin và các chất chuyển hoá, ví dụ như nor-adrenalin, kích thích các thụ thể beta-adrenalin-lực ở tim. Có thể xử trí bằng cách điều trị levodopa gián cách rồi kết hợp thêm một thuốc chống loạn nhịp, ví dụ propranolol. Ở các bệnh nhân vốn dễ hạ huyết áp tư thế đứng có thể bị levodopa làm cho trạng thái đó nặng hơn. Khoảng 25-35% bệnh nhân sau điều trị bằng levodopa sớm gặp hiện tượng này nhưng thông thường huyết áp trở về bình thường trong vòng 2-3 tháng. Nếu có biểu hiện nặng cần sử dụng ephedrin.

Đối với hệ thần kinh trung ương, levodopa có thể gây lú lẫn, ảo giác, hoang tưởng, kích động, trầm cảm. Tỷ lệ rối loạn tâm thần như vậy có thể đến 20% và, ở những bệnh nhân điều trị trên 5 năm, tỷ lệ đó có thể tới 51% (R.D.Sweet, F.H. Mc Dowell, 1975). Sử dụng liều cao và điều trị kéo dài có thể sinh các động tác bất thường (45%) như nhăn mặt, nhai, tăng động lưỡi, đầu ngật ngưỡng, lắc lư thân.

Đặc biệt nhất là hiệu ứng "tiến thoái" (on-off effect) cũng là một biến chứng của liệu pháp levodopa thường xảy ra sau 2 - 3 năm điều trị. Hiện tượng đó thể hiện bằng tính dao động trong đáp ứng đối với điều trị từ mức "tiến" không có triệu chứng đến mức

"táo" với sự tái diễn đầy đủ các triệu chứng. Hiệu ứng "tiến thoái" có thể xảy ra bất cứ lúc nào và cả hai giai đoạn "tiến" và "thoái" đều diễn ra từ vài phút đến vài giờ. Phần lớn giai đoạn "thoái" xuất hiện khoảng 3 - 4 giờ sau khi bệnh nhân dùng liều levodopa sau cùng nên còn được gọi là giai đoạn "bất động cuối liều thuốc" (akinésie de fin de dose, end-of-dose deterioration); còn giai đoạn "tiến" tiếp diễn khoảng nửa giờ sau khi dùng liều levodopa kế tiếp. Người ta chưa rõ cơ chế của hiện tượng này; có thể do một yếu tố gây dao động nồng độ levodopa trong máu hoặc làm biến đổi tính miễn cảm của các thụ thể dopamin. Có thể xử trí hiệu ứng "tiến-thoái" bằng cách cho levodopa làm nhiều lần; sử dụng loại levodopa tác động chậm hoặc thay thế bằng Bromocriptin hay kết hợp thêm Selegilin.

Tương tác thuốc:

Một số thuốc có thể tương tác với levodopa như:

- Pyridoxin (vitamin B6) là chất đối vận;
- Các dẫn xuất của phenothiazin (procloperazin) hoặc butyrophenon (haloperidol) liều cao hay gây triệu chứng ngoại tháp;
- Rezerpin có thể làm giảm lượng dopamin ở não;
- Các chất ức chế men oxy-hoá amin đơn (IMAO-A) gây phản ứng tăng huyết áp;
- Phenytoin có thể làm tái hiện cứng cứng, giảm động và rối loạn tư thế ở một số bệnh nhân.

Không nên kết hợp với thuốc gây mê bay hơi halogen vì có thể gây loạn nhịp tim.

Ngoài ra thận trọng khi dùng methyldopa vì có thể gây tăng cường thể hiệu levodopa.

Trong quá trình điều trị bằng levodopa, khi kiểm tra máu và nước tiểu bệnh nhân, có thể gặp hiện tượng giao thoa xét nghiệm. Ví dụ, dùng phương pháp so màu có khi thấy hơi tăng transaminaza GOT và GPT và acid uric, hoặc test Coomb có thể dương tính mặc dầu không thấy có tan huyết.

6. SELEGILIN (Deprenyl, Eldéprine, Eldepryl).

Selegilin là một chất ức chế men oxy hoá amin đơn (IMAO) loại B được nghiên cứu điều trị bệnh Parkinson từ năm 1975. Trong cơ thể có hai loại men oxy hoá amin đơn A và B. Cả hai loại này đều có ở ngoại vi nhưng riêng loại B chiếm ưu thế ở một số khu vực của hệ thần kinh trung ương có dopamin. Men loại A oxy hoá các catecholamin như serotonin, nor-adrenalin, tyramin còn men loại B đóng vai trò trong chuyển hoá của dopamin. Trong não, khoảng 80% hoạt động của men oxy hoá amin đơn là do loại B. Selegilin có tác dụng trong bệnh Parkinson vì có khả năng ngăn ngừa sự phân huỷ các dopamin nội sinh và ngoại sinh ở trung ương. Do thuốc gắn với các men oxy hoá amin đơn loại B một cách chọn lọc nên thường không gây ra phản ứng tăng huyết áp trước các chất catecholamin hoặc các chất thức ăn có tyramin. Khi sử dụng kết hợp với

levodopa/carbidopa, selegilin cho phép giảm bớt tới 30% liều levodopa.

Người ta thấy selegilin có hiệu lực nhất ở các giai đoạn sớm của bệnh hoặc khi levodopa đã kém hiệu quả. Thuốc còn có tác dụng điều trị hiệu ứng "tiến - thoái" cũng như các triệu chứng rối loạn trương lực và bất động xảy ra giữa hai giai đoạn "tiến" và "thoái". Tuy vậy, khoảng 10-20% bệnh nhân không thấy đáp ứng khi phối hợp thêm selegilin và ở các giai đoạn nặng của bệnh Parkinson.

Thuốc được hấp thu nhanh theo đường tiêu hoá, thải chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán huỷ từ 20 đến 60 giờ.

Selegilin được trình bày dưới dạng viên nén 5mg. Mỗi ngày có thể cho 5mg lúc ăn sáng và 5mg vào bữa trưa. Có tác dụng thứ phát gồm: lợm giọng, nhức đầu, choáng váng, đau bụng, khô miệng, lú lẫn, ảo giác, rối loạn động tác. Nếu dùng thuốc buổi tối có thể bị mất ngủ vì selegilin chuyển hoá thành amphetamin và methamphetamin. Với liều cao, thuốc có khả năng tương tác với các chất có chứa tyramin hoặc các amin có tính chất cường giao cảm (sympathomimetic).

Cần thận trọng khi sử dụng selegilin cho những người có tiền sử bệnh tim- mạch, loét dạ dày-tá tràng, rối loạn tâm thần.

Tương tác thuốc:

Giống như levodopa.

7. CÁC CHẤT CHỦ VẬN DOPAMIN

Các chất chủ vận dopamin tác động bằng cách kích thích trực tiếp các thụ thể dopamin ở sau khớp thần kinh (xi-nap) tại thể vân. Có hai loại thụ thể

sau khớp thần kinh đã được biết rõ là thụ thể D_1 và thụ thể D_2 trong đó thụ thể D_2 có vai trò quan trọng đối với bệnh Parkinson. Ngoài ra các thụ thể dopamin-lực trước khớp thần kinh cũng tham gia vào việc điều chỉnh sự tổng hợp và giải phóng dopamin thông qua ức chế hoàn ngược. Sự khác biệt của mỗi loại chất chủ vận dopamin chủ yếu là về mặt ái tính đối với các thụ thể dopamin.

Có thể phân loại các chất chủ vận dựa trên cấu trúc hoá học thuộc nhóm ergotolin hoặc nhóm không ergotolin. Mỗi chất có dạng thụ thể chủ vận/đối vận riêng và như vậy sẽ có ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị. Người ta cho rằng kích thích thụ thể D_2 rất quan trọng nhưng thụ thể D_1 cũng rất cần được kích thích; còn ý nghĩa của các thụ thể D_3 , D_4 , D_5 hiện nay chưa rõ.

Dưới đây là bảng tổng quát về liều lượng và tác động của một số thuốc chủ vận đối với các thụ thể dopamin-lực.

Các chất chủ vận dùng trong lâm sàng	Liều (liều pháp đơn được)	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5
- Nhóm ergotolin:						
Bromocriptin	7,5 - 30mg/ngày	-	++	++	+	+
Cabergolin	2 - 5mg/ngày	0	+++	?	?	?
Lisurid	1 - 5mg/ngày	+	+++	?	?	?
Pergolid (Permax)	1,5 - 12mg/ngày	+	+++	++++	+	+
- Nhóm không ergotolin						
Pramipexole (Mirapex)	1 - 4,5mg/ngày	0	++	++++	+++	?
Ropinirole (Requip)	3 - 24mg/ngày	0	++	++++	+	0

Cho đến nay ở thị trường trong nước mới chỉ lưu hành Bromocriptin và Pergolid; còn các thuốc khác đã nêu trên cần được xem xét thêm khi sử dụng trong lâm sàng.

7.1 Bromocriptin (Parlodel)

Bromocriptin, alcaloid bán tổng hợp từ cựa lòa mạch, là một chất chủ vận dopamin D_2 tác động trực tiếp. Thuốc chủ yếu có khả năng kích thích các thụ thể D_2 sau khớp thần kinh ở não. Tuy vậy, nó còn tương tác với các thụ thể dopamin-lực khác, nhất là thụ thể trước khớp thần kinh, do đó Bromocriptin được coi là một chất đối vận- chủ vận hỗn hợp.

Lúc đầu thuốc được dùng làm chất ức chế prolactin điều trị chứng mất kinh, chảy sữa nhiều và cả vô sinh. Từ những năm 70, Bromocriptin được nghiên cứu điều trị bệnh Parkinson nhưng chỉ được chính thức sử dụng trong lâm sàng từ năm 1981. Người ta nhận thấy thuốc cũng có hiệu lực như levodopa và do đó thường được dùng điều trị các trường hợp bệnh nhân Parkinson nặng và đã không còn đáp ứng với liệu pháp levodopa đơn thuần. Trong lâm sàng, thuốc có tác động tốt tới triệu chứng run và có thể giảm bớt hiệu ứng "tiến-thoái" do levodopa gây ra. Thời gian bán huỷ của thuốc khoảng 6-8 giờ.

Bromocriptin được trình bày dưới dạng viên nén 2,5mg và viên nang 5mg-10mg. Có thể bắt đầu cho

tính chất dược lý khác Bromocriptin. Pergolid kích thích trực tiếp cả hai loại thụ thể D_1 và D_2 sau khớp thần kinh và không phụ thuộc vào tổng hợp hoặc dự trữ dopamin.

Thời gian tác động của thuốc kéo dài từ 4 đến 8 giờ. Khi phối hợp với levodopa, có thể giảm từ 5% đến 30% liều lượng của levodopa. Mặt khác, thuốc có tác dụng tốt tới các chức năng vận động và tăng thời gian của giai đoạn "tiến" trong hiệu ứng "tiến - thoái". Tuy nhiên, sau 6 tháng, mức độ tiến bộ của các triệu chứng có thể giảm bớt; hiện chưa rõ lý do của việc thuốc giảm hiệu lực này.

Pergolid được trình bày dưới dạng viên nén 0,05mg - 0,25mg và 1mg. Thường bắt đầu cho 0,05mg/ngày trong hai ngày đầu, rồi tăng dần liều cách 3 ngày một lần, mỗi lần từ 0,1mg - 0,15mg trong vòng 12 ngày tiếp theo. Có thể sau đó cách 3 ngày tăng 0,25mg cho tới khi đạt hiệu quả mong muốn hoặc khi thấy có tác dụng thứ phát. Thuốc cần chia dùng 3 lần mỗi ngày và liều tối đa là 5mg/ngày. Nếu kết hợp với 650mg levodopa (Sinemet), liều trung bình của Pergolid là 3mg/ ngày.

Tác dụng thứ phát cũng tương tự như của Bromocriptin bao gồm: lợm giọng, buồn ngủ và rối loạn động tác; ít gặp rối loạn tâm thần. Các tác dụng thứ phát có thể xảy ra nhiều là hậu quả của tăng liều thuốc quá nhanh.

Cần thận trọng khi sử dụng Pergolid cho các bệnh nhân có rối loạn nhịp tim.

Tương tác thuốc:

Không được phối hợp với rượu vì có thể làm tăng các tác dụng thứ phát.

Không được phối hợp với các thuốc hạ huyết áp hoặc các dẫn xuất của loa mạch.

Quá liều: Sẽ xuất hiện nôn, hạ huyết áp, kích động, ảo giác, tăng động tác bất thường, hồi hộp, ngoại tâm thu thất. Phải xử trí cấp cứu hồi sức: ổn định huyết áp, chống loạn nhịp, bảo đảm thông khí, rửa dạ dày.

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ KHÁC

Trong quá trình theo dõi điều trị các bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, người ta nhận thấy có nhiều trường hợp sử dụng các thuốc dù ở liều cao và kết hợp các thuốc khác nhau, vẫn chưa đạt được kết quả mong đợi. Vấn đề được đặt ra là phải tiếp tục tìm kiếm ứng dụng các phương pháp điều trị khác chủ yếu là phẫu thuật. Có thể nói rằng từ Foerster (1911), Leriche (1912) đến Hassler (1955) nhiều kỹ thuật phẫu thuật thần kinh đã được nghiên cứu nhằm giải quyết những triệu chứng rối loạn cơ bản của bệnh Parkinson. Trong vòng ba mươi năm cuối thế kỷ XX, phẫu thuật định vị vào đồi thị vẫn luôn là một vấn đề thời sự, nhờ những thành tựu mới trong hiểu biết sinh lý bệnh cũng như các cải tiến kỹ thuật của phẫu thuật định vị.

1. PHẪU THUẬT MỞ CẦU NHỌT (pallidotomy)

1.1. Định nghĩa: Là phương pháp đốt điện phần trong của nhân nhọt trong phẫu thuật định vị. Các bước tiến hành bao gồm:

- Sử dụng khung Leksell trong phẫu thuật định vị: tìm phần trong nhân.
- Đặt vi điện cực để ghi hoạt động nhọt của nhân nhọt.
- Đặt điện cực lớn để kích thích.
- Gây tổn thương ở 75°C.

Phương pháp phẫu thuật này có tác dụng giống như dopamin và thường đạt hiệu quả ngay sau phẫu thuật, chủ yếu ở phía bên đối diện với vị trí phẫu thuật.

1.2. Chỉ định

- Bệnh nhân bị loạn động nặng.
- Các triệu chứng không cân xứng.
- Đã có đáp ứng với Levodopa.
- Không bị sa sút, không có triệu chứng hành tuỷ và tự quản.

1.3. Kết quả

Mức độ cải thiện đối với loạn động là	70 - 90%
đối với rối loạn trương lực là	70 - 90%
đối với run là	25 - 60%
đối với căng cứng là	25 - 50%
đối với vận động chậm chạp là	25 - 50%
đối với dáng đi là	25 - 50%

1.4. Biến chứng

Theo các thống kê, tỷ lệ chảy máu là	2 - 6%
yếu mệt	2 - 8%
hẹp thị trường	0 - 12%
lú lẫn	0 - 8 %
tăng thể trọng	50 - 70%

2. PHẪU THUẬT MỞ ĐỐI THỊ (THALAMOTOMY)

Phẫu thuật này nhằm giải quyết triệu chứng run ở bên đối diện và cải thiện được các triệu chứng khác của bệnh Parkinson. Tuy nhiên nếu tiến hành phẫu thuật cả hai bên thì kết quả lại kém. Đặc biệt là các tai biến thứ phát như các triệu chứng hành tủy, các biểu hiện thiếu sót về vận động và cảm giác. Trong điều kiện hiện nay, người ta thường sử dụng thay thế bằng phương pháp kích thích não ở sâu.

3. KÍCH THÍCH NÃO Ở SÂU (Deep Brain Stimulation)

Người ta nhận thấy khi kích thích não bằng tần số điện cao sẽ có tác dụng giống như cắt bỏ tế bào thần kinh bị tổn thương. Do đó có thể ứng dụng phẫu thuật định vị để đặt điện cực vào các nhân "đích" sau đó có thể kích thích trực tiếp hoặc làm mất hoạt tính của vị trí bệnh lý với nam châm bên ngoài.

Điện thế thường là 1 - 7volts

Tần số 130 - 180 Hz

Nhịp kích thích 65- 450m/giây

Nếu kích thích ở một bên đối thị có thể đạt kết quả làm giảm mức độ run tới 80% ở phía chi thể bên đối diện cũng như cải thiện được tình trạng căng cứng và vận động chậm chạp của bệnh nhân.

Nếu kích thích ở cả hai bên thì có thể giải quyết tốt đối với triệu chứng run nhưng tác dụng không mong muốn lại xuất hiện nhiều.

Khi so sánh phẫu thuật mở đồi thị với kỹ thuật kích thích đồi thị, người ta có nhận xét:

- Phẫu thuật mở đồi thị đạt tác dụng lâu dài, giá thành thấp, ít có nguy cơ nhiễm khuẩn và ít phải xử trí sau mổ .

- Còn kỹ thuật kích thích đồi thị giúp cho điều chỉnh được tiến triển lâm sàng, ít gây triệu chứng bệnh lý và hiệu quả lớn.

4. CẤY GHÉP TẾ BÀO

Người ta đã lấy các tế bào sản xuất ra dopamin từ tuyến thượng thận để ghép vào não bệnh nhân mắc bệnh Parkinson nhằm làm biến đổi các dấu hiệu và triệu chứng bệnh lý (Madrado, Drucker - Colin, Diaz và cộng sự, 1987). Tuy nhiên vẫn cần phải chờ thêm thời gian để có thể xem xét kết quả ghép đó có được bền vững không?. Hiện nay người ta đang nghiên cứu dùng các tế bào liềm đen của bào thai để ghép vào não cho bệnh nhân (Lindwall và cộng sự, 1990). Vấn đề đã được khẳng định là nếu sử dụng tế bào thượng thận khác loại, thường không đạt hiệu quả.

5. LIỆU PHÁP GIEN

Liệu pháp gien là phương pháp hiện đại nhất có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh dopamin - lực ở liềm đen chống thoái hoá, mặt khác có thể giúp cho sự dẫn nạp sản xuất dopamin tại chỗ ở thể vân (Matsuo Ogawa - 1999), bằng cách đưa trực tiếp các tế bào thần kinh sản xuất ra dopamin vào ngay tại thể vân.

CHĂM SÓC NGƯỜI MẮC BỆNH PARKINSON

Bệnh Parkinson là một bệnh thoái hoá của hệ thần kinh, tiến triển chậm, là bệnh mạn tính và có nhiều liên quan đến vai trò của các chất truyền dẫn thần kinh. Bệnh có ảnh hưởng lớn tới nhiều mặt trong đời sống của bệnh nhân. Nếu chỉ sử dụng duy nhất một phương pháp điều trị được lý hoặc tiến hành các phương pháp phẫu thuật hiện đại cũng không thể nào giải quyết được tất cả các góc độ trong cuộc sống hàng ngày của bệnh nhân. Do đó cần phải nghiên cứu ứng dụng các biện pháp chiến lược khác trong công tác điều trị người mắc bệnh Parkinson để bổ sung và hỗ trợ cho các phương pháp điều trị nội và ngoại khoa.

Xuất phát từ đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cũng như từ nhu cầu của từng cá thể và trong từng hoàn cảnh cụ thể nhất định, người thầy thuốc điều trị cùng với gia đình của bệnh nhân có thể phát huy nhiều khả năng giúp đỡ cho bệnh nhân chiến đấu và chung sống với bệnh tật. Đó là những cách tiếp cận không dùng thuốc kết hợp với việc tuân thủ chương trình sử dụng thuốc trong điều trị

Những vấn đề cần được chú ý là:

- Các khó khăn trong hoạt động đời sống thường ngày

- Ngôn ngữ diễn đạt và chức năng nuốt ví dụ; bệnh nhân thường ra nhiều rãi, nuốt khó, phát âm yếu.
- Chế độ dinh dưỡng không thích hợp .
- Rối loạn giấc ngủ .
- Các rối loạn thần kinh thực vật ví dụ: đau và táo bón ,
- Tình trạng da dẻ toàn thân
- Chức năng sinh dục .
- Tình trạng trầm cảm...

Như vậy là ngay sau khi được thầy thuốc chẩn đoán bệnh và đặt kế hoạch điều trị, cần phải bắt đầu mọi việc chăm sóc kết hợp với điều trị cho bệnh nhân. Ở đây cần tới sự hiểu biết của gia đình đối với tình trạng thực tế của bệnh nhân để có thể thực hiện tích cực các phương thức không cần dùng thuốc. Đó là:

- Liệu pháp thể dục, tập luyện, hoạt động .
- Liệu pháp ngôn ngữ .
- Chế độ dinh dưỡng .
- Tiếp cận xã hội .

Liệu pháp thể dục bao gồm các hoạt động làm cho bệnh nhân có thể thực hiện được các động tác vận động thô sơ và ở mức tối đa cũng như phải mềm dẻo. Mục đích của liệu pháp nhằm duy trì hoặc tăng cường mức độ hoạt động của bệnh nhân; giảm bớt độ co cứng và vận động chậm chạp; tạo thuận lợi cho các động tác và sự mềm dẻo; giúp điều phối vận động thô sơ và giữ thẳng bằng; giúp cho bệnh

nhân cố gắng có thể độc lập tối đa và an toàn trong các hoạt động chức năng.

Liệu pháp hoạt động (lao động) nhằm mục tiêu đảm bảo tối đa tính độc lập an toàn chức năng; cải thiện được sức bền bỉ, giảm tiêu hao năng lượng, cải thiện hình dáng cơ thể, gây cho bệnh nhân tự tin; huấn luyện tâm lý xã hội; giúp cho các động tác chủ động; tạo thuận lợi mức tối đa cho sự điều phối các động tác tinh vi; tập các tư thế đối với thân như ngựa, cúi và đứng thẳng.

Về mặt ngôn ngữ và tiếp xúc: đó có thể là những triệu chứng xuất hiện sớm ở bệnh nhân. Do đó cần chú ý tới hiện tượng bệnh nhân suy yếu, phát âm không rõ, có lúc nói nhanh nhưng có khi lại im lặng thường thấy ngữ điệu bị mất; mặt khác bản thân các triệu chứng rối loạn vận động cơ thể cũng đều ảnh hưởng tới hoạt động ngôn ngữ. Vì những kỹ năng như tập thở, tập phát âm cho chính, tập nói câu ngắn, phát âm to, nhìn vào người đối thoại khi tiếp xúc là những nội dung cần được quan tâm.

Các triệu chứng ảnh hưởng tới dinh dưỡng cần được theo dõi là: tình trạng ít vận động, các khâu chuẩn bị thức ăn, các động tác nhai và nuốt. Cần biết rằng ở bệnh nhân có tăng nhu cầu chuyển hoá, một số thuốc điều trị có thể ảnh hưởng tới ăn uống của bệnh nhân. Ngoài ra tình trạng trầm cảm, sa sút, chán ăn, lờn giọng, nôn, táo... cũng đều ảnh hưởng lớn tới dinh dưỡng của bệnh nhân. Vì vậy đối với từng trường hợp bệnh nhân nhất định, cần xem xét chế độ ăn thích hợp, đảm bảo đủ năng lượng

không để ảnh hưởng tới thể trọng của bệnh nhân. Việc sử dụng các thức ăn lỏng, có đủ chất xơ, đủ thành phần năng lượng và vi chất phải được hết sức chú trọng. Ngoài ra, cần đề phòng tình trạng loãng xương của bệnh nhân. Người nhà chăm sóc bệnh nhân cần nhắc nhở bệnh nhân: không nên nuốt vội, nuốt miếng nhỏ, nhai kỹ, nuốt từng miếng cho hết trước khi ăn tiếp miếng sau. Đồng thời cũng cần biết cách cấp cứu tại chỗ khi có tình trạng nghẹn nuốt hoặc nuốt lạc đường.

Ở gia đình cũng cần chú ý từ đệm trải giường, thảm trải nhà, bông vệ sinh, bông tắm, xe lăn, các vật dụng hỗ trợ khác trong sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân.

Như vậy dù điều trị nội khoa hay ngoại khoa, điều trị phục hồi chức năng nói riêng, chăm sóc bệnh nhân nói chung ở mọi giai đoạn, tiến triển của bệnh Parkinson đều rất quan trọng. Nếu phục hồi chức năng gồm các liệu pháp vận động, vật lý, xoa bóp, v.v... thì việc giúp đỡ hướng dẫn bệnh nhân tập luyện theo những chương trình cụ thể ở bệnh viện cũng như tại gia đình sẽ có tác dụng rất tốt, không những đối với hoạt động thần kinh mà còn cả đối với hoạt động tâm trí của các bệnh nhân này. Điều cần quan tâm là trong mọi quá trình theo dõi điều trị không nên quên vai trò của liệu pháp tâm lý nhằm giải toả mối bi quan lo lắng của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân. Tất cả mọi cố gắng đều phải nhằm giải quyết tốt các triệu chứng bệnh lý, hạ thấp tỷ lệ tai biến và tử vong, kéo dài tuổi thọ và nhất là nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abstracts of the 2nd International Symposium of the Asian and Pacific Parkinson's Disease Association, Oct 4 - 6, 1999, Maihama, Japan.
2. Abstracts of the 4th World Parkinson's Disease Day International Symposium, April, 9, 2000, Tokyo, Japan.
3. Abstracts of the XIV International Congress on Parkinson's Disease, 2001, Helsinki, Finland (in Parkinsonism and Related Disorders, Vol. 7 Suppl, 2001).
4. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology, 6th ed, McGraw - Hill, 1997.
5. Bradley WG, Doroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Neurology in clinical practice, 2nd ed. Butterworth - Heinemann, 1996.
6. Cambier J, Masson M, Dehen H. Neurologie, 9e ed. Masson, 1998.
7. Gauthier S, Cummings JL (eds) Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual. Martin Dunitz, 2000.
8. Goetz CG, Pappert EJ. Textbook of Clinical Neurology, W. B. Saunders Co. , 1999.

9. Mizuno Y. (ed). Neuroprotection and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. The Royal Society of Medicine Press Ltd. Round Table Series 71, London, 2000.
10. Rowland LP (ed). Merritt's Textbook of Neurology, 9th ed. William and Wilkins, 1995.
11. Siegel GJ, Albers RW, Agranoff BW, Katzman R (eds). Basic Neurochemistry, 3rd ed. Little, Brown and Co., 1981.
12. Uldry P. Regli F. Neurologie du sujet âgé. Masson, 1993.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BỆNH PARKINSON

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

NGUYỄN THỊ KIM LIÊN

Biên tập:

BS. TRẦN QUYÊN

Sửa bản in:

TRẦN QUYÊN

Trình bày bìa:

CHU HÙNG

In 1.000 cuốn khổ 13x19 cm tại Xưởng in Nhà xuất bản y học.
Giấy đăng ký kế hoạch xuất bản số: 15 - 915/XB-QLXB ngày
5/7/2001. In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2002.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
352 ĐỘI CẤN - BA ĐÌNH - HÀ NỘI

ĐT: 7625922 - 7625934
Fax: 04 - 7625923



MS: $\frac{61 - 610.3}{915 - 2001}$
YH - 2001

SÁCH TRỢ GIÁ

GIÁ: 7.000Đ

